

ORVOSI HETILAP

A l a p í t v a 1 8 5 7 - b e n

144. évfolyam, 18. szám

2003. május 4.

560 Ft

| | |
|---|-----|
| A botulinum A-toxin alkalmazásáról | 837 |
| TERÁPIÁS KÉRDÉSEK | |
| Akut ischaemiás szindróma komplex kezelése | 845 |
| Az asthma bronchiale kezelése terhességben | 855 |
| EREDETI KÖZLEMÉNYEK | |
| Nukleáris faktor-kappa B aktiváció – kulcsszerep az onkogenesisben? Krónikus hepatitis C vírus infekció és lymphomagenesis | 863 |
| TÉNYALAPÚ ORVOSLÁS – MINŐSÉGFEJLESZTÉS | |
| Bizonyítékokon alapuló laboratóriumi medicina | 869 |
| MARKUSOVSKY LAJOS EMLÉKÜLÉS 2003. | 877 |
| FOLYÓIRATREFERÁTUMOK | 881 |
| HÍREK | 886 |

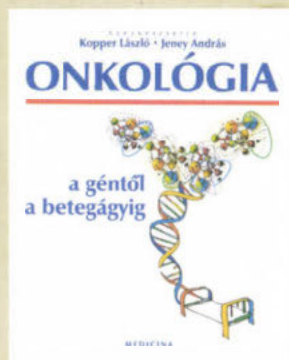


A MARKUSOVSKY LAJOS ALAPÍTVÁNY
TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA



MEDICINA KÖNYVKIADÓ

ajánlata



Onkológia – a géntől a betegéig

Szerkesztette: Kopper László, Jeney András

A daganatos betegségek ellen akkor vehetjük fel az eddigieknél sikerebben a küzdelmet, ha minél jobban megismerjük létrejöttük okait, kialakulásuk körülményeit, növekedésük és terjedésük jellegzetességeit. Ezekre a bővülő ismeretekre és változó szemléletmódra alapozódhat a korszerű megelőzés, a diagnosztika és a terápia stratégiája.

A könyv az onkológia elméleti és gyakorlati kérdéseinek fontos és új adatait foglalja össze, valóban a géntől a betegéig, a molekuláris szintű szabályozási zavaroktól a daganat és a szervezet kapcsolatán keresztül a rehabilitáció lehetőségéig. Foglalkozik a diagnosztika és a terápia kulcskérdéseivel, nem titkolva a még megválaszolandó problémákat, a gyakorló orvosra váró kihívásokat.

Elsősorban orvostanhallgatóknak és rezidenseknek ajánljuk, hogy eligazodjanak e szerteágazó multidiszciplináris területen, de minden, az onkológia iránt érdeklődő szakember haszonnal forgathatja.

Formátum: 200 × 253 mm Terjedelem: 432 oldal Bolti ár: 4650 Ft

Diabetes mellitus Elmélet és klinikum

Szerkesztette: Halmos Tamás, Jermendy György

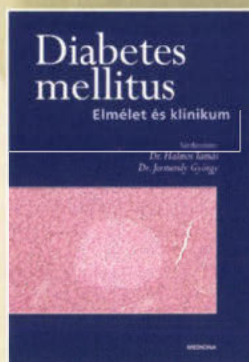
Harmadik, bővített, átdolgozott kiadás

A könyv első kiadása 1997-ben jelent meg. Sikerét bizonyította, hogy hamarosan változatlan utánnomás követte. Az ezredfordulóra felhalmozódott új ismeretek szükségessé tették a könyv harmadik, bővített és átdolgozott kiadásának megjelentetését.

A kézikönyv szerkesztői új szerzőket is felkértek, és jelentősen bővítették az elméleti vonatkozások tárgyalását. A klinikai rész elsősorban az elmúlt öt év új terápiás lehetőségeinek ismertetésével bővült, de több új fejezet is számot tarthat a klinikusok érdeklődésére. Az új kiadásban fellelhető változásokat a kézikönyv alcíme is tükrözi.

A diabetes mellitus a medicina számos szakterületét érinti, így a kézikönyv nem csak a diabetológia iránt érdeklődő belgyógyászok számára ajánlható; az egyes fejezetek szemészek, neurológusok, nefrológusok, bőrgyógyászok, sürgősségi betegellátással foglalkozó orvosok, endokrinológusok és háziorvosok érdeklődésére is számot tarthatnak.

Formátum: 168 × 238 mm Terjedelem: 848 oldal Bolti ár: 6400 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

ORVOSI HETILAP

144. évfolyam 18. szám – 2003. május 4.



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

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 Gézné 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 18. szám – 2003. május 4.

A MARKUSOVSZKY LAJOS ALAPÍTVÁNY
TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

HUNGARIAN MEDICAL JOURNAL

May 4., 2003. Volume 144. No. 18.

OFFICIAL JOURNAL OF
MARKUSOVSZKY LAJOS' FOUNDATION






| | | | |
|--|------------|--|------------|
| A botulinum A-toxin alkalmazásáról Zajáczy Magdolna dr. | 837 | On the usage possibilities of the botulinum A toxin Zajáczy, M. | 837 |
| TERÁPIÁS KÉRDÉSEK | | THERAPEUTIC QUESTIONS | |
| Akut ischaemiás szindróma komplex kezelése Papp Lajos dr., Cziráki Attila dr., Horváth Iván dr. | 845 | Complex treatment of acute ischaemic syndrome Papp, L., Cziráki, A., Horváth, I. | 845 |
| Az asthma bronchiale kezelése terhességben Somoskövi Ákos dr., Tamási Lilla dr., Bártfai Zoltán dr., Tolnay Edina dr. | 855 | Treatment of bronchial asthma in pregnancy Somoskövi, Á., Tamási, L., Bártfai, Z., Tolnay, E. | 855 |
| EREDETI KÖZLEMÉNYEK | | ORIGINAL ARTICLES | |
| Nukleáris faktor-kappa B aktiváció – kulcsszerep az onkogenezisben? Krónikus hepatitis C vírus fertőzés és lymphomagenesis Gasztonyi Beáta dr., Pár Alajos dr., Kiss Katalin dr., Kereskai László dr., Szomor Árpád dr., Szeberényi József dr., Pajor László dr., Mózsik Gyula dr. | 863 | Activation of the nuclear factor kappa B – key-role in oncogenesis? Chronic hepatitis C virus infection and lymphomagenesis Gasztonyi, B., Pár, A., Kiss, K., Kereskai, L., Szomor, Á., Szeberényi, J., Pajor, L., Mózsik, Gy. | 863 |
| TÉNYALAPÚ ORVOSLÁS – MINŐSÉGFEJLESZTÉS | | EVIDENCE-BASED MEDICINE – QUALITY IMPROVEMENT | |
| Bizonyítékokon alapuló laboratóriumi medicina Horváth Andrea Rita dr. | 869 | Evidence-based laboratory medicine Horváth, A. R. | 869 |
| MARKUSOVSZKY LAJOS EMLÉKÜLÉS 2003 | 877 | MARKUSOVSZKY LAJOS MEMORIAL MEETING 2003 | 877 |
| FOLYÓIRATREFERÁTUMOK | 881 | FROM THE LITERATURE | 881 |
| HÍREK | 886 | NEWS | 886 |
| PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK | 887 | OH-QUIZ | 887 |
| OH-QUIZ | 887 | | |

BOTOX[®]

A-típusú Botulinum Toxin

Tisztított neurotoxin komplex

A BOTOX injekció Magyarországon

-  *blepharospasmus,*
-  *hemifacialis spasmus,*
-  *cervicalis dystonia (torticollis), valamint*
-  *gyerekkorban a Little-kórban az **equinovarus** és*
-  *felőttkorban a stroke utáni **kéz- és csukló-spasmusok***
kezelésére regisztrált.

A porampulla 100 egység neurotoxin komplexet tartalmaz.



Magyarországon forgalmazza:
INThERA Kft.
1222 Budapest, Háros u. 103.
Telefon: 227 6680 • Fax: 227 6678
e-mail: inthera@elender.hu



További információkkal készséggel állunk rendelkezésükre!

Figyelmeztetés: a BOTOX ajánlott adagjai nem helyettesíthetők más botulinum toxin készítmények adagjaival!

ÚTMUTATÓ AZ ORVOSI HETILAP SZERZŐI SZÁMÁRA

A folyóirat célja. Az Orvosi Hetilap összefoglaló közleményeket, eredeti tudományos munkákat és rövid kísérletes tanulmányokat, esetismertetőket közöl 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, könyvismertetőket, valamint egyéb, az orvostudománnyal kapcsolatos aktuális írásokat.

A kéziratok elbírálásának és elfogadásának joga a szerkesztőséget illeti. Az útmutató gondos tanulmányozása és a kéziratnak az abban foglaltak szerinti elkészítése meggyorsítja a kéziratok szerkesztőségi feldolgozását.

Kéziratok: A kéziratokat magyar nyelven kell beküldeni gépirással, 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 (*.tif, *.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. címodaldal; 2. magyar összefoglalás, kulcsszavak; 3. angol összefoglalás (angol címmel), key words; 4. rövidítések jegyzéke (ha van); 5. szöveg; 6. irodalomjegyzék; 7. táblázatok; 8. ábrák; 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 gépelte 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 kérdésfelvetést. 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 kéziratához csatolni kell az illetékes etikai bizottság állásfoglalását és ezt a módszertani részben fel kell tüntetni.

Állatkísérletek esetén a Magyar Tudományos Akadémia – Egészségügyi Tudományos 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 törtként 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) gépelte 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”) irandó. 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 műtétet szerzett tapasztalataink. *Orv. Hetil.*, 1982, 123, 2293-2298.

Az idézett hivatkozások száma maximálisan 50 lehet. A kézirat szövegében az utalás az adott tétel számának 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 útmutatásnak.

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.

A botulinum A-toxin alkalmazásáról

Zajác Magdolna dr.

Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Általános Orvostudományi Kar, Szemklinika (igazgató: Berta András dr.)

A botulinum A-toxin gátolja a praesynapticus végké-szülékek vesiculáiból az acetilkolin felszabadulását. Hatása átmeneti farmakológiai neurectomia. Az egyes izmokat, izomcsoportokat szelektív módon bé-níftja. A toxin alkalmazási területe egyre nő. Kiemel-kező jelentőségű az átmeneti funkcionális vakságot okozó blepharospasmusok esetében, amelyek kiala-kulása véletlenszerű, időtartamuk bizonytalan és így akár életveszélyt is jelenthetnek. Nincs alternatív kezelési mód. A szemészet területén kancsalság, nystagmus kezelésére, entropiumellenes műtét helyett alkalmazzák. Fokális dystoniák, dysphonia, tremor palatinus, dysphagia, az oesophagus sphincter görcse, nasalis hypersecretio, hemifacialis spasmus, fejfájás, fokális hyperhidrosis, proctalgia fugax, dia-beteses gastroparesis, vizeleési nehézségek a legtöb-bek által ajánlott felhasználási területek. Az utóbbi években szépítőszerként terjedt el a toxin. Ráncokat okozó izmok ellazításával átmeneti eredmény érhető el vele. A botulinum A-toxin általános mellékha-tása nincs. Lokális mellékhatásként haematomák ala-kulhatnak ki, esetleg a szomszédos izmok nem kí-vánt, átmeneti paresise fordulhat elő.

Kulcsszavak: botulinum A-toxin, farmakológiai neurecto-mia, terápiás alkalmazás, esztétikai alkalmazás

On the usage possibilities of the botulinum A toxin. The botulinum A toxin inhibits the release of acethylcoline from the vesicles of presynaptic neuronal end plates. Its effect is a transient pharmacological neu-rectomy. The toxin is used more and more widespre-adingly. It selectively inhibits certain muscles or gro-ups of muscles. Its use is of outstanding importance in the treatment of blepharospasm, a disease possibly causing transient functional blindness. This blindness develops randomly, with undetermined duration, therefore it may even threaten the life of the patient. There is no alternative treatment. In ophthalmology, the toxin is used in the therapy of strabismus and nystagmus, as well as replacing entropion operati-ons. Most often its use is suggested in the treatment of focal dystonies, dysphonia, tremor palatinus, dysphagia, spasm of the oesophagus sphincter mus-cle, nasal hypersecretion, hemifacial spasm, headaches, focal hyperhidrosis, proctalgia fugax, diabetic gast-roparesis and difficulties in urination. In the past few years, the toxin has been used for esthetic reasons as well. By relaxing the muscles causing wrinkles, non-permanent result may be reached with its use. The botulinum A toxin does not have general side effects. As local side effects, haematomas and unwanted, transient paresis of the neighboring muscles can be mentioned.

Key words: botulinum A toxin, pharmacological neu-rec-tomy, therapeutic use, esthetic use

A botulizmussal kapcsolatos első adatok a korábban jól ismert költőtől és orvostól, *Justinus Kernertől* származnak (15). A 18. században először Délnyugat-Németországban lépett fel különleges tünetekkel járó mérgezés. Főleg Würtemberg környékén és Baden nagyhercegségben terjedt a betegség. Kolbász-méregnek (Wurstgift), venenum botulinumnak, botulizmusnak, allantiasisnak nevezték. 1793–1827 között 234 esetet ismertettek, majd 1853-ig 400-ra emelkedett a megbetegedések száma, és ezek közül 150 volt halálos. Később még tovább terjedt a jelleg-zetes betegség más területeken is. Magyarországi esetekről *Glass* tollából jelent meg az első közlemény 1888-ban (11).

Megfigyelték, hogy a betegséget valószínűleg nem megfelelően konzervált, állati eredetű táplálék fo-gyasztása okozza. Főleg a házi kolbászok lehetnek mérgezőek, de vad- és májpestétomok, sonka, sós hering, rák, tintahal stb. szintén (6). Közös volt ezekben a készítményekben, hogy levegőtől elzárva

tárolták. Valószínűnek látták tehát, hogy a hatásért egy ptomain felelős, amit egy anaerob baktérium termel. 1897-ben sikerült *Ermengemnek* a spóráképző, anaerob baktériumot kimutatni, és a botulizmus-nak nevezett mérgezéssel kapcsolatba hozni (4). A kórokozó 4–9 μ hosszú, 0,2 μ vastag, gyengén mo-zog, a legjobban 20–30 °C között, 35 °C fölött már gyengébben növekszik és könnyen bomló toxint ter-mel.

A *Clostridium botulinum* tulajdonságai több, ad-dig megmagyarázhatatlan jelenségre fényt derítet-tek. Rájöttek például arra, hogy sohasem az egész kolbásztömeg fertőzött. A svábok például szívesen csinálták a disznógyomorba töltött vastagkolbászok-at, amelyeknek csak a külső része konzerválódott a hőtől (füstöléstől), a közepe nem, és az nem is tudott kiszáradni. A belső részek tehát alkalmasak voltak a baktériumok fejlődéséhez.

Ezen adatok ismerete nemcsak orvostörténeti je-lentőségű. A utóbbi időben a napi sajtóban néha le-het olvasni arról, hogy Amerikában is fellépett a bo-tulizmus, az ok pedig a nem szakszerűen végzett há-zi élelmiszer-tartósításban keresendő. Napjainkban a hasonló jellegű tevékenység és annak módja is meg-fontolandó tehát.

A szerkesztőség felkérésére írt tanulmány.

Rövidítések: BAT = botulinum A-toxin

A megbetegedés általános rossz közérzettel, hányással, esetleg hasmenéssel kezdődik. A tünetek 2–3 óra múlva, de akár 7–9 nappal később is felléphetnek. A gastroenteralis tünetek azonban soha nem olyan intenzívek, mint például kolera fennállásakor. Az esetek nagy részében azonban igen jellemzőek az idegrendszer különböző részein fellépő funkciózavarok.

Igen típusos a bőr, a nyelv, a nyálkahártyák szárazsága és az izzadás megszűnése, továbbá a könnytermelés lényeges csökkenése. A bélnyálkahártya száradása miatt súlyos obstipatio léphet fel, a bronchusnyálkahártya érintettsége miatt pedig heves köhögés.

Kétségtelen, hogy a legsúlyosabb tüneteket az agyidegek területén létrejövő funkciózavarok képezik. Gyakran a szemek területén lépnek fel innervációs zavarok. Számos szemizom bénulhat, ezért diplopia léphet fel, accomodatiobénulás, a m. levator bénulásakor ptosis. De látászavarok, a színlátás anomáliája, átmeneti vakság bekövetkezését is leírták. Érintett lehet a n. hypoglossus és a n. glossopharyngeus területe is. Az idegrendszer központi részei és a spinalis idegek már jóval ritkábban károsodnak. Az általános izomgyengeség súlyos esetekben jellemző lehet.

Hogyan lett a botulinumtoxin gyógyszerre

Conrad Behrens, német farmakológus, kijevei egyetemi tanár ötlete volt az extraocularis izmok farmakológiai bénítása (3). Az extraocularis izmok időszakos spasmusa (blepharospasmus) akkor és most is komoly problémát jelent, mivel végleges meggyógyítása lehetetlen. Behrens farmakológiai bénítószerként az alkoholt ajánlotta. Ez a módszer nem vált be (3). E sorok írója még adott 60%-os alkoholt (novocainnal) a m. orbicularis területére. A beavatkozás sokszor hatástalan volt, rosszabb esetben viszont marandó paresist okozott. Scott és mtsai 1972-ben eleve-nítették fel Behrens ötletét, és különböző vegyületekkel próbálták a külső szemizmokat átmenetileg bénítani (diizopropilfluorofoszfát, kobraméreg) (28). A botulizmus (allantiasis, kolbászmérgezés) szemtüneteit (homályos látás, diplopia) elemezve Scott a botulinumtoxinnal vélte megtalálni a keresett vegyületet. Sikeres állatkísérletek után 1977-ben kezdte emberen alkalmazni a botulinum A-toxint a külső szemizmok gyengítésére a kancsalság hagyományos sebészeti kezelésének alternatívájaként. A kedvező tapasztalatok alapján a szer alkalmazási területét később kiterjesztették essentialis blepharospasmus, hemifacialis spasmus és egyéb, a későbbiekben részletesen felsorolandó spasticus kórképre. Az utóbbi években az esztétikai sebészet kedvenc szerévé vált. Segítségével kevésbé invazív módon az arc ráncalanítása történik. Nagy hátránya, hogy a hatás csak átmeneti.

1989-ig Scott irányításával 293 amerikai kutatóintézet és 27 külföldi intézet számolt be kb. 6000

kancsalság, 10 000 blepharospasmus és 3600 hemifacialis spasmus sikeres kezeléséről (28). Ekkor került forgalomba a botulinum A toxin (BAT) hivatalos gyógyszerként.

A *Clostridium botulinum* anaerob baktérium, 7 toxint termel. Az A-toxin ezek egyike, egy 140 000 molsúlyú, kétláncú fehérje. A természetben előforduló toxinok közül egyik legveszélyesebb, letális dózisa mikrogrammos nagyságrendű. A toxin a motoros végkészülékekhez specifikusan kötődik. Ennek eredménye, hogy nanogrammmnyi mennyiséget egy izomba fecskendezve, az izom vagy izomcsoport szelektíve bénul, 6–8 hét alatt azonban az axonból új végkészülékek képződnek, és ezzel a korábbi izomműködés visszatér.

Magyarországon a BAT-ot két cég forgalmazza. Az Allergan cég készítménye Botox néven ismeretes. Egy szárazampullában 0,05 mikrogramm hatóanyag van, ez egyébként 100 E. A szer mélyhűtve tárolandó és izotóniás (0,9%-os) NaCl-ban oldandó fel. Feloldva könnyen bomlik, ezért 6 órán belül fel kell használni. A másik kapható készítmény a Speywood cég Dysport nevű készítménye, amely 500 E-t tartalmaz. (1 E egy egér letális adagja intraperitonealis alkalmazva). A Botox- és a Dysport-egységek között különbség van. Az utóbbi cég képviselője szerint 100 E Botox felel meg 400 E Dysportnak. Ezért az egyes kórképek kezelésére az irodalmi adatok valójában több E-t ajánlanak, mint Botoxból. A hígításokat és dózissokat az egyes betegségek kapcsán említjük meg.

Felhasználási területek

Szemészet

A BAT felhasználása a külső szemizmok területén kezdődött. Scott 67 kancsal beteget kezelt vele. Leírása szerint az izom paralysis 4–5 napon belül jelentkezett, és maximálisan 6 hónapig tartott. 40 prizma-dioptria volt a legtöbb, e módszerrel korrigálható kancsalság (28).

A kancsalság egyébként jól operálható, de nem mindig érhető el parallel szemállás. Túl- vagy alulkorrekció esetében segíthet a BAT. Az izmokban azonban létrejöhet atrophia és a homolateralis antagonista túlműködése. Nem ajánlják a BAT-t 25° kancsalság felett sem. Viszont maximálisan ajánlható, ha az operatív terápia kontraindikált (pl. elülső segmentum ischaemia, ablatioellenes műtét után, glaucoma absolutum stb. eseteiben)

Strabismus paralyticus fennállásának kezdetén, amikor van lehetőség a spontán javulásra, ajánlják. Krónikusan fennálló bénulásakor az izomcontractura csökkenthető vele a műtét előtt. Bénulásos kancsalságnál azonban mindig arra kell gondolni, hogy a diplopiát a beteg esetleg megszokta, fejtartással kompenzálja. A megváltozott és idővel változó kettős közp. helyzete és helye viszont esetleg igen zavaró lehet.

Endokrin ophthalmopathia esetében kezdetben szintén izomcontractura áll csak fenn, később azonban

funkcionális merevség, az izom kötőszövetes elfajulása is bekövetkezik. A BAT átmenetileg segíthet, főleg a kezdeti stádiumban. Sajnos azonban súlyos endokrin ophthalmopathia esetében nem mindig elegendő a felső szemhéj műtéti vagy BAT által való süllyesztése, hanem az orbita dekompresszióját is el kell végezni.

Ajánlják a BAT-ot nystagmus ellen is, azonban az eredmények és vélemények különbözőek. Mind a 4 egyenes szemizom BAT-nal való beinjekciózása eredménnyel kecsegtethet. A hatás azonban természetesen átmeneti és rövid ideig tart. A nystagmus vertikális formájában a toxin retrobulbaris injekcióját javasolják. Gyakran azonban nem kívánt mellékhatás, pl. ptosis lép fel.

Szemészeti-ideggyógyászati területet érint a krokodilkönnnyek szindróma kérdése. Facialisbénulás esetén a bénult oldalon többnyire étkezés alkalmával erős könnycsorgás jelentkezik. Az elnevezés egyébként arra utal, hogy a krokodilnak állítólag étkezés közben folyik a könnye. Az elváltozás általában jó prognózisú, évek alatt kezelés nélkül is meggyógyulhat. A tünetcsökkentés azonban kétségtelenül indokolt. Meyer megfigyelései szerint a fokozott könnytermelés Botox hatására hosszan tartóan a normális oldal értékeire csökken (20). A glandula lacrimalisba adandó dózis 3–4 E Botox.

Blepharospasmus

Ennek a betegségnek külön fejezetben való kiemelését azért tartjuk indokoltnak, mert esetenként a blepharospasmus életveszélyt jelenthet, és gyakran, időszakosan munkaképesség-csökkenést.

A blepharospasmus a szemhéjak akaratlan, ismétlődő görcsös becsukódása, amelynek oka a m. orbicularis oculi spasmus. A betegség 80–90%-ban kétoldali, általában az 50–60. életév után kezdődik, nőket gyakrabban érint. Az arc más izmainak nem akaratlagos mozgásával is együtt járhat. A tünetek egy idő után állandósulnak, és a mindennapi életvitel egyre nehezebb lesz. A munka, az autóvezetés, de még az utcán való járás is nehezzé, illetve lehetetlenné válik. A görcsös roham alatt a beteg teljesen vak, és nem lehet tudni, hogy a szem meddig lesz zárva.

Ismeretes a tüneti blepharospasmus. Ilyenkor a szemhéjgörcsöt a szem elülső részének valamely, főként gyulladásszerű betegsége váltja ki. Ezek az esetek azonban gyógyíthatók, és a blepharospasmus rendszerint nem állandósul.

Az essentialis esetek etiológiája tisztázatlan. Régebben funkcionális, pszichés zavarnak tartották, ma inkább az agytörzs organikus diszfunkciójának. Okként szerepelhet a diencephalon vagy a bazális ganglionak károsodása, az agytörzsi magvak sejtvesztése stb. A kezelésre számos, a központi idegrendszerre ható szert kipróbáltak (antikolinerg, dopaminantagonista, tranquillansok stb.), de csekély eredménnyel.

A blepharospasmus kezelésében műtéti eljárások is szóba jönnek. Az egyik módszer a szelektív facialis neurectomia, amelynek distalis és proximalis formája ismert. A másik eljárás a myectomy. A blepharospasmus évek alatt a szemöldök ptosisához vezet. A mű-

tét a szemöldök műtéti megemelése, amely egyben a szemhéj emelését is segíti. Lényege a szemöldök fölé, minimálisan 1 cm széles, teljes szemöldökhosszra terjedő bőrsíknak az alatta lévő m. orbicularisszal együtt történő, csonthártáig hatoló kimetszése és a bőrszélek alápreparálás nélküli összevarrása (36).

A blepharospasmus dermatochalasiát, a m. levator aponeurosis és a ligamentum canthi externi defektusát is okozhatja (21). Sokszor ezért indokolt a felső szemhéj műtéti megemelése, az aponeurosis reinsertiója, bőr és izomkimetszés a szemhéjból vagy redőképző varrat behelyezése (35).

Scott (28) útmutatása alapján Frueh és munkatársai alkalmazták (8) először a BAT-ot 1983-ban blepharospasmus megoldására. Noha az izom denervációja átmeneti és szükséges volt a szer időnkénti újraadása, a betegek több mint 90%-a szignifikáns javulásról számolt be. Az amerikai szemészeti akadémia 1989-ben 4340 eset értékelése kapcsán már a BAT-ot javasolta első terápiás választásnak blepharospasmus fennállásakor (1). A különböző munkacsoportok 70–100%-os eredményességről számoltak be a továbbiakban. Magyarországon Gergely és Bihari 1986 óta használják jó eredménnyel a BAT-t essentialis blepharospasmus, hemifacialis spasmus és torticollis eseteiben (10).

A debreceni Szemklinikán az első kezelés 1993 májusában történt. A kezdeti tapasztalatokról a Központi Honvédkórház hasonló kezeléseinek eredményeivel együtt 1998-ban számoltunk be (36). Először mindössze 4 beteget kezeltünk. Jelenleg a kezelték száma 67. Vannak betegeink Erdélyből és a volt Jugoszlávia területéről is. A kezelendők száma egyre növekszik. Összesen 3 beteg morzsolódott le (távoli lakhely, más kezelési hely keresése), ketten meghaltak, kettő pedig 8, illetve 3 évi kezelés után gyógyultnak tekinthető. Minden beteg évente 4 alkalommal kapja a kezelést, ami összesen a 9 év alatt több mint 1600 beavatkozásnak felel meg.

Igen lényegesnek tartom hangsúlyozni, hogy a jelenlegi 67 beteg 4 kivételével csökkent könnytermelésű, igen alacsony Schirmer-próba- és BUT- (break up time) értékkel. Sajnos az anamnesztikus adatok alapján kideríthetetlen, hogy mi jelentkezett előbb, a sicca szindróma vagy a blepharospasmus.

A betegek kezelése mindig csoportosan történik. Egy Botox szárazampullát 5 ml NaCl-dal hígítunk, ebből 1 ml-t 12–13 beszúrási pontban elosztva adunk be. Egy beteg egy alkalommal a két oldalra 20–25 E-t kap. A hígítás ezen módja nekünk bevált. A viszonylag kis folyadékmennyiséggel ugyanis elkerülhető, hogy bénítani nem kívánt szomszédos izmokba (pl. m. levator palpebrae) diffundáljon a folyadék. A 1600 applikáció alkalmával mindössze egyszer jelentkezett néhány hétig tartó, átmeneti ptosis. Ahol a spasmus más izmokat is érintett (pl. állremegés), ott több szert adunk (30–35 E) és az érintett arcterületet is infiltráltuk. A Dysportot nem próbáltuk ki, ezért nem ismerjük az ideális hígítást.

Egyetlen betegünk volt (65 éves férfi beteg), akinek a Botox nem használt. Amikor hozzánk került, már 7 éve nem nyitotta ki a szemét. Leletei szerint más intézet ideggyógyászatán már kapott Botoxot,

mégpedig 200 E-t egy alkalommal. Hatás nem jelentkezett. Ennek ellenére mi is megpróbáltuk, ugyancsak hatástalanul. Ekkor elvégeztük az előbb említett műtéteket (myectomy, neurectomia). Néhány hétig időnként nehezen nyitotta a szemét, majd visszatért a korábbi állapot.

A többi betegünk esetében 8–12 hétig jó hatásúnak bizonyult a szer, majd a blepharospasmus fokozatosan újra jelentkezett. Meggyőződésünk, hogy a blepharospasmus ellen jelenleg a leghatásosabb terápiás szer a BAT.

A hatás gyengülését nem észleltük. Egyszer fordult csak elő, hogy a beadást követő második héten kialakult lázas betegség a hatást teljesen felfüggesztette. Három esetben a hatás néha tovább tartott, mint 3 hónap, és ilyenkor az érintettek 1–1 kezelés kihagyását kérték. Egy esetben véglegesnek (az idegvégződés irreverzibilis károsodása) volt tekinthető a gyógyulás, egy esetben pedig (már 3 kezelés kihagyását kérte a beteg) valószínűnek.

Mellékhatásként a már említett ptosison kívül szemhéj-haematomákat észleltünk. A felső szemhéj retractiója miatt 3 esetben fokozott corneaszáradás lépett fel. Diplopiát és általános mellékhatást nem láttunk.

A kezelést mindig ambulanter végezzük, ami előtt a betegek látásélességét, szemnyomását és könnytermelését megmérjük.

A csoportos kezelés oka főként pénzügyi. Blepharospasmus esetében 1 ampulla Botox 4–5 betegnek elegendő. Egy beteg tehát évente 1 ampullát (100 E) kap meg, amelynek ára jelenleg (2002. október) 69 658 Ft. (A Dysport ára 65 143 Ft) *Schrider és mtsai* 1999-ben számításokat végeztek Ausztriában, és az évi költséget 2847 Schillingben állapították meg (26).

A csoportos kezelések másik pozitív oka, hogy az érintett betegek betegklub tagjainak tekinthetik csoportjukat, boldogan találkoznak egymással és ez enyhíti a közös nehézségeiket.

Fül-orr-gégészet

A BAT-t a fül-orr-gégészet területén is sok esetben eredményesen használják.

A fokális dystoniák leggyakoribb formája a spasticus torticollis, ami a nyaki régió izmainak akaratlan és ismétlődő aktivitását jelenti. A dystoniásan aktív izmok területén gyakran fájdalom is jelentkezik, sőt például a nyakcsigolyák szekunder elváltozása is bekövetkezhet. Az érintett izom identifikálását EMG (elektromiográfia) segítheti. Ez a módszer alkalmas a kezelés eredményének egzakt megállapítására is. *Laskawi* beteganyagában 136 E Botoxszal jó eredményt ért el, a hatás 13–15 hétig tartott (16). Leírtak mellékhatásokat, mint szájszárazság, dysphagia, fáradtság, beszédzavar. Feltételezik, hogy a viszonylag magas dózis antitestképződést provokál.

Az oromandibularis dystonia képe igen változatos lehet. Akaratlan nyelvmozgások, szájnnyitási és -zá-

rásí rendellenesség, az áll oldaldeviációja a tünetek. Ha ezekhez még blepharospasmus is társul, Meigszindrómának nevezzük a körképet. A tünetek kezelésére *Laskawi* 2–60 E Botox adását javasolja a különböző izmokba. Az előzőekben említettekén kívül felléphet kifejezett rágási gyengeség (16).

A fül-orr-gégészet területén a következő, BAT-nal kezelendő körkép a tremor palatini. Az esetek mintegy egyharmadában a tremor „ear click”-et, csattanós zajt okoz, amely igen zavarja a beteget. A BAT adása a m. tensor veli palatiniba indokolt. Tapasztalt szerzők 10–17 E BAT adását ajánlják oldalanként. Mellékhatásként nyelési nehézséget említenek nasalis regurgitációval. Esetleg otitis media is kialakulhat.

Spasmusos dysphonia a larynx izmainak dystoniás működése talaján alakul ki. Megkülönböztetnek adductor és abductor formát. Az adductor jellegű gyakori, az esetek mintegy 90%-a. A beteg hangja megváltozik. A m. vocalis, thyroarytenoides, illetve a m. crycoarytenoideus posterior a BAT injekció számára a célizmok. Lehet transoralisan vagy transcutan adni, bi- vagy unilaterálisan. Az ajánlott dózisok változóak, 3,75 E-től 30 E-ig terjedőek. Az adductor típusú esetekben akár 90%-os eredményesség is elérhető. Mellékhatás jelentkezhet rekedtség formájában. Esetleg dysphagia enyhe aspirációval felléphet.

A különféle dysphagiák is kezelhetők BAT-nal. A felső oesophagusspincter görcse vagy neurogén eredetű lassú relaxatio az ok. De kialakulhat tumoreltávolítás után is szekunder módon. Fontos a funkcionális diagnosztika (pl. videofluoroszkópia, oesophagusmanometria).

A kezelés célizma a m. constrictor pharyngis. Az applikáció intubációs narkózisban végezhető, mégpedig 3 pontban elosztva (jobb és bal oldalon, továbbá hátul középen). A magasság a klinikai képtől és az EMG-től függő. A beszámolók 71,4–80%-ig megjavuló nyelési funkcióról szólnak. Az adag 2,5–30 E Botox vagy 80–120 E Dysport lehet. Hatás 2 héttől 7 hónapig tart. Mellékhatást tudunkkal nem közöltek.

A fül-orr-gégészek (*Rohrbach és Laskawi*) megkezdték a BAT nyálkahártya-felületre való applikálását. Kis spongyadarabot itatnak át 20 E BAT-nal és az orra juttatják (24). A nasalis hypersecretio 5 nap alatt megszűnik, majd 2 hét múlva jelentkezik újra.

Neurológia

Az első motoros neuron károsodása (vérzés, trauma, gyulladás) általában bénulást, izomtónus-fokozódást és ezekhez társuló fájdalmat okoz. Általánosan adott izomtónus-csökkentő szerek viszont fáradtságot, hypotoniát, általános izomgyengeséget okozhatnak. Ezért a spasmusok lokális kezeléseket szívesen felhasználják a BAT-t. Botoxból a kezelendő területtől és izmoktól függően *Wissel és mtsai* 15–600 E-t ajánlanak (34). Kezelték a könyök, csukló, ujjak, csípő, lábak, térd mozgásait akadályozó izomspasmusokat, sőt a spasztikus szájzárát is. Lényeges mellékhatást nem láttak.

Az izomspasmus eredetű fejfájások esetén a toxin craniofacialis (frontalis, temporalis) izmokba való adása szintén jó hatású lehet (29). Keleti kollégáink, akik a kínai akupunktúrát alkalmazzák, a Fung Chou pontba (a migrén klasszikus akupunktúrák pontja) ajánlanak adni 25 E BAT-ot.

Általában enyhe blepharospasmussal kezdődik, majd az egész arcfélre kiterjed a hemifacialis spasmusnak vagy facialis ticnek nevezett elváltozás. Az arc izmainak, még a platysmának is, tónusos clonusos rángása ez. A körkép féloldali. Súlyos esztétikai hibát jelent ugyan, de a beteg életvitelét nem zavarja annyira, mint a kétoldali blepharospasmus. *Gergely és Bihari* a körkép 84%-ban eredményes kezeléséről számoltak be (10).

Spanyol szerzők infantilis spasmusokat és dystoniákat kezeltek ugyancsak eredményesen (2). A dózist testsúlytól függően állapították meg (3–10 E/kg). A beavatkozás 4–10 hónapig hatásos. Ritka a haematoma és az általános gyengeség. *Koller és mtsai* essentialis tremor leküzdésére adták (14). *Paul* a fájdalomcsillapító hatást emeli ki: „Idegméreg fejfájás ellen” írja (22).

Bőrgyógyászat

Felhasználható a BAT fokális hyperhidrosis kezelésében. *Schneider és mtsai* 61 axialis és palmaris hyperhidrosist kezeltek (400–460 E Dysport) BAT-nal (27). A kezelést eredményesnek találták 72 illetve 97%-ban. A hatás átlagosan 34, illetve 25 hétig tartott. Mellékhatásként megemlíthető a kis kézizmok átmeneti gyengesége. Éppen ezért *Swartling és mtsai* óvatosságra intenek és nem ajánlanak többet, mint 0,8 E/cm²-t adni a palmaris régióba (30, 31). Kiemelik viszont, hogy a fokális hyperhidrosis lényegesen rontja az életminőséget, mégpedig az emocionális, szociális és professzionális területeket is. A BAT-kezelés után 58 megkérdezett betegükből 53 átlagosan 5,2 hónapig tartó, lényeges életminőségjavulásról számolt be.

Heckman és mtsai a bőrgyógyászat más területén ajánlják a BAT adását (12). Intradermalis Dysportot adtak lichen simplex és pruritus esetében jó eredménnyel. Mintegy 4 hónapig tartó hatásosságot észleltek.

Félig bőrgyógyászati, félig plasztikai sebészeti problémáról írnak *Grassner és mtsai* (9). Megállapították, hogy ha a friss bőrseb alapját immobilizálják BAT-nal, a műtéti heg sokkal szebb lesz, mint a kontrollcsoportban.

Egyéb területek

A BAT terápiás felhasználási területe igen nagy, és az irodalom áttekintésével látható, hogy egyre nő. Teljességre törekedni lehetetlen. Ezért csak néhány, kü-

lönleges és újabb keletű felhasználási formát említünk meg a következőkben.

A gastrointestinalis traktus területén főleg sphincterizmok ellazítására használják (18), de az oesophagus diffúz ellazítására is. Obstipatio okozhat rectocele, a műtéti megoldás pedig incontinenciával járhat. *Maria és mtsai* jó alternatívának tartják a BAT-nal való ellazítást, transrectalis ultrahangvizsgálattal figyelve pedig biztonságosnak találták a beavatkozást (19). *Ezzeddine és mtsai* diabeteses gastroparesis esetében a BAT pylorusba való fecskendezését javasolják (5).

Katsinelos és mtsai gyógyíthatatlannak tartott proctalgia fugax esetében látják e kezelést ígéretesnek (13). *Ron és mtsai* anismus esetében 10–10 E-et oldalra, 20 E-et pedig az izom hátsó részébe adtak (25). Az esetek 58,3%-ában volt kielégítő az eredmény.

Phelan és mtsai az ureter sphincterbe injekciótartak a BAT-t, mégpedig 80–100 E Botoxot vizelési nehézségek megoldására (23). A betegek (férfiak és nők) mintegy 67%-ban számoltak be szignifikáns szubjektív javulásról.

Botulinumtoxin használata kozmetikai-esztétikai célból

Örök ifjúság nincs. Van viszont több módszer, amivel a korral ráncosodó arcbőrt ki lehet (félig-meddig) „vasalni”. Hozzá kell azt is tenni, hogy az eredmények átmenetiek. Miért? Azért mert az öregedés maga is betegség. Tudták ezt már az ókori bölcsék: „Senectus ipsa est morbus” (Terentius, i.e. kb. 195–159).

Az idők folyamán számos módszer állt és áll az esztétikai dermatológusok és szépségjavító plasztikai sebészek rendelkezésére. A lehetőségek az abrasiós módszerektől (pl. kémiai peeling) a lézeres „resurfacing”-en, a befecskendezhető vagy beültethető töltőanyagokon keresztül a klasszikus arcliftinging terjednek. De ezeket lehet kombinálni is.

A szépítő beavatkozások terén a legújabb és igen terjedőben lévő szer a BAT (Botox vagy Dysport). Népszerűségét fokozza, hogy folyóiratok, TV- és rádióadások reklámozzák, amellet, hogy őszinte hangú szakmai cikkek is jelennek meg.

Mit jelent jelen esetben az, hogy őszinte? Azt, hogy a BAT csak azok ellen a ráncok ellen eredményes átmenetileg, amelyeket izom-összehúzóadások okoztak. A BAT ezeket az izmokat megbénítja, így az izmok összehúzóadásukkal nem tudják a ráncokat létrehozni. Például nem lehetséges a homlok ráncolása, de simulnak az ún. szarkalábak is, ha a m. orbicularis oculit megfelelő helyen bénítjuk. Jó terápiás hatás mutatkozhat a glabellaráncoknál, de BAT hatására a test egyetlen valódi bőrizma, a platysma sem tudja ráncokba szedni a nyak bőrét.

A módszer kétségtelen előnye, hogy néhány injekciót jelent csak, tehát minimálisan invazív. A hatás viszont átmeneti.

A sebészeti ráncatlanítást, az abrasiós kezelést, a feltöltéseket nem tudja helyettesíteni. A helyes al-

kalmazáshoz az arc mimikai izmainak tökéletes ismerete szükséges. Nem kellő helyre adott BAT csúnya esztétikai hibát okozhat (pl. ptosis). Szerencsére azonban a mellékhatások, éppúgy mint a szépítő hatás, átmenetiek. Aki tehát BAT-nal szépíteti az arcát, évente háromszor, négyszer újra kell végeztetnie a beavatkozást.

A BAT adásának alig van mellékhatása (szakszerűen beadva) és általános mellékhatása gyakorlatilag nincs. Persze az injekciós tű beszúrása okozhat haematomát és akkor egy kicsit várni kell a szépség kiteljesedésére.

A szer viszonylag drága, és kozmetikai célból adva az ár teljes mértékben a páciensre terhel.

Az egész arc rendbehozatalának igénye és annak kivitelezése sima, maszkzerű, ráncatlan és érzelmeket kifejezni képtelen arcot hozhat létre, szerencsére csak kb. 3 hónapra. Szakmai cikkek tömege jelent meg az utolsó 2–3 évben erről a témáról. Néhány példa. *Flyn és mtsai* az arc felső egyharmadának ráncait simították a Botox segítségével (7). Főleg az alsó szemhéjba és a lateralis canthus területére adták. Jelentősen nőtt a szemrés tágassága. Ezt a tünetet magunk is észleltük blepharospasmus ellen adott injekció után. A betegek szeme „kikerekedett”. Különösen jól látható ez a hatás ázsiai jellegű szűk szemrések esetében (17).

Az előzőekben említett két készítményen kívül a kínaiak is gyártanak az utóbbi években BAT-t, amely *Tang és Wan* szerint kicsit gyengébb hatású, mint a Botox (33).

A szem körülíeken kívül az arc más területének hyperkineticus ráncai is kisimíthatók BAT-nal. *Sposito* például a száj körüli és a nyakon való alkalmazásról ír (32). A Medline segítségével sok száz szakmai cikk található e témakörben, csak az utóbbi 2 év terméként.

A szakmai folyóiratok mellett azonban olyan időszakos, illusztrált folyóiratot is lehet idézni, mint a *Shape* (2002. szeptember). Ennek újságírója (Majsa Kriszta) cikkét szellemesen a következő mondattal fejezte be: „– mondhat az amerikai élelmiszer- és gyógyszerügyi hatóság igent a Botoxra, én mégis felhúrom az egyik szemöldököm. Hogy miért? Mert megtehetem” Azaz azért, mert nincs a m. frontalis és orbicularis oculi BAT-nal lebénítva.

Befejezésül hangsúlyozom, hogy BAT-párti vagyok. Minden olyan esetben ahol életveszély állhat fenn (pl. blepharospasmus), ahol az életminőség erősen megromlott (pl. sphincter görcsök) és ahol nincs más hatásos alternatív kezelési mód, használatát maximálisan indokoltnak tartom. Aki pedig szépíteni akarja magát és van hozzá elegendő pénze, ám tegye. Nem sokat kockáztat.

IRODALOM: 1., *American Academy of Ophthalmology*: Botulinum toxin therapy of the eye muscle disorders. Safety and effectiveness. *Ophthalmology, Instrument and Book Issue*. 1989, 37. old. – 2. *Aguillar, Rebolledo F., Hernandez, Sanchez J., Rayo, Mares, D. és mtsai*: Botulin toxin as treatment for spasticity and dystonia in infantile cerebral paralysis. *Gac. Med. Mex.*, 2001, 137, 403-411. – 3. *Behrens C.*: cit.: *Zajác M., Kerek A.*: A blepharospasmus kezeléséről. *Szemészet*. 1998, 135, 123-127. – 4. *Ermengem*: Ueber einen neuen anaeroben Bacillus und seine Beziehung zum Botulismus. *Zeitsch. J. Hyg.*, 1897, XXVI. – 5. *Ezzedine, D., Jit, R., Katz, N. és mtsai*: Pyrolic injection of botulinum toxin for treatment of diabetic gastropar-

resis. *Gastrointest. Endosc.* 2002, 55, 920-923. – 6. *Fischer, E.*: Drei Fälle von Ptomainvergiftung, verursacht durch den Genuss von Krebsen. *Petersburger med. Wochenschr.*, 1897, 49, – 7. *Flynn, T. C., Carruthers, J. A., Carruthers, J. A.*: Botulin-A toxin treatment of the lower eyelid improves infraorbital rhytids and widens the eye. *Dermatol. Surg.*, 2001, 27, 703-708. – 8. *Frueh, B. R., Felt, D. P., Wojno, T. H. és mtsai*: Treatment of blepharospasm with botulinum toxin – a preliminary report. *Arch. Ophthalmol.*, 1984, 102, 1464 – 9. *Grassner, H. G., Sherris, D.A., Otley, C. C.*: Treatment of facial wounds with botulinum toxin A improves cosmetic outcome in primates. *Plast. Reconstr. Surg.*, 2000, 105, 1948-1953. – 10. *Gergely L., Bihari K.*: Blepharospasmus kezelése botulinum A toxinnal. *Neuro-Ophthalmologia. LAM*, 1991, 1, 130-131. – 11. *Glass*: *Pester med. Presse*. 1888, Nr. 27. cit.: *Real-Encyclopädie der gesammte Heilkunde*. Urban-Schwarzenberg. Berlin-Wien, 1901. – 12. *Heckmann, Y., Heyer, G., Brunner, B. és mtsai*: Botulinum toxin type A injection in the treatment of lichen simplex: an open pilot study. *Am. Acad. Dermatol.* 2002, 46, 617-19. – 13. *Katsinelos, P., Kalomenopoulou, M., Christodoulou, K. és mtsai*: Treatment of proctalgia fugax with botulinum A toxin. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*, 2001, 13, 1371-1373. – 14. *Koller, W. C., Hristova, A., Brin, M.*: Pharmacologic treatment of essential tremor. *Neurology*, 2000, 54, 30-38. – 15. *Kerner, J.*: Beobachtungen über die in Württemberg so häufig vorfallenden tödlichen Vergiftungen durch den Genuss geräucherter Würste. *Tübinger Blätter*, 1817. – 16. *Laskawi, R.*: Die therapeutische Anwendung von Botulinum Toxin im Hals – Nasen – Ohren Bereich. *HNO*, 1998, 46, 366-373. – 17. *Lew, H., Young Soo Yun, Sang Yeul Lee és mtsai*: Effect of Botulinum Toxin A on Facial Wrinkle Lines in Koreans. *Ophthalmologica*, 2002, 216, 50-54. – 18. *Mandal, A., Robinson, R. J.*: Indication and efficacy of botulinum toxin in disorders of the gastrointestinal tract. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*, 2001, 13, 603-609. – 19. *Maria, G., Brisinda, G., Bentivoglio, A. R. és mtsai*: Anterior rectocele due to obstructed defecation relieved by botulinum toxin. *Surgery*, 2001, 129, 524-529. – 20. *Meyer, M.*: Krokodilstränen und gustatorisches Schwitzen. In *Botulintoxin Forum*, Szerk.: *Deutschl. G.* 1995, 113-120. old. – 21. *Neubauer, H.*: *Chirurgie der Lider. In Augenärztliche Operationen*. Mackensen, G. Neubauer, H. Springer, Berlin-Heidelberg. 1988, 101-271. old. – 22. *Paul, A.*: Botulinum toxin also has an analgesic effect. Nerve poison against headache. *Fortschr. Med.*, 2001, 143, 1-12. – 23. *Phelan, M. W., Franks, M., Somogyi, G. T. és mtsai*: Botulinum toxin urethral sphincter injection to restore bladder emptying in men and women with voiding dysfunction. *J. Urol.*, 2001, 1107-1110. – 24. *Rohrbach, S., Laskawi, R.*: Minimally invasive application of botulinum toxin type A in nasal hypersecretion. *ORL. J. Otorhynol. Relat. Spec.*, 2001, 63, 382-384. – 25. *Ron, Y., Aoni, Y., Lukovetshi, A. és mtsai*: Botulinum toxin type-A in therapy of patients with anismus. *Dis. Colon. Rectum.*, 2001, 44, 1821-1826. – 26. *Schneider, P., Birner, P., Moraru, E. és mtsai*: Langzeitbehandlung mit Botulinum Toxin: Dosierung, Behandlungsabstände und Kosten. *Wien. Klin. Wochenschr.*, 1999, 111, 59-65. – 27. *Schneider, P., Moraru, E., Kittler, H. és mtsai*: Treatment of focal hyperhidrosis with botulinum type A: long-term follow-up in 61 patients. *Br. J. Dermatol.* 2001, 145, 289-293. – 28. *Scott, A. B., Rosenbaum, A., Collins, C.*: Pharmacologic weakening of extraocular muscles. *Invest. Ophthalmol.*, 1973, 12, 924. – 29. *Smitt, W. J., Slowey, E., Fravi, N. és mtsai*: Effect of botulinum toxin A injections in the treatment of chronic tension-type headache: a double blind, placebo-controlled trial. *Headache*, 2001, 41, 658-664. – 30. *Schwartzling, C., Farnstrand, C., Abt, G. és mtsai*: Side-effects of intradermal injections of botulinum A toxin in the treatment of palmar hyperhidrosis: a neurophysiological study. *Eur. J. Neurol.*, 2001, 8, 451-456. – 31. *Swartzling, C., Naver, H., Lindberg, M.*: Botulinum A toxin improves life quality in severe primary focal hyperhidrosis. *Eur. J. Neurol.*, 2001, 8, 247-52. – 32. *Sposito, M., M.*: New indications for botulinum toxin type A in treating facial wrinkles of the month and neck. *Aesthetic Plast. Surg.* 2002, 26, 89-98. – 33. *Tang, X., Wan, X.*: Comparison of Botox with a Chinese type A botulinum toxin. *Chin. Med. J.* 2000, 113, 794-798. – 34. *Wissel, J., Müller, J., Heinen, F. és mtsai*: Sicherheit und Verträglichkeit einer einmaligen Botulinum Toxin Typ A – Behandlung bei 204 Patienten mit Spastizität und lokalen assoziierten Störungen. *Wien. Klin. Wochenschr.*, 1999, 111, 837-842. – 35. *Zajác M.*: Essentialis blepharospasmus műtéti megoldása. A Magyar Szemorvostársaság tudományos ülése. *Előadás*, 1994. – 36. *Zajác M., Kerek A.*: A blepharospasmus kezeléséről. *Szemészet*. 1998, 135, 123-129.

(Zajác Magolna dr., Debrecen, Nagyterdei krt. 98. 4012)

A MEDICINA KÖNYVKIADÓ ajánlata



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 kismedence vizsgálatát tárgyaló, valamint az angiológiai, onkológiai és sürgősségi ellátással foglalkozó fejezet is.

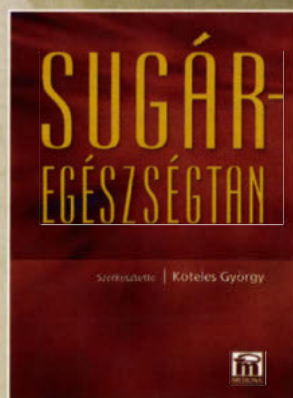
Formátum: 168 × 238 mm Terjedelem: 380 oldal Bolti ár: 6800 Ft

Sugáregészségtan

Szerkesztette: Köteles György

Az alig több mint száz éve megismert természetes és mesterséges sugárzás mára civilizált életünk részévé vált. Ezeket széles körben alkalmazzuk az orvostudományban, az iparban, a kutatásban. Közben a felismert biológiai hatások veszélyei is egyre nyilvánvalóbbá lettek. A könyv ismerteti az emberi környezetben előforduló sugárforrásokat, az ionizáló és a nem ionizáló sugárzások biológiai hatásait. Olvashatunk a sztochasztikus és a determinisztikus biológiai hatásokról, az ionizáló sugárzások fizikai jellemzőiről, a sugárvédelemre vonatkozó jogszabályokról.

Formátum: 168 × 238 mm Terjedelem: 364 oldal Bolti ár: 3600 Ft



MEDICINA KÖNYVKIADÓ RT.

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

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

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

A TÉNYEKEN ALAPULÓ VÁLASZTÁS

Akut koronária
szindrómák kezelése:^{1,2,3,4}

CLEXANE

- „Instabil anginában az LMWH hatékonysága azonos (nadroparin, dalteparin) vagy **jobb (enoxaparin)** az intravénás, illetétt dózisú hagyományos heparin-kezelésnél.
- **NSTEMI-ben inkább enoxaparint**, mint frakcionálatlan heparint alkalmazunk, hacsak nem tervezünk CABG-műtétet 24 órán belül („A” szintű evidencia).⁵



1. Cohen M., et al.: A comparison of LMWH with Unfractionated heparin for unstable coronary artery disease. The New England Journal of Medicine, 1997;337:447-52.

2. Elliott M. Antman et al.: Enoxaparin prevents death and cardiac ischemic events in unstable angina/non-Q-wave MI. Results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 11B trial. Circulation, 1999;100:1593-1601.

3. Elliott M. Antman, et al.: Assessment of the treatment effect of enoxaparin for unstable angina/non-Q-wave MI (TIMI 11B-ESSENCE meta-analysis.) Circulation, 1999;100:1602-1608.

4. AHA/ACC Guideline Report 2002.

5. Kardiológiai Útmutató 2003, I./94.; II./28.

Akut ischaemiás szindróma komplex kezelése

Papp Lajos dr., Cziráki Attila dr. és Horváth Iván dr.

Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Szívgyógyászati Klinika
(igazgató: Papp Lajos dr.)

Az ischaemiás szívbetegség akut megnyilvánulási formája az akut ischaemiás szindróma terápiája az elmúlt évek során jelentős mértékben megváltozott, amelyet a nagy beteganyagon végzett, multicentrikus klinikai tanulmányok ajánlásai is tükröznek. A betegség gyógyításában a tevékenység súlypontját az alapvető ok elhárítására kell helyezni, vagyis a lehető legrövidebb időn belül meg kell nyitni az elzáródott koszorúeret és helyreállítani benne az áramlást. Annak érdekében, hogy mielőbb fény derüljön az akut elzáródás okára és a koszorúérrendszeren belüli pontos elhelyezkedésére, szívkatéteres vizsgálatot, coronarográfiát kell végezni, és csak ez után lehet az optimális terápiát meghatározni. A tünetek jelentkezésétől számított 2–6 órán belül a betegnek a komplex ellátást biztosító intézménybe kell kerülnie. Ennek érdekében célszerű kidolgozni a regionális ellátási struktúrát, amely képes arra, hogy összehangolja az alapellátásban dolgozó, a sürgősségi betegellátásban dolgozó, valamint a katéteres laboratóriummal rendelkező centrum munkáját azért, hogy egységes elvek alapján megvalósítható legyen a gyors és idővesztés nélküli betegellátás, és ezáltal minden beteg egyenlő esélyt kapjon a gyógyulásra.

Kulcsszavak: akut ischaemiás szindróma, szívkatéteres vizsgálat, primer coronariaintervenció, regionális sürgősségi ellátás

Complex treatment of acute ischaemic syndrome. Lots of changes has been made on the treatment of ischaemic heart disease (especially the acute ischaemic syndrome) during the last few years. Large scale, multicentre trials provided clinical evidences the novel therapeutic approach of acute coronary syndrome (ACS). In order to suit this great challenge and to treat the patients with ACS successfully, all efforts should be addressed to open the occluded coronary artery, and to restore coronary circulation as soon as possible. During this process the first mandatory step is to perform acute coronarography, in order to reveal the exact pathomorphology, and to make a plan for the optimal treatment. Patients with acute ischaemic syndrome should be transferred to the haemodynamic laboratory within 2-6 hours from the development of the first clinical symptoms, to perform a primary coronary intervention and/or pharmacological treatment when required. A well-established, local/regional system is suitable to organize different levels of medical treatment from the family medicine to the regional heart center, and enables to transfer patients to the appropriate place without delay, and gives an equal chance for every patient with acute ischaemic syndrome.

Key words: acute ischaemic syndrome, coronarography, primary coronary intervention, well-established regional system

Országunkban fiatal, középkorú lakosságunkat tömegesen pusztítja vagy súlyosan maradandóan károsítja a jelenkori „Morbus Hungaricus”, a szívkoszorúér hirtelen kialakuló keringési zavara okozta szívinfarktus, szívhalál. Jelenkori tudásunk, technikai és gyógyszeres terápiás lehetőségeink megfelelő infrastruktúrával párosulván (elsősorban az egész országot lefedő akut ellátórendszer és mentőszolgálat megszervezésével) jó esélyt ígérnek az akut szívbetegség-szívhalál megfékezésében. Az esély azonban csak akkor válhat valóság-

gá, ha minden érintett (és ki nem érintett?) orvos megfelelő, biztos tudással rendelkezik a betegségről, és kellően informált az azonnali ellátás lehetőségeiről.

Ezen dolgozat a naprakész világirodalmi adatok, felmérések bemutatásával, kiegészítve szerény, hároméves saját tapasztalatainkkal, azt a célt tűzte ki, hogy átfogó, a mindennapi gyakorlati munkában is hasznos segítséget adjon mindazoknak, akik a közös munkában részt vállalnak.

A szerkesztőség felkérésére írt tanulmány.

Rövidítések: ACS = akut coronaria szindróma; AMI = akut myocardialis infarctus; PCI = primer coronariaintervenció; NSTEMI = ST-elevációval nem járó myocardialis infarctus; STEMI = ST-elevációval járó myocardialis infarctus; IABP = intraaorticus ballonpumpa; GP IIb/IIIa = glikoprotein IIb/IIIa-receptor; ICAM = intercelluláris adhéziós molekula; VCAM = vascularis sejt adhéziós molekula; CK = kreatinin foszfokináz; LMWH = alacsony molekulásúlyú heparin; UFH = nem frakcionált heparin; PTCA = percutan transluminális coronaria angioplastica; ES = extrasystole

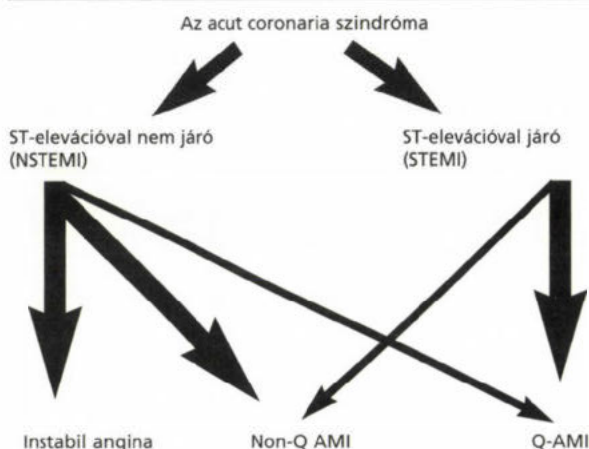
Az akut coronaria szindróma patofiziológiája és klinikai megjelenési formái

Akut coronaria szindróma (ACS) megjelölés alatt értjük az ischaemiás (coronaria) eredetű heveny mellkasi fájdalmat okozó klinikai kórképeket: az instabil angina pectorist, az akut myocardialis infarctust, annak

Q-hullámmal nem járó és Q-hullámmal járó formáját (non Q és Q-AMI), és a hirtelen szívhalált (9).

Alapvetően az akut coronaria szindróma patofiziológiai háttere a myocardialis oxigénigény és oxigénkínálat közötti egyensúly felborulása, amely az adott koszorúérhez tartozó myocardium heveny vérellátási zavarát okozza, leggyakrabban az alábbi okok következtében (1):

1. Nonocclusiv thrombus atheroscleroticus plakk felületén.
2. Dinamikus obstructio (coronariaspasmus, vasoconstrictio).
3. Progresszív mechanikus obstructió.
4. Inflammatio és/ vagy infekció.
5. Szekunder instabil angina.



1. ábra: Az akut coronaria szindróma AMI = akut myocardialis infarctus

Amint az 1. ábra mutatja, feltétlenül jogos az akut coronaria szindrómák EKG-morfológia alapján történő csoportosítása, ugyanis az ST-szakasz-elevációval, ill. depresszióval járó forma elkülönítése nemcsak diagnosztikai, hanem terápiás, prognosztikai, sőt patofiziológiai tartalommal is bír. Mai felfogásunk szerint az ST-szakasz-elevációval járó formák (amelyek akut myocardialis infarctus képében jelennek meg) transmuralis ischaemiát jelölnek, aminek hátterében nagy valószínűséggel az adott coronaria arteria hirtelen (akut) és teljes occlusiója áll. Ezt az esetek döntő többségében az ún. koleszterindús, puha coronariaplakk heveny, mély fissurájához kapcsolódó, nagy tömegű vérlemezke-aktiváció provokálta fibrindús vörös thrombus hozza létre. Ezzel szemben az ST-szakasz-depressziót okozó, többnyire instabil angina klinikai képében megjelenő kórformák döntően olyan jellegű ischaemiás elváltozást takarnak, melynek morfológiai és patofiziológiai alapja a megfelelő coronaria artériában lévő sorozatos, felületes plakkerosiók okozta többszörös fali, thrombocytadús thrombosok kialakulása, és ennek következtében a szubakutan kialakuló, subtotalis lumenbeszűkülés létrejötte. Ez a patofiziológiai alapja annak, hogy az ST-szakasz-süllyedéssel járó instabil anginában nem igazán ajánlott terápiás megközelítés a plazminogénaktivátorok alkalmazása.

A fenti patofiziológiai besorolás nem jelenti azt, hogy az akut myocardialis infarctus nem alakulhat ki esetenként thrombocytadús fehér thrombus fokozatos lumen-szűkítése, valamint az ehhez esetenként hozzájáruló spasmus által, vagy azt, hogy az instabil angina pectoris hátterében nem állhat puha plakk fissura talaján kialakult subtotalis vörös thrombus. Bármilyen patofiziológiai történés áll az ACS klinikai tüneteivel jelentkező beteg panaszainak hátterében, az optimális kezelés megválasztásához az alábbiakban részletezett rizikóstratifikációt feltétlenül szükséges elvégeznünk.

Az akut coronaria szindróma tüneteivel észlelt betegek osztályozása a kockázat becslése alapján. A rizikóstratifikáció jelentősége

A rizikóstratifikáció jelentőségét akut coronaria szindrómában az is hangsúlyozza, hogy a patofiziológiai folyamat nagyon gyorsan halad előre, és percek/órák alatt zajlik le, majd egy bizonyos időablakot meghaladva a folyamat irreverzibilissé válik. Ezért az adott beteg észlelésének első pillanatától fogva tevékenységünk fő célja a koszorúér korai megnyitása, a coronariakeringés lehetőségei szerinti optimális helyreállítása és a myocardium megmentése. Ezért ebben a folyamatban a beteget elsőként észlelő családorvos vagy mentőorvos szakszerű tevékenysége ugyanolyan fontos, mint azé a hemodinamikusé, aki a koszorúeret megnyitja. A rizikó mielőbbi pontos megítélésére az európai és az amerikai kardiológus társaságok ajánlást dolgoztak ki. Az ajánlások a beteg anamnézisének jellemzőit, a fájdalom típusát, a klinikai tüneteket, az EKG-jeleket és a biokémiai (labor diagnosztikai) adatokat veszik figyelembe (3).

A két rizikóstratifikációs rendszerben számos különbséget találhatunk (pl. intermedier rizikócsoport nincs az európai rendszerben, az amerikai besorolás tüdőödémáról, hypotoniáról ír, míg az európai stratifikáció hemodinamikai instabilitást említ), mindazonáltal szemléletében és a lényegi elemeket tekintve mégis azonos vonásokat lehet felfedezni (1. és 2. táblázat). A 3. táblázat bemutatja az ACS esetén a klinikai gyakorlatban leginkább elterjedt, ajánlott és alkalmazott biokémiai markereket, feltüntetve azt is, hogy vizsgálatuk milyen előnyökkel, illetve hátrányokkal járhat.

Ezenkívül egyéb biokémiai markerek is használatosak, amelyek részben az evidenciák hiánya, részben a limitált hozzáférhetőség miatt a klinikumban rutinszerűen nem terjedtek el, más részük pedig még a tudományos kutatás szintjéről nem került be a mindennapi gyakorlatba. A véralvadási kaskád aktiválódását jelzi a fibrinopeptid és a fibrinogén plazmaszintjének emelkedése ACS-ban. Amennyiben az atheroscleroticus plakk destabilizálódásához gyulladáshoz vezető folyamatok vezetnek, a gyulladás akut fázis markerei (CRP, szérumamyloid, interleukin-6) jelentős emelkedést mutatnak. Instabil angina során megfigyelhető a keringő szolubilis molekulák szintjének emelkedése, amelyek elsősorban az intercelluláris adhéziós molekula-1 (ICAM-1), a vascularis sejtadhéziós molekula-1

1. táblázat: ACC/AHA rizikóstratifikáció (3)

| | Magas rizikó (legalább 1) | Közepes rizikó (legalább 1) | Alacsony rizikó |
|------------------|---|---|--|
| Előzmények | ischaemiás tünetek akcelerációja ($< 48\text{h}$) | korábbi MI, cerebrovasc./perif. érbetegség, CABG, korábbi aspirin kezelés | |
| Fájdalom típusa | $> 20'$ prolongált nyugalmi fájdalom | $> 20'$ prolongált nyugalmi fájdalom, de pillanatnyilag megszűnt (közepes/nagy valószínűséggel ISZB) | újkeletű, kanadai III-IV. angina < 2 héten belül és (közepes/nagy valószínűséggel ISZB) |
| Klinikai tünetek | tüdődéma (valószínűleg ISZB talaján), új/fokozódó mitralis regurgitációs zörej, S3 vagy új/fokozódó galopp, hypotensio, bradycardia, tachycardia > 75 éves kor | > 70 éves kor | |
| EKG-jelek | nyugalmi angina alatt > 5 mm ST-szakasz változás, szárblokk (új/feltehetően új) | > 20 mm T-inverzió patológiás Q | normális EKG anginás epizód alatt |
| Szívmarkerek | jelentősen emelkedett troponin T, ill. I ($> 0,1$ ng/ml) | mérsékelten emelkedett troponin T, ($> 0,01 - < 0,1$ ng/ml) | normális |

2. táblázat: ESC rizikóstratifikáció (3)

| Magas rizikó | Alacsony rizikó |
|--|---|
| Rekurrens ischaemia (rekurrens fájdalom vagy dinamikus ST-változás: depresszió, ill. tranziens eleváció) Emelkedett troponinszint Hemodinamikai instabilitás Major arrhythmia (repetitív VT/VF) Korai postinfarctusos instabil AP | nincs rekurrens mellkasi fájdalom troponinszint nem emelkedett nincs ST-depresszió/-eleváció; T hullám negatív/lapos; normális EKG |
| VT = kamrai tachycardia; VF = kamrafibrilláció | |

3. táblázat: Akut coronaria szindróma esetén a klinikumban leggyakrabban használt biokémiai markerek (1)

| Marker | Előny | Hátrány | Megjegyzés | Klinikai ajánlás |
|-------------------------|--|---|---|--|
| CK | - gyors, olcsó - korai reinfarctust is detektál | - vázizomsérüléskor nem specifikus - minor myocardium sérülést nem észlel - < 6 h és > 36 h tünetnél nem használható | - legjobban ismert | - első standard, jól elérhető |
| Myoglobin | - nagy szenzitivitás - reperfüzió detektálása - AMI kizárásra leghasznosabb | - vázizomsérüléskor csekély specifitás - értéke gyorsan normalizálódik | - jobban hozzáférhető mérési lehetőségek - rapid release kinetika (AMI utáni reperfüziót jól mutatja) | |
| Kardiális troponinok | - rizikóbecslésben hasznos - CK- MB- nél érzékenyebb - microinfarctus korai felismerése - terápiaválasztás - reperfüzió detektálása | - AMI korai fázisában (< 6 h) kevésbé szenzitív, ismételni kell 8-12 h múlva, ha negatív - késői minor reinfarctust limitáltan detektál | - a diagnosztikában és terápiaválasztásban egyre elterjedtebb | - NSTEMI diagnózisában (és minor infarctus- ban) rendkívül hasznos egyszerű teszt |

(VCAM-1), valamint az E-szelektin. A legújabb kutatások hangsúlyozzák az agyi natriureticus peptid (BNP) szignifikáns emelkedését NSTEMI-vel járó ACS-ban (17).

Az utóbbi években a klinikai kutatások megkülönböztetett figyelmet fordítottak a troponin-I és troponin-T biokémiai markerekre ACS-ban. Mivel a

myocyták strukturális fehérjéi csak sejtnecrosis után kerülhetnek a vérkeringésbe, ezért a troponin kimutatása egyértelműen myocardialis necrosisra utal, már abban az esetben is, amikor CK-MB-emelkedés nem is detektálható. A nagy nemzetközi tanulmányok részletesen foglalkoztak a troponin meghatározásnak a rizikóstratifikációban elfoglalt szerepével,

hogyan a tanulmányok kisebb megingások után egyértelműen igazolták, hogy ACS-ban a magas rizikójú esetek mutatnak jelentős troponinemelkedést (10, 14, 19, 21, 27). A tanulmányokból következő ajánlások szerint a troponinmeghatározás jelentős segítség az ACS rizikóstratifikációja során, mivel az emelkedett érték valószínűsíti a coronaria rendszerben történt microembolisatiót, micronecrosist, és ezáltal egyértelműen a nagy rizikóra hívja fel a figyelmet.

Az akut coronaria szindróma terápiaja a nemzetközi tanulmányok alapján; a gyógyszeres terápia és a primer coronaria intervenció együttes alkalmazása

Az ACS terápiájában az ezredfordulót megelőző években egyértelmű paradigma váltás következett be. Ez nem csak azt jelenti, hogy a klinikai farmakológiai kutatások során a klasszikus antianginás kezelést meghaladva sokkal hatékonyabb gyógyszerek állnak rendelkezésünkre, hanem mára egy teljesen új kezelési stratégia, algoritmus született meg, amelynek a rizikóstratifikáción kívül a másik alappillére a korai invazív eljárások rutinszerű alkalmazása az ACS kezelésében.

A „hagyományos” antianginás kezelés célja az ischaemia jeleinek és tüneteinek azonnali eliminálása, valamint a rettegett myocardium necrosis és a hirtelen halál megelőzése. A coronariaöregedésben mindez nitrátok, β -receptor-blokkolók, aspirin, statinok, ACE-inhibitorok, Ca^{2+} -antagonisták, heparin, illetve ezek kombinációjával megvalósítható, folyamatos hemodinamikai monitorozás, oxigén-szupplementáció, valamint fájdalomcsillapítás mellett (9). A betegek egy kisebb része a már kezdetben is jelen lévő, nagyfokú hemodinamikai instabilitás miatt azonnali intra-aorticus ballonpumpa (IABP) támogatásra szorul. Meg kell azonban állapítanunk, hogy a korábban alkalmazott „konzervatív” gyógyszeres, illetve thrombolyticus kezelés nem bizonyulhat minden vonatkozásban hatásosnak, mert a kiváltó okot a kalcifikált szűkületet, a rupturált plakkot, és a dissectiót nem gyógyíthatja meg. Manapság egyre inkább előtérbe kerülnek a korai invazív stratégiák (primer coronaria intervenció; PCI), amelyeknek sikere elképzelhetetlen új és hatékony antithromboticus gyógyszerek segítségével nélkül. Manapság az ACS-ban alkalmazott kombinált gyógyszeres kezelés fogalma is jelentősen áttértékelődött, hiszen új típusú thrombocytáaggregáció-gátlók (GP IIb/IIIa-receptor-blokkolók), thienopyridinek, valamint anticoagulans vegyületek (LMWH) rutinszerűen alkalmazott gyógyszerekké váltak (2, 11). A továbbiakban a lezajlott paradigmaváltásnak megfelelően elsősorban ezeket a kezelési módokat ismertettjük a nagy klinikai tanulmányok tükrében.

A GP IIb/IIIa-receptor-blokkolók (tirofiban, eptifibatid, abciximab) a thrombocyták aktivációjának

4. táblázat: A GP IIb/IIIa-receptor-blokkolók indikációi; ACC/AHA ajánlás (11)

I° indikáció:

a) Aktív ischaemia, magas rizikó esetén:

- ischaemiás tünetek súlyosbodása
- elhúzódó nyugalmi angina,
- balkamra-diszfunkció tünetei
- > 75 éves életkor
- > 5 mm ST-szakasz-változás,
- új/feltehetően új szárbblokk,
- sustained VT,
- jelentősen emelkedett (cTnT, cTnI: > 0,1 ng/ml).

b) Tervezett coronariaintervenció alkalmával:

- eptifibatid
- tirofiban
- abciximab (a gyógyszeradás indítása 12–24 órával a beavatkozás előtt kezdődjék)

VT = kamrai tachycardia; Tn = troponin

közös végpontját blokkolják és ezáltal megakadályozzák a thrombocytáaggregációt az instabilitást okozó endothelsérülés helyén, de gátolják a mechanikusan okozott thrombocytáaktivációt is PTCA vagy stentimplantáció során. E gyógyszerek így jelentősen csökkentik a PCI szövődményeit és javítják a PTCA, főként pedig a stentimplantációk sikerét. Alkalmazásuk indikációját az ACC/AHA ajánlás (11) szerint mutatja a 4. táblázat. A nagy klinikai tanulmányok eredményeit összegző ajánlások különösen két esetben hangsúlyozzák a GP IIb/IIIa-receptor-antagonisták alkalmazását ACS-ban. Egyrészt a magas rizikójú betegcsoportban PCI nélkül is, valamint azon betegeknél, akik invazív coronaria revascularizációs eljárás (PCI) esnek át (4, 10, 22, 23).

Ezen utóbbi NSTEMI betegcsoportban különösen akkor értek el átütő sikert (jelentős kockázatsökkentést), amikor a GP IIb/IIIa-receptor-antagonisták adását intervencionális kardiológiai beavatkozással (PCI) kombinálták. Az utóbbi években elvégzett tanulmányokból egyre inkább kitűnik, hogy NSTEMI-ben a GP IIb/IIIa-receptor-antagonisták közül az abciximab adása háttérbe szorul, kivéve azokat az eseteket, ahol PCI történik. A kombinált kezelési módszer előnyeit vizsgáló nagy klinikai tanulmányok legfontosabb eredményeit foglalja össze az 5. táblázat.

Az ACS kezelésében ma már senki sem vitatja az azonnali és rutinszerűen alkalmazott thrombocytáaggregáció-gátló kezelés létjogosultságát. A ciklooxigenázgátló acetilsalicilsav-származékok (ASA) kedvező és hosszú távú hatását számos klinikai tanulmány igazolta. Manapság az ADP-receptor-antagonisták alkalmazása módosította a thrombocytáaggregáció-gátló kezeléssel alkotott elképzeléseinket. Ebbe a csoportba két tienopyridinszármazék tartozik, a ticlopidin és a clopidogrel. A clopidogrel alkalmazása akut coronaria szindrómában előnyösebbnek tűnik a másik thienopyridinszármazékkal, a ticlopidinnel szemben. Az ASA + clopidogrel kombinált terápia biztonságát vizsgálták a CLASSIC (16), valamint CURE (28) vizsgálatban PCI alkalmazását követően. A tanulmányokból az a következtetés vonható le, hogy ACS-ban a clopidogrel a preferálandó thienopyridinszármazék, mivel különösen te-

5. táblázat: Primer coronariaintervenció és GP IIb/IIIa-receptor-blokkolókkal végzett ST-elevációval nem járó myocardialis infarctus vizsgálatok eredményei (13)

| Vizsgálat | Gyógyszer | Primer végpont | Eredmény |
|-----------|-------------|---|--|
| EPIC | abciximab | halál/MI/revasc. vagy stentimpl./IABP kezelés | RRR 35% (8,3–12,8%; p = 0,008) több vérzés eredmények 6 hónapig és 3 évig megmaradtak |
| EPILOG | abciximab | halál/MI/urgens revasc. 30 napon belül | RRR 56% (5,2%–11,7%; p < 0,001) eredmények 6 hónapig megmaradtak |
| RESTORE | tirofiban | halál/MI/revasc. 30 napig | 30 nap: RRR: 16% (10,3–12,2%; p = 0,16 NS) 7 nap: RRR (5,4%–8,7%; p = 0,005) 48 óra: RRR: (7,6%–10,4%; p = 0,022) |
| ESPRIT | eptifibatid | halál/MI/urgens revasc./ thromboticus bailout + GP IIb/IIIa terápia | 30 nap: RRR: 37% (6,6%–10,5%; p = 0,0015) |

MI = myocardialis infarctus; IABP = intracardicus ballonpumpa; RRR = relatív rizikó csökkenés

lító dózis esetén a hatása gyorsan kifejlődik, és mellékhatásprofilja sokkal kedvezőbb, mint a ticlopidin, aspirinnel kombinálva pedig azonnal ható és hosszú távon is eredményes antithromboticus terápia az ACS kezelésében.

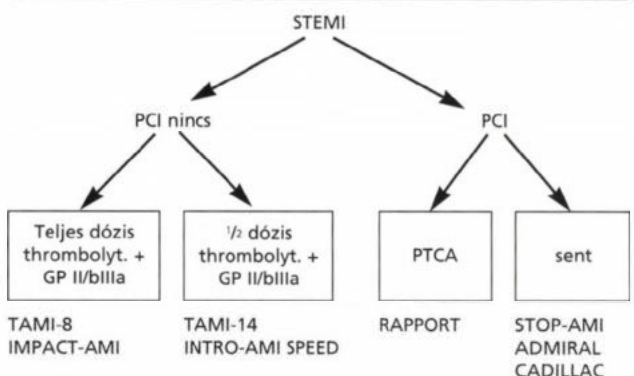
Az ACS-ben alkalmazott anticoagulans terápia a nem frakcionált heparin (UFH), a hirudin és az alacsony molekulású, frakcionált heparinok (LMWH) adását jelenti. Az LMWH-készítmények közül a dalteparin, az enoxaparin, és a nadroparin hatását vizsgálták nagy klinikai tanulmányokban instabil angina és NSTEMI betegekben.

A kezdeti eredmények alapján a dalteparin és a nadroparin az UFH-nal azonos hatásúnak tűnt, az enoxaparin viszont az UFH-nál hatékonyabbnak bizonyult. A legtöbb tanulmányt az LMWH-kezeléssel kapcsolatban a FRISC II vizsgálat (29) nyújtotta abból a szempontból is, hogy a PCI előtt megkezdett dalteparin terápia nagymértékben hozzájárulhat a kombinált terápia sikeréhez. Az enoxaparin hatékonyságát a TIMI 11B (4) vizsgálat elemezte, és az egyéves utánkövetés során a halál/nem fatális AMI/urgens revascularisatio együttes végpontjának szignifikáns csökkenését igazolta. Enoxaparin hatására a rizikócsökkenés mértéke a magas rizikójú és közepes rizikójú csoportokban nagyobb volt, mint az alacsony rizikóval rendelkező betegeknél.

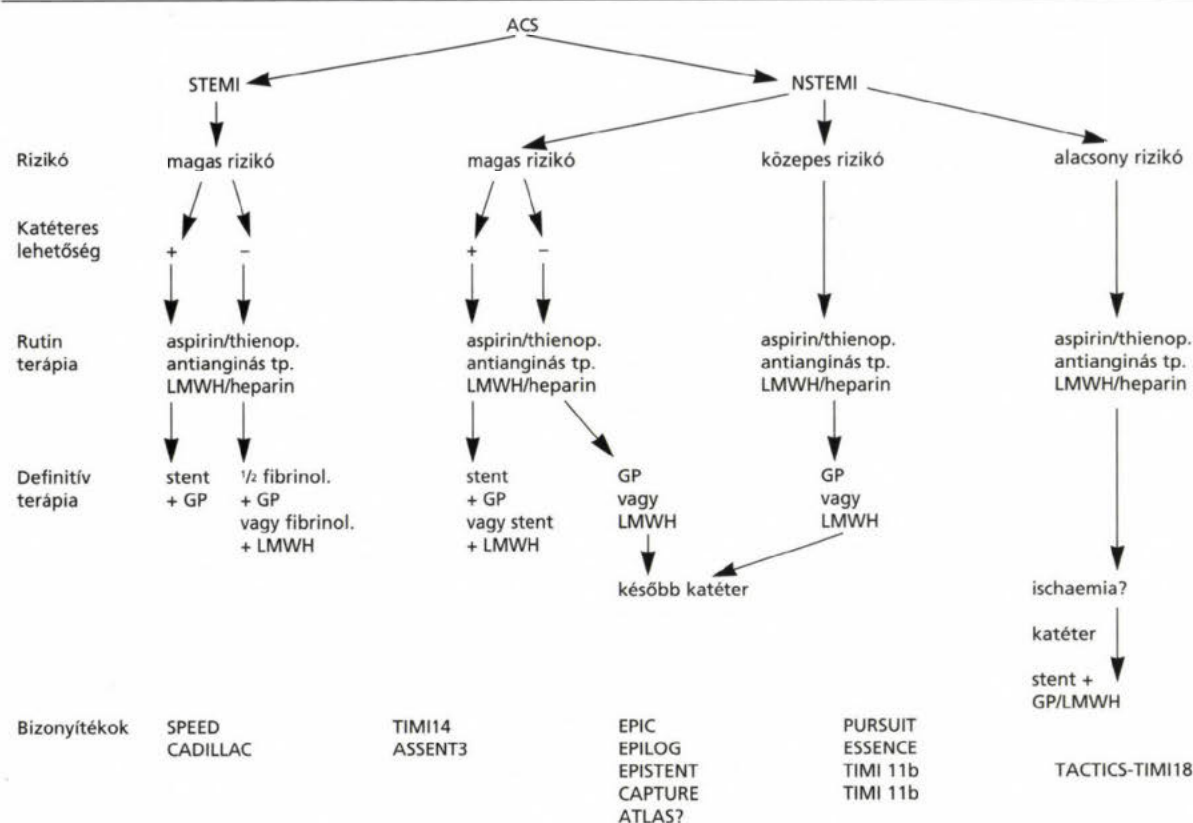
Az utóbbi években az akut coronaria szindróma STEMI alcsoportja is a klinikai vizsgálatok középpontjába került, több nagy tanulmányt végeztek a Q-infarctust szenvedett betegcsoport bevonásával, amelyek elsősorban a primer PCI és a GP IIb/IIIa-receptor-antagonista kezelés hatékonyságát igyekeztek tisztázni az eddig alkalmazott recanalizációs eljárásokhoz képest. A MITRA (Maximal Individual Therapy in Acute Myocardial Infarction Registry) és a MIR (Myocardial Infarction Registry) (30) vizsgálatok adatai azt mutatták, hogy a klinikai gyakorlatban a PCI hatása a thrombolysissnél kedvezőbb az ACS STEMI csoportjában. Ez a hatás nem korlátozódik a betegek speciális alcsoportjaira, és úgy tűnik, hogy minél nagyobb a rizikó, annál nagyobbak a primer angioplasztikából származó előnyök.

Egy másik klinikai vizsgálat a különböző reperfüziós kezelési stratégiák eredményességét hasonlított össze STEMI esetén 75 évnél idősebb betegeknél (16). A tanulmányban a PCI és a thrombolyticus kezelés rövid és hosszú távú eredményességét határozták meg. Az elsődleges végpont a 30 napig bekövetkező halálozás, reinfarctus és stroke kombinált végpontja a PCI-n átesett betegek 9%-nál, míg a thrombolysis csoportban 29%-ban fordult elő. Ugyanez a szignifikáns különbség volt kimutatható egy év utánkövetés alkalmával is. A fentiekből azt a következtetést vonhatjuk le, hogy még 75 éves kor feletti AMI-ban szenvedő betegek esetében is a PCI előnyösebb kezelési stratégia lehet a szisztémás thrombolysissnél.

Az elmúlt években több olyan tanulmány született, amely kiterjesztette a „primer” PCI és a GP IIb/IIIa-receptor-blokkoló kezelést ST-elevációval járó (STEMI) akut myocardialis infarctust szenvedett betegekre is (2. ábra). A TIMI 14 vizsgálat redukált dózisú alteplase és teljes dózisú abciximab együttes adásával szignifikánsan jobb coronariaáramlást igazolt, mint amilyent teljes dózisú alteplase monoterápiával lehetett elérni. Hasonló eredmény született az



2. ábra: A primer coronariaintervenció és GP IIb/IIIa-receptor-blokkoló kezelés eredményei akut coronaria szindróma STEMI ST-elevációval járó myocardialis infarctus betegcsoportban STEMI = ST-elevációval járó myocardialis infarctus; PLI = primer coronariaintervenció; GP IIb/IIIa = glikoprotein IIb/IIIa-receptor-antagonista; PTCA = percutan transluminális coronaria angioplastica



3. ábra: Az akut coronaria szindróma kezelésének vázlata (8)

STEMI = ST-elevációval járó myocardialis infarctus; PII = primer coronariaintervenció- GP IIb/IIIa = glikoprotein IIb/IIIa-receptor-antagonista; LMWH = alacsony molekulásúlyú heparin; GP = glikoprotein IIb/IIIa-receptor-antagonista; tp = terápia

Intro-AMI vizsgálat alkalmával, ahol a kettős bólusban, majd infúzió formájában adott eptifibatid és a fél dózisban alkalmazott alteplase a betegek 70%-ában biztosított jó coronariaáramlást (TIMI 3 flow).

A SPEED vizsgálat (15) a redukált dózsisú thrombolyticus kezelést kombinálta a teljes dózsisú GP IIb/IIIa-receptor-blokkoló terápiával, és „facilitált PCI” formájában alkalmazott coronariaintervencióval. Ez az eljárás a vizsgált betegek 86%-ában eredményezett TIMI 3 áramlást, míg a thrombolyticus kezelés esetében mindez csak 60%-ban volt megfigyelhető. A primer PTCA egyéb gyógyszeres kezelés nélkül 70%-os, míg a thrombolysis és GP IIb/IIIa-kezelés is csak 77%-os sikert eredményezett. A SPEED vizsgálat tehát a korai intervenció fontosságára hívja fel a figyelmet, és ezzel egybehangzóan további klinikai tanulmányok hangsúlyozzák a primer stent implantatio és GP IIb/IIIa-receptor-blokkoló együttes adásának előnyeit: STOP AMI (25), ADMIRAL (20), CADILLAC (26). Mindezek alapján nyilvánvalónak tűnik, hogy az eddigi thrombolyticus kezelési stratégia („high dose short term”) mellett a primer coronaria intervenció és a GP IIb/IIIa receptor blokkolók együttes alkalmazása úgy is, mint „facilitált primer PCI” egyre inkább előtérbe kell kerüljön.

Az 3. ábra egy leegyszerűsített vázlatban foglalja össze az akut coronaria szindróma kezelési algoritmusát (8), amely figyelembe veszi az eddigiekben ismertett új gyógyszeres kezelési elveket (GP IIb/IIIa-receptor-gátló, LMWH). Az ábrán látható, hogy a rizikóstratifikáció után a magas rizikójú csoportban a

gyógyszeres terápiát egyértelműen a korai coronariaintervenció elvégzéséhez rendel, illetve amennyiben ez nem áll rendelkezésre, az invazív stratégia ebben az esetben is a kezelési algoritmus része.

Megbeszélés

Az akut coronaria szindróma klinikai formáinak átfedései a patofiziológia tükrében

Hazánkban még az elmúlt évtizedben is az akut ischaemiás szindrómában szenvedő beteg – ha egyáltalán eljutott orvosához – egészen a közelmúltig csak tüneti terápiában részesülhetett, jobb esetben az orvosi tevékenység az alapbaj által okozott következmények felszámolására irányulhatott. Az esetek döntő részében az okozatot gyógyítottuk, a betegség okát nem szüntettük meg. Ez nem jelenti azt, hogy gyógyításunk esetenként nem volt eredményes, mert egy korábbi okozat okká válhatott.

Hogy válik az okozat okká? Fiatal emberek koszorúérrendszere rugalmas, bizonyos körülmények között a koszorúérgörcs adott koszorúérszakasz rendkívüli beszűkülését, vagy elzáródását okozhatja, és gyakran teljes keringésmegállás keletkezik a koszorúérben. A spasmus a helyileg kialakult hypoxiás

termékek felszaporodásának hatására rövid időn belül megszűnhet és a keringés újból teljessé válhat. Ha a koszorúerspasmus (és spasmus által okozott elzáródás) egy bizonyos időhatáron túl fennmarad, akkor az érben kaszkádreakció indulhat meg, rendkívül gyors vérrögösödés a spasmus előtti koszorú-érszakaszban. Bár a spasmus oldódik, az ok megszűnik, az okozat, a vérrög okká válik, és tartós vérrög-dugó alakul ki az érben, mely most már nem rövid, hanem hosszabb időtartamú, vagy végleges áramlási blokkot képez a koszorúérben.

A fent vázolt mechanizmus anatómiailag ép, funkcionálisan károsodott koszorúrendszeren jön, vagy jöhet létre. Ha az akutan létrejövő áramlási stop a bal elülső leszálló ág kezdeti szakaszán történik (és/vagy a nagy első septalis ágat érinti), hirtelen kialakuló vegyes okú szívhalál jön létre: akut bal kamra gyengeség és/vagy súlyos, pumpafunkciót érintő kamrai ritmuszavar. Ha ugyanezen folyamat a jobb koszorúéren alakul ki és a keringési stop érinti az AV-csomó artériáját, a kettős okú – jelen esetben jobb kamra funkció és ritmuszavar – akut szívhalált okozhat. Minél perifériásabb érszakaszon jön létre az akut elváltozás, annál kisebb a valószínűsége a halális szövődésnek.

Ha a spasmus vagy a spasmus által okozott érelzáródás gyorsan oldódik, vagy a thromboticus dugó eliminálásában a szervezet autolyticus, thrombolyticus folyamatai gyorsak és eredményesek, a beteg átmeneti mellkasi fájdalom vagy szívritmuszavar miatt esetleg nem is fordul orvosához. A másik végpon- ton, hosszú szakaszú érelzáródás, hirtelen kialakuló vérrög esetén pedig nem tud orvosához fordulni, mert percek alatt, fél órán belül meghal, az akut szívizom-ischemia esetében akut kamrai ritmuszavar, kamrafibrilláció okán.

Fontos tehát tudni, hogy fiatal embereknél minden jósló tünetet nagyon komolyan kell venni, komolyan kell értékelni, mert a következő spasmus már a beteg halálát okozhatja! Kórlefolyásában más- ként viselkedik (viselkedhet) az időskorban jelentkező, akut ischaemiás szindróma. Az idősebb kor- osztályban általában nem dinamikus a szűkület. Me- szes vagy kötőszövetes felszaporodás okozza az egy- re fokozódó szűkületet, az érpályába beemelkedő a- theromás plakk akut megrepedése előtt is fennáll az áramlási zavar, ezért ezen korosztályban főleg terhe- lésre jellemző anginák szerepelnek, vagy szerepel- hetnek az anamnézisben, melyek visszatérőek és egyre súlyosbodóak. Az akut elzáródás tehát egy meglévő fix szűkület előtt alakul ki. Ha a szűkület lassan fejlődik ki, akkor a coronaria főágak elsődle- ges és másodlagos elágazódása között homokollate- rális rendszeráramlás, a főágak között pedig hetero- kollaterális áramlás kialakulására van lehetőség. Másrészt viszont ha a thromboticus folyamat kiala- kulása fokozatos, az ér lassan záródik el, az egyre növekvő vérhiány egyre erőteljesebb fájdalomhoz, vagy egyre gyakoribbá váló ES-hez, ritmuszavarhoz vezet. A kialakult thrombus előkészített állapotban éri a szívet, a már létező kollaterálisok áramlásnöve- kedése csökkenti a főági elzáródásból származó is- chaemiás terület nagyságát. A szívizom ischaemiás

anyagcseréje (prekondicionálás) is a szívizom túlélé- sét növeli, a szívizom-károsodás mértékét és az eb- ből származó következményeket csökkenteni képes. A középkorúak érállapotuktól függően a két szélső pont között helyezkednek el, keverten jelentkezhet a koszorúerspasmus (időleges szűkület) és a fix szű- kület okozta ártalom. Az adott beteg szívéen termé- szetesen egyszerre jelentkezhet mindkét jelenség.

Összegzés

Az akut ischaemiás szindróma komplex kezelése pa- radigmaváltást követel. Szemléletváltást kell elér- nünk, és a teendőket a következő sorrendben kell megvalósítani:

1. Az akut koszorúér-betegség gyógyításában a te- vékenység súlypontját az alapvető ok elhárítására kell helyezni. Meg kell szüntetni a koszorúerszű- kületet vagy -elzáródást. Ahhoz, hogy megállapít- hassuk az elzáródás okát, szívkatéteres vizsgálatot, coronarographiát kell végezni. Az ok kiderítése után tudjuk a korrekterápiát meghatározni.

2. Optimális esetben a tünetek jelentkezésétől számított 2 órán, de legfeljebb 6 órán belül a beteg- nek a komplex ellátást biztosító intézménybe kell kerülnie. Ennek érdekében a regionális ellátási struktúrának megfelelően össze kell hangolni az alapellátásban dolgozó (családorvosi hálózat), a sürgősségi betegellátásban dolgozó (Országos Mentő- szolgálat, sürgősségi betegellátás felvételi osztálya), valamint a katéteres laboratóriummal rendelkező centrumok munkáját azért, hogy egységes elvek alapján megvalósítható legyen a gyors és időveszte- ség nélküli betegellátás.

3. Mindezen feladatok ellátása érdekében az egészségügyben meg kell teremteni a technikai fel- tételeket (beruházások keretében), valamint az OEP részéről meg kell oldani ezen betegcsoport ellátásá- nak finanszírozási háttérét azért, hogy az ellátó inté- zetek, miközben életet mentenek és beteget mentenek meg a rokkantságtól (szívizomnecrosis), ne termeljenek önmaguk számára veszteséget(!) Ez elsősorban a sokkal magasabb stent felhasználási rá- ta, valamint intraaorticus ballonpumpa biztosítását jelenti, a legkorszerűbb farmakoterápiás eljárások rutinszerű alkalmazása mellett.

4. Az országos ellátóhálózatot teljessé kell tenni, az infrastruktúrát regionális szinten meg kell terem- teni, hogy minden magyar állampolgár egyforma esélyt kapjon a komplex ellátásra. Ez a célkitűzés ak- kor valósul meg, ha a meglévő centrumok mellett legalább még két új regionális centrumot hozunk létre az ilyen szempontból ellátatlan területek lefe- désére Északnyugat- és Északkelet-Magyarországon.

Úgy gondoljuk, hogy csakis a fenti célok megvaló- sítása esetén képzelhető el a kiemelt népegészség- ügyi fontosságú ischaemiás szívbetegség akut klini- kai megjelenési formájának, az akut ischaemiás szindrómának az eredményes gyógykezelése a har- madik évezredben Magyarországon.

IRODALOM: 1. ACC/AHA Guideline Update for the Management of Patients With Unstable Angina/Non – ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. ACC 51st Annual Scientific Session; March 2002. Atlanta, USA (Initial publications: Full Text: J. Am. Coll. Cardiol., 2000, 36, 970-1056; Executive Summary: Circulation., 2000, 102, 1193-1209). – 2. Alpert, J. S., Budaj, A. J., Gurfinkel, E. P. és mtsai: Issues in antithrombin therapy for UA/NSTEMI. Eur. Heart J. 2001, 3 (Suppl. J), 15-23. – 3. Antman, E. M., Corbolan, R., Hecker, K. és mtsai: Issues in early risk stratification for UA/NSTEMI. Eur. Heart J., 2001, 3 (Suppl. J), 6-14. – 4. Antman, E. M., McCabe, C., Gurfinkel, E.: Enoxaparin prevents death and cardiac ischaemic events in UA/NQ wave MI. Results of the TIMI 11 B trial. Circulation., 1999, 100, 1593-1601. – 5. Antman, E. M., Guigliano, R. P., Gibson, C. M. és mtsai: Abciximab facilitates the rate and extent of thrombolysis: result of TIMI-14 trial. Circulation., 1999, 99, 2720-2732. – 6. Bertrand, M. E., Ruppercht, H. J., Urban, P. H. és mtsai: for the Classics investigators: Double blind study of the safety of clopidogrel with and without a loading dose in combination with aspirin compared with ticlopidine in combination with aspirin, after coronary stenting. Circulation., 2000, 102, 624-629. – 7. Bhatt, D. L., Topol, E. J.: Debate: PCI or CABG for multivessel disease? Viewpoint: No clear winner in an unfair fight. Curr. Controll Trials Cardiovasc. Med., 2001, 2, 260-262. – 8. Boden, W. E., McKay, R. G. (editorial): Optimal treatment of acute coronary syndromes – an evolving strategy. N. Engl. J. Med., 2001, 344, 1939-1942. – 9. Braunwald, E., Zipes, D., Libby, P.: Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine. 6th PART IV. Chapter 34-36. W. B. Saunders Company, New York, 2001. – 10. CAPTURE investigators: Randomised placebo-controlled trial of abciximab before and during coronary intervention in refractory unstable angina. Lancet, 1997, 349, 1429-1435. – 11. Chatterjee, K., Col, J., Dalby, A. J. és mtsai: Issues in antiplatelet therapy for UA/NSTEMI. Eur. Heart J., 2001, 3 (Suppl. J), 24-31. – 12. Feyter, P. J., Securrys, P. W., Unger, F. és mtsai: Bypass Surgery Versus Stenting for the Treatment of Multivessel Disease in Patients With Unstable Angina Compared With Stable Angina. Circulation, 2002, 105, 2367-2372. – 13. Fox, K. A. A.: Comparing trials of GP IIb/IIIa receptor antagonists. Eur. Heart J., 1999, 1 (Suppl. R), 10-17. – 14. Heeschen, C., Hamm, C. W., Goldman, B. és mtsai: for Prism study investigators: troponin concentrations for stratification of patients with acute coronary syndromes in relation to therapeutic efficacy of tirofiban. Lancet, 1999, 354, 1757-1762. – 15. Hermann, H. C., Moliterno, D. J., Ohman, E. M. és mtsai: Facilitation of early percutaneous coronary intervention after reteplase with or without abciximab in acute myocardial infarction: results from the SPEED trial. JACC, 2000, 36, 1489-1496. – 16. Jan de Boer, M., Ottervanger, J. P., Arnoud, W. J. és mtsai: Reperfusion Therapy in Elderly Patients With Acute Myocardial Infarction. A Randomized Comparison of Primary Angioplasty and Thrombolytic Therapy.

J. Am. Coll. Cardiol., 2000, 39, 1723-1728. – 17. Jernberg, T., Stridsberg, M., Venge, P. és mtsai: N-Terminal Pro Brain Natriuretic Peptide on Admission for Early Risk Stratification of Patients With Chest Pain and No ST-Segment Elevation. JACC, 2002, 40, 437-445. – 18. L'Allier, P. L., Lopez, J. F., Vrobel, T. R. és mtsai: Favourable results with immediate coronary intervention after low dose tPA and eptifibatide for acute MI: results from the INTRO-AMI trial (Abstr.). Circulation, 1999, 100 (Suppl. 18), I-359. – 19. Lindahl, B., Venge, P., Walentin, L. for the FRISC study group: Relation between troponin T and the risk of subsequent cardiac events in unstable coronary artery disease. Circulation, 1996, 93, 1651-1657. – 20. Montalescot, G., Brragan, P., Wittenberg, O. és mtsai: Abciximab associated with primary angioplasty and stenting in acute myocardial infarction: the ADMIRAL study, 30 day final results (Abstr.). Circulation, 1999, 100 (Suppl. 1), 1-87. – 21. PRISM study investigators: A comparison of aspirin plus tirofiban with aspirin plus heparin for unstable angina. N. Engl. J. Med., 1998, 388, 1448-1505. – 22. PRISM plus study investigators: Inhibition of the platelet GP IIb/IIIa receptor with tirofiban in unstable angina and non Q wave myocardial infarction. N. Engl. J. Med., 1998, 338, 1488-1497. – 23. PURSUIT trial investigators: Inhibition of platelet GP IIb/IIIa with eptifibatid in patients with acute coronary syndromes. N. Engl. J. Med., 1998, 339, 436-443. – 24. Ross, A. M., Molhoek, P., Lundergan, C. és mtsai: Randomized comparison of enoxaparin, a LMWH, with UFH adjunctive to recombinant t-PA thrombolysis and aspirin. Circulation 2001, 104, 648-652. – 25. Schomig, A.: Coronary stenting plug platelet GP IIb/IIIa blockade compared with tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction (STOP-AMI). N. Engl. J. Med., 2000, 343, 385-391. – 26. Stone, G. W.: CADILLAC trial results, presented at Transcatheter Cardiovascular Therapeutics. 2000, Oct. 17-22. 2000 Washington D. C., USA. – 27. TACTICS-Thrombolysis in myocardial infarction 18 investigators: Comparison of early invasive and conservative strategy in patients with unstable coronary syndromes treated with the GP IIb/IIIa inhibitor tirofiban. N. Engl. J. Med., 2001, 344, 1879-1887. – 28. The Cure investigators: The clopidogrel in UA to prevent recurrent events (Cure) trial programme. Eur. Heart J., 2000, 21, 2033-2041. – 29. Wallentin, L., Lagerquist, B., Husted, S. és mtsai: Outcome at 1 year after on invasive compared with non-invasive strategy in unstable coronary artery disease: the FRISC II. invasive randomised trial. Lancet, 2000, 356, 9-16. – 30. Zahn, R., Schiele, R., Schneider, S. és mtsai: Primary Angioplasty Versus Intravenous Thrombolysis in Acute Myocardial Infarction: Can We Define Subgroups of Patients Benefiting Most from Primary Angioplasty? Results From the Pooled Data of the Maximal Individual Therapy in Acute Myocardial Infarction Registry and the Myocardial Infarction Registry. J. Am. Coll. Cardiol., 2001, 37, 1827-1835.

(Papp Lajos dr., Pécs, Ifjúság u. 13. 7624)

Kórházak, egészségügyi intézmények, tudományos társaságok

szakmai programjait, valamint
egészségüggyel, orvostudománnyal kapcsolatos pályázatok,
ösztöndíjak felhívásait

15 sor terjedelmig
tértésmentesen közöljük
az Orvosi Hetilap előfizetői részére.

A pályázati hirdetések ugyancsak térítésmentesek, 10 sor terjedelmig.

A MEDICINA KÖNYVKIADÓ ajánlata



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 azok 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: 2780 Ft

Gyermekkori légzőszervi megbetegedések

Szerkesztette: Cserhádi Endre, Gyurkovits Kálmán, Nagy Béla

A könyv általános része a légzőrendszer fejlődését, élettani működését, elváltozásainak anamnéziséjét, diagnosztikáját, a gyógyszeres és a nem gyógyszeres terápiaformák általános ismertetését tartalmazza. A második rész az újszülöttkori, a harmadik a csecsemő- és gyermekkori légzőszervi működészavarokat veszi sorra. A negyedik nagy fejezet a kóros immunválaszon alapuló – sajnos egyre gyakoribb – gyermekkori légzőszervi megbetegedéseket ismerteti, az ötödik, Egyéb légzőszervi betegségek cím alatt foglalja össze az akut sürgősségi ellátást igénylő állapotokat, a krónikus progresszív betegségeket, a mediastinum megbetegedéseit, a gyógyszerek és mérgezések okozta légzőszervi betegségeket, a neuromuszkuláris megbetegedések légzőrendszert érintő, valamint a csontos mellkas rendellenességeiből eredeztethető pulmonális következményeket. Tárgyalja az apnoéval járó csecsemőkori szindrómákat, a tüdőembóliát, az atelectasiát és a pulmonológiai érintettséggel járó szisztémás betegségeket. A hatodik rész a gyermekkorban előforduló légzőszervi tumorokat mutatja be. A könyv három, szakterületén nagy elismertségnek örvendő szerkesztője mellett a részterületek 23 specialistája vett részt az összefoglaló munka megírásában.

Formátum: 202 × 285 mm Terjedelem: 404 oldal Bolti ár: 6200 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 kettő együtt csodákra képes...

Az asztma változékony betegség.

A Pulmicort és az Oxis együttes használatával rugalmasan alkalmazkodhat betege asztmájának aktuális állapotához, hiszen mindkét készítmény széles tartományban, biztonságosan adagolható. A Pulmicort az a második generációs kortikoszteroid¹, amely világszerte 10 milliárd kezelési nappal bizonyította hatékonyságát és megbízhatóságát. A budesonid hatékonysága egyedülálló kémiai tulajdonságának^{2,3} köszönhető. Hosszabb ideig tartózkodik a tüdőszövetben, mint bármely más inhalációs kortikoszteroid^{2,3}, ezért jóval hosszabb lokális hatást tud kifejteni. Ugyanakkor terápiás dózistartományban számottevő szisztémás hatása nincs.

Az Oxis hatóanyaga, a formoterol 1-3 perc alatt kifejti hatását, s 12 órán keresztül folyamatos hörgőtágítást biztosít. Ez a kettős tulajdonság egyedülálló a hörgőtágítók között. Alkalmazásának rugalmasságát tovább növeli az, hogy széles tartományban adagolható, napi 4,5 µg-tól egyedi esetekben akár 54 µg-ig.

A Pulmicort Turbuhaler és az Oxis Turbuhaler rendelésével Ön olyan gyógyszerekkel kezeli betegét, melyek a hatóanyagot a ma Magyarországon elérhető leghatékonyabb porinhalációs eszközben tartalmazzák. Egyedül a Turbuhaler teszi lehetővé, hogy a hatóanyag több mint 30%-a⁴ jusson el oda, ahol egy inhalációs kortikoszteroidnak és egy hörgőtágítónak hatnia kell.

1. McGill KA, Joseph B, Busse WW: Corticosteroids in the treatment of asthma - practical recommendations. Clin Immunother 1995;4:16-48.

2. Miller-Larsson A, Mattsson H, Hjertberg E, Dahlback M, Tunek A, Brattsand R: Reversible fatty acid conjugation of budesonide. Novel mechanism for prolonged retention of topically applied steroid in airway tissue. Drug Metab Dispos 1998;26(7): 623-630.

3. Herjavec I, Blomqvist P, Serrano A: Efficacy of once- and twice-daily administration of budesonide via Turbuhaler as initial therapy in patients with mild persistent asthma. Resp Med 1999;93(4):230-5

4. Thorsson L, Edsbäcker S, Conradson TB: Lung deposition of budesonide from Turbuhaler is twice that from a pressurized metered dose inhaler P-MDI. Eur Resp J 1994;7:1839-44.

AstraZeneca 

asztma
stop


Pulmicort®
budesonide
Ott hat, ahol kell


Oxis®
Formoterol

Az asthma bronchiale kezelése terhességben

Somoskövi Ákos dr.¹, Tamási Lilla dr.¹, Bártfai Zoltán dr.¹ és Tolnay Edina dr.²

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Pulmonológiai Klinika, Budapest (igazgató: Magyar Pál dr.)¹

Pest Megyei Tüdőgyógyintézet, Törökbálint (igazgató: Strausz János dr.)²

Az asthma bronchiale prevalenciája a normálpopulációhoz hasonlóan a terhes nők körében is emelkedik. A légutak krónikus gyulladással járó asthma az egyik leggyakoribb olyan megbetegedés, amely a terhesség során komplikációkhoz vezethet. Az asthma kezelésének alapját az olyan terápiás stratégiák alkalmazása jelenti, amelyek biztosítják a megfelelő anyai pulmonális funkciót, és ezáltal kivédik a következményes magzati károsodások lehetőségét. A jelen közlemény célja az asthma kezelésében használt gyógyszerek terhességben való alkalmazhatóságával, valamint hatékonyságával kapcsolatos legfrissebb irodalmi adatok és ajánlások összefoglalása.

Kulcsszavak: asthma bronchiale, terhesség, kezelés, gondozás, inhalációs szteroidok, congenitalis malformációk

Treatment of bronchial asthma in pregnancy. The prevalence of bronchial asthma, similarly to the normal population, is also increasing among pregnant women. Asthma a chronic inflammatory disease of the airways, is one of the most common medical problems that can complicate pregnancy. The cornerstone of asthma management in pregnancy is to implement such treatment strategies that can maintain normal maternal pulmonary function and prevent fetal complications. The aim of the present article is to summarize the recent publications and guidelines on the safety and efficacy issues of asthma treatment during pregnancy.

Key words: bronchial asthma, pregnancy, treatment, attendance, inhaled corticosteroids, congenital malformations

Az asthma bronchiale reverzibilis kislégúti szűkülettel, légúti gyulladással, nyálkahártyaoedemával és bronchialis hiperreaktivitással járó krónikus tüdőbetegség. Vezető tünetei a dyspnoe, köhögés, mellkasi nyomásérzés, a tüdők felett hallható sípolás, bűgás. Az akut exacerbatiókat leggyakrabban kiváltó tényezők a légúti allergénexpozíció (pl. pollenek, poratka, gomba spórák, állatszőr stb.), hideg levegő, fizikai terhelés, légúti vírus- és baktériumfertőzések, irritánsok (dohányfüst, parfüm, aeroszolok stb.), pszichés stressz, nem-szteroid gyulladáscsökkentők (NSAID) és a légszennyezés (SO₂, ózon, nitrogénvegyületek stb.). A mérsékelt, ill. súlyos asthma bronchialisban szenvedő nők 1/3-ának a praemenstruális időszakban gyakrabban van exacerbációja (33).

A diagnózis felállításához a jellemző anamnézis, illetve a tüneti szakban észlelt hallgatózási eltérések mellett a β_2 -mimetikum hatására reverzibilis légúti obstrukció fennállásának igazolása, tünetmentes szakban pedig a kilégzési csúcsáramlás jelentős napi ingadozása és a KCl-os, metacholinós, hisztaminos aspecifikus bronchialis provokációval észlelt légúti hiperreaktivitás bizonyítása szükséges (24). A bronchialis provokációs teszt alkalmazását terhességben kerüljük, mivel az esetleg kialakuló jelentős hypoxia intrauterin magzati károsodásokhoz vezethet, jóllehet az alkalmazott anyagok önmagukban a magzatra csak elhanyagolható rizikót jelentenek.

A szerkesztőség felkérésére írt tanulmány.

Prevalencia

Korábbi adatok szerint az asthma bronchiale a terhes nők 1–4%-ában fordult elő, újabb vizsgálatok azonban 12,4%-os prevalenciát írtak le (16, 26). Az asthma bronchiale a fertilis korban lévő nők egyik leggyakoribb olyan megbetegedése, mely a terhesség alatt súlyos komplikációkat okozhat.

A terhesség hatása az asthmára

Az irodalom nem egységes a terhesség asthmára gyakorolt hatását illetően: Schatz és mtsai a követett asthmás terhesek 35%-ában az alapbetegség romlását, 33%-ukban változatlan statust, míg 18%-ukban egyenesen annak javulását találták. Általánosságban elmondható, hogy a terhességet megelőzően enyhe asthmában szenvedő betegnél lényegesen kevesebb szövődményre számíthatunk a terhesség során, mint a terhességet megelőzően is már súlyos asthmásoknál (34).

A graviditással kapcsolatban kialakuló számos élettani változás közül néhány jelentős mértékben befolyásolja az asthma lefolyását is. A megnövekedett oxigénfogyasztás és anyai metabolizmus miatti hyperventilatio enyhe respirációs alkalosis kialakulását idézi elő: nem asthmás terhesek is jelentős arányban (75%) számoltak be nehézlégzésről különösen a harmadik trimeszterben. Ugyanezen időszakban a re-

kesz magasabb állása tovább csökkenti a tüdő reziduális volumenét és funkcionális reziduális kapacitását, jóllehet a vitálkapacitás változatlan marad (26, 27). A gastrooesophagealis reflux gyakorisága is nő a terhesség előrehaladtával, mely tovább ronthatja a légzési panaszokat. A terhesség kapcsán gyakoribb stressz is előidézhet asthmás rohamokat (26, 27).

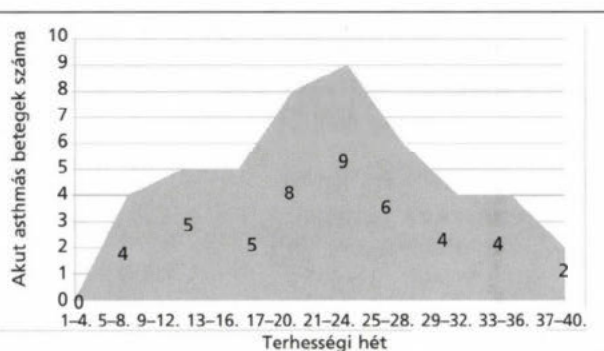
Mabie és munkatársai a postpartum periódusban a császármetszéssel szülő asthmásoknál 18-szor gyakrabban észleltek akut rohamot, mint a vaginális szüléseknél, melyet az altatást követően kialakuló gyakoribb mikroaspirációval magyaráztak (23). Végül megemlítendő, hogy sok kismama elhagyja a korábbiakban tünetmentességet eredményező antiasthmaticumok használatát, attól félve, hogy azok magzati károsodást okozhatnak.

Az asthmát kedvezően befolyásolja ezzel szemben az emelkedett progeszteronszint kapcsán kialakuló bronchodilatatio és az emelkedett szabad kortizol szint (26, 27, 47). Megjegyzendő azonban, hogy asthmás betegeknél a progeszteron ilyen irányú kedvező hatása kevésbé kifejezett egy korábbi klinikai vizsgálat adatai szerint (43). Az emelkedett hisztamináz koncentráció hatására csökkenhet a hisztamin által mediált bronchuskonstrikció, ez irányba hat a bronchodilatátorkötő fehérjék csökkent félétideje is (26, 27, 47).

Az asthma hatása a terhességre

A magzat egészséges terhesség alatt is viszonylagos hypoxiás környezetben van, az umbilicalis véna átlagos parciális oxigéntenzója 28,5 Hgmm. Ehhez a magzat többek között a magzati hemoglobinnal nagyobb oxigénkötő képességével alkalmazkodik. Egy anyai hypoxiás periódusra azonban a magzat fokozottan érzékeny, így a terhességben előforduló asthmás roham elsősorban a magzatot veszélyezteti (15). Mindezek mellett az anyai hyperventiliációt és következményes hypocapniát a méh csökkent vérellátása, az uterinalis erek vasoconstrictiója követi (48). Az asthma bronchiale okozta hypoxiás periódusok előidézhetik a későbbiekben részletezett intrauterin magzati károsodások és terhességi szövődmények szinte mindegyikét. Akut asthmás roham leggyakrabban a középső trimeszterben jelentkezik (1. ábra). Több vizsgálat történt az asthma bronchiale terhességre való hatásait illetően, ezek közül a legjelentősebbeket foglaljuk össze a továbbiakban.

Schatz és mtsai 486 asthmás és ugyanennyi egészséges terhes asszonyt követtek a gestációs idő alatt. Az asthmás betegeknél szignifikánsan gyakrabban fordult elő terhességi hypertonia ($p = 0,007$), és intrauterin növekedési retardáció, mint a kontrollcsoportban (37). *Perlow* 183 asthmás kismamát vizsgálva gyakoribb koraszülést, korai burokredést, illetve császármetszést észlelt, mint az egészséges kontrollcsoportban (31). Hasonlóan magasabb arányban végződött császármetszéssel a terhesség *Wendel* vizsgálatai alapján (30%), aki ezenkívül gyakoribbnak találta a chorio-



1. ábra: Az akut asthma jelentkezésének gyakorisága a terhesség egyes stádiumaiban $n = 47$ (Stenius és mtsai után módosítva 40)

amnionitis (7%), valamint a vérzés (3%) és a postpartum fertőzések (7%) előfordulását is (47). A peri- és postpartum vérzések gyakoribbá válásáról és a magzati hyperbilirubinaemia megnövekedett incidenciájáról számolt be egy amerikai kutatócsoport (1). A kis születési súly kialakulását az asthmás betegek placentaris ereinek a nem asthmás terhesekétől eltérő funkcionális tulajdonságaival magyarázták, de tisztázatlan maradt, hogy ez a betegséggel vagy annak nem megfelelő kezelésével függ-e össze (10).

A fentiek alapján egyértelmű tehát, hogy a terhesség alatt nem megfelelően beállított és kezelt asthma számos súlyos szövődménnyel járhat. A terhesség során ezért alapvető fontosságú az anya megfelelő légzési állapotának és ezzel együtt a magzat kielégítő oxigenizációjának biztosítása, hiszen a megfelelően kezelt asthmás terheseknél a terhesség alatti és a szüléskor jelentkező esetleges komplikációk gyakorisága megegyezik az egészséges gravidákéval (27, 42).

Az asthma bronchiale kezelése terhességben

A terhességi asthma bronchiale kezelésének irányelvei közé tartozik a későbbiekben részletezésre kerülő nem gyógyszeres kezelés bevezetése, minden esetleges magzatkárosító gyógyszer elhagyása, az alkalmazott gyógyszerek legkisebb hatékony dózisban történő alkalmazása, a legkisebb szérumszintet eredményező gyógyszerbeviteli út alkalmazása és a hypoxiát kiküszöbölő farmakonok használata. A beteget még a fogantatás előtt tünetmentes állapotba kell hoznunk ha ez lehetséges, és az új szerek bevezetését lehetőség szerint a graviditas alatt el kell kerülni.

Nem lehet eléggé hangsúlyozni azonban, hogy a legfontosabb a magzati hypoxia elkerülése, aminek érdekében a leghatékonyabb, megfelelő dózisú gyógyszereket kell alkalmaznunk, mivel a szerek mellékhatásai elenyészőek a hypoxia okozta irreverzibilis károsodások veszélyéhez képest. Az összes congenitalis anomaliák ismert okai között a gyógyszerek csak 1%-ot tesznek ki (19).

1. táblázat: Az asthma bronchiale súlyosság szerinti felosztása

| Súlyosság | Tünetek | Éjszakai tünetek | PEF |
|-------------------------------------|---|------------------|----------------------------|
| 1. lépcső – enyhe intermittáló | < 1x hetente, a rohamok között tünetmentes | < kéthavonta | > 80%, variabilitás < 20% |
| 2. lépcső – enyhe perzisztáló | > 1x hetente, de nincs naponta | > kéthavonta | > 80%, variabilitás 20–30% |
| 3. lépcső – középsúlyos perzisztáló | naponta fellépő tünetek | > hetente | 60–80%, variabilitás > 30% |
| 4. lépcső – súlyos perzisztáló | állandó tünetek, csökkent fizikai aktivitás | gyakoriak | < 60%, variabilitás > 30% |

2. táblázat: Az asthma bronchiale kezelése a terhesség alatt (Az ACAAI és ACOG ajánlása alapján 44)

| Súlyossági fok | Kezelés |
|---|--|
| Enyhe intermittáló Enyhe perzisztáló | Inhalációs β_2 -agonista szükség szerint (minden súlyossági fokban) Inhalációs glukokortikoidra történő váltás, ha a fenti kezelés mellett a betegség nem uralható Inhalációs cromolyn (Folytatni az inhalációs nedocromil kezelést, ha a beteg jól reagált rá a terhességet megelőzően) |
| Középsúlyos perzisztáló | Inhalációs glukokortikoid (beclomethason vagy budesonid, ha a kezelés bevezetése a terhesség alatt történik) Kiegészíteni a kezelést inhalációs hosszú hatású β_2 -receptor-agonista és/vagy per os teophyllin adásával azoknál, akiknek asthmája közepes dózisú inhalációs kortikoszteroiddal nem uralható |
| Súlyos perzisztáló | Az előző lépcső kezelése kiegészítése per os kortikoszteroiddal |

Az asthma bronchiale gyógyszeres kezelését a betegség súlyossága határozza meg (24): alapelvei lépcsős terápiás sémával írhatók le, melyet az 1. táblázat mutat be. A 2. táblázat az Amerikai Allergológiai, Asthma és Immunológiai Társaság (American College of Allergy, Asthma and Immunology, ACAAI) és az Amerikai Szülész-Nőgyógyász Társaság (American College of Obstetricians and Gynecologists, ACOG) közös ajánlása alapján kidolgozott kezelési sémát foglalja össze (27, 44).

Az egyes antiasthmaticumok szerepét és helyét, valamint esetleges teratogenitását, mellékhatásaikat az alábbiakban hatóanyaguk alapján csoportosítva tárgyaljuk részletesen.

β_2 -mimetikumok

A rövid hatású β_2 -mimetikumok az akut tünetek megszüntetését segítik, ill. a fizikai terhelés okozta rohamok megelőzésében használatosak, így az asthma bronchiale kezelésének alapvető szerepe a terhesség során is. Per os, inhalatív, ill. subcutan módon juttathatók a szervezetbe: a legkevesebb mellékhatással ezek közül az inhalatív alkalmazási mód jár. Mellékhatásként tachycardia, tremor, palpitatio, hyperglykaemia, hypokalaemia és hypomagnesaemia jelentkezhet. Terhesség esetében a terbutalint és az albuterolt ajánlja az irodalom, használatuk kapcsán nem észlelték a congenitalis malformációk vagy egyéb terhességi szövődmények incidenciájának emelkedését (35).

A hosszú hatású inhalációs β_2 -mimetikumok alkalmazása középsúlyos, ill. súlyos perzisztáló asthma esetében javasolt, amennyiben a beteg asthmája közepes dózisú inhalációs szteroid és rövid hatású β_2 -mimetikum adásával nem uralható (2. táblázat). Újabb vizsgálatok szerint az inhalációs szteroid dózisának emelése helyett a hosszú hatású inhalációs β_2 -mimetikumok hozzáadásával jobb terápiás eredmények ér-

hetők el (45). Jelenleg még nem áll elég adat rendelkezésre ezen szerek teratogenitásáról, azonban használatukat az irodalom hasonlóan biztonságosnak tartja, mint a rövid hatású változataikét (25, 44).

Inhalációs szteroidok

A glukokortikoidok gyulladásgátló hatásukat a mastocyták számának csökkentésével és a macrophagok, T-lymphocyták és eosinophil leukocyták tevékenységének gátlásával fejtik ki. Csökkentik a légúti hiperreaktivitást, a nyáktermelést és a plasmaexsudatiót. Inhalációs bevitelük kapcsán lényegesen kevesebb súlyos mellékhatással kell számolnunk, mint szisztémás kezelés kapcsán.

Wendel vizsgálata során 84 terhes, nem szteroiddependens beteg esetében, 65 hospitalizációt igénylő exacerbációt írt le. Intravénás aminophyllin sem a kórházi tartózkodás hosszát, sem a relapsusok gyakoriságát nem csökkentette, míg inhalációs szteroiddal (beclomethason) történő kezelés esetén 55%-kal ritkábban alakult ki újabb roham (47). Stenius 504 asthmás terhes nőt követett, akik közül 47 esetben jelentkezett akut asthma a gestációs időben. Az asthmás roham rizikója az inhalációs szteroidokkal nem kezeltékben szignifikánsan magasabb volt, mintegy ötszöröse, mint az inhalációs szteroid terápiában részesülő asthmásoké (40). Ezen eredmények alapján perzisztáló asthmában szenvedő terhes nők esetében, profilaktikus céllal javasolt az inhalációs kortikoszteroid alkalmazása.

Felmerül ezen készítmények esetleges teratogén hatása, hiszen állatkísérletekben a glukokortikoidok adása a magzat elvesztéséhez, csökkent születési súly kialakulásához, a csont- és vázizomzat rendszert érintő fejlődési rendellenességek kialakulásához (elsősorban szájpadahasadék) vezetett (4, 46). A kellően megbízható humán adatok hiánya miatt ezen szerek terhességben való adását a korábbiakban nem javasolták (B:3 kategória Svédországban, C

kategória az USA-ban, terhességben való adása kerülendő jelzés Magyarországon) (2, 18, 19).

1993 óta mindössze négy olyan tanulmányt közöltek, amely az inhalációs glukokortikoidok humán gestatiós alkalmazásának biztonságosságával, illetve veszélyeivel foglalkozott (9, 13, 19, 35). Ezen felmérések közül háromban mintegy 573 asthmás terhest vizsgáltak, és a tapasztalatok az inhalációs glukokortikoidok biztonságos adhatósága mellett szóltak, a betegek túlnyomó többsége beclomethasont használt (9, 13, 35). A legnagyobb esetszámú negyedik, prospektív felmérésben, a Svéd Születési Jegyzék (Swedish Medical Birth Registry) segítségével, 2014 olyan újszülött és anya adatait tekintették át, ahol az édesanya a korai terhesség során (10–12 héttel az utolsó menstruációt követően) budesonidkezelésben részesült. A vizsgálat során nem volt szignifikáns különbség a budesoniddal kezelt és a kontrollcsoport között az észlelt congenitalis malformációk számát illetően (3,8% vs. 3,5%). Az egyénre számított rizikó a budesonid terhességben való használata esetén 1:250 volt, míg ez az arány az egészséges populációban 1:500 körüli értéknél várható, azaz a budesonid biztonságával, klinikailag szignifikáns teratogénitási rizikó nélkül adható terhességben (19). Ezen nemrégiben közölt humán adatok tükrében az amerikai egyesült államokbeli Food and Drug Administration (FDA) az inhalációs glukokortikoidok közül elsőként a budesonidot B kategóriásá, azaz terhességben biztonsággal adhatóvá nyilvánította (3, 17–19, 22, 39, 42).

A budesonid és a fluticason bevezetésével két olyan inhalációs szteroid készítmény vált hozzáférhetővé, amelyeknek lényegesen kisebb szisztémás hatásuk van, mint az ekvivalens mennyiségű beclomethasonnak (5–7, 21, 22, 29, 30, 39, 42). Az előbbiekben részletezett adatok alapján az ACAAI és az ACOG azonban jelenleg terhességi asthma esetében, biztonsággal beclomethason vagy a budesonid adását javasolja, amennyiben a terhesség során inhalációs szteroid bevezetésére van szükség (2. táblázat) (44). Azoknál a betegeknél, akik nagy dózisú inhalációs glukokortikoidkezelést igényelnek, az ACAAI-ACOG ajánlás a budesonid adását javasolja, tekintettel arra, hogy ezen készítmény esetében várható a legmaximálisabb adherencia, a legalacsonyabb az esetleges szisztémás glukokortikoidszükséglet, és ugyancsak legalacsonyabb a szisztémás hatások lehetősége (44). Tekintettel azonban arra, hogy az inhalációs glukokortikoidok konvencionálisan alkalmazott dózisa mellett minimális szisztémás mellékhatások is várhatóak, azoknál a betegeknél, akik asthmája már a terhességet megelőzően is megfelelően uralható volt más inhalációs szteroiddal nincs szükség változtatásra csak a terhesség miatt (2. táblázat) (44).

Szisztémás szteroidok

Adásuk csak súlyos akut asthmás roham vagy súlyos perzisztáló asthma bronchiale esetében jön szóba, tekintettel esetleges komoly mellékhatásaikra. Lehetőleg csak epizodikusán, a lehető legkisebb, de még

hatékony adagot adva, a kezelést lehetőség szerint gyorsan leépítve alkalmazzuk ezeket a gyógyszereket a terhesség során, kiegészítve az egyéb antiasthmaticumok alkalmazásával. Az első trimeszterben alkalmazásuk kerülendő, mivel növelik a szájpadhasadék kialakulásának gyakoriságát, a későbbi időszakban pedig a praeclampsia incidenciája nő alkalmazással párhuzamosan. Hangsúlyozandó azonban, hogy a fentiekben leírt indikációk esetében terápiás hasznuk bőven meghaladja mellékhatásaik súlyosságát (11, 32).

Egyéb gyulladáscsökkentő kezelés

A cromolynok fiatalkori, extrinsic asthma bronchiale esetében használatosak: gátolják a mastocyták degranulációját, a leukotriének felszabadulását, s így a légúti gyulladás kialakulását a szteroidoktól eltérő hatásmechanizmus révén. Állatkísérletekben nem volt teratogén hatásuk. Magyarországon használatuk az utóbbi időben háttérbe szorult (44).

A leukotriénantagonisták per os napi egy alkalommal adhatók, általában szteroidok dóziscsökkentése céljából alkalmazzák őket. Állatkísérletek során a zafirlukast és montelukast nem bizonyultak teratogénnek (44). Indikációs körüket a graviditas előtt leukotriénantagonistával kontrollált, egyéb szerekre nem kellően reagáló asthma bronchiale jelenti (44). Magyarországon használatuk nem terjedt el, az USA-ban azonban a montelukast és zafirlukast is terhességben adható jelzésű (B kategória) (20).

Theophyllin származékok

Az elmúlt évtizedekben a theophyllin származékok a fő asthma gyógyszerek közé tartoztak, mára azonban jelentőségük csökkent. Bronchodilatátor, gyulladásgátló, leukotriénfelszabadulást gátló hatásúak. Terápiás tartományuk meglehetősen szűk (8–20 µg/ml), magasabb szérumszintek esetén hányinger, hányás, ingerlékenység, insomnia, fejfájás, majd toxikus encephalopathia, görcsök, hyperthermia, agyi károsodás jelentkezik (48). A graviditas alatt felezési idejük megnyúlik, ezért ilyenkor a 8–12 µg/ml szérumszint betartása az ajánlott (33). Stenius 212 theophyllinnel kezelt terhes asthmás nőbeteg vizsgálata során szignifikánsan gyakoribb praeclampsziát, intrahepaticus cholestasist talált, mint a kontrollcsoportban (37).

Terhesség esetén csak közepes vagy súlyos perzisztáló asthma bronchiale esetén javalltak harmadik választandó szerként, közepes vagy nagy dózisú inhalációs szteroid és hosszú hatású inhalációs β_2 -mimetikum mellett. Ennek ellenére a Magyar Kongenitális Malformáció Surveillance Adatbázis adatai szerint Magyarországon az összes többi antiasthmaticumhoz képest a terhesség alatt leggyakrabban alkalmazott szerek (dr. Czeizel személyes közlés). Schatz és munkatársai kohorszvizsgálata során 824 asthmás és 678 nem asthmás terhes nőt követtek a terhesség alatt. Nem találtak szignifikáns összefüggést a major congenitalis malformációk és a β_2 -mimetikumok, theophyllin származékok, cromolynok, szteroidok és antihisztaminok szedése között (35).

Anticholinerg szerek

Az inhalációs vagy porlasztott ipratropium bromid a vagus tonus csökkentésével éri el bronchodilatator hatását, mely β_2 -mimetikummal kombinálva annak bronchodilatativ hatását fokozza, így akut súlyos asthmában kedvező hatása lehet. Nem tartozik azonban az első választandó szerek közé az antiasthmaticumok között (14).

Gondozás, nem gyógyszeres kezelés

A pulmonológiai gondozás szempontjából fontos, hogy a középsúlyos vagy súlyos asthmás beteget terhessége alatt legalább havonta ellenőrizzük, míg enyhe kórképnél csak akkor, ha tünetei gyakrabban jelentkeznek heti két alkalomnál. A beteget lássuk el csúcscsúrlásmérővel és buzdítsuk asthma napló vezetésére, hívjuk fel figyelmüket a rohamot kiváltó tényezők elkerülésére. Hangsúlyozzuk a dohányzás mind aktív, mind passzív formájának veszélyeit. A rendszeres testmozgás ajánlott formáit a nőgyógyással egyetértésben határozzuk meg, az egyik legmegfelelőbbnek tartott sport az úszás. Emellett a sportolás megkezdése előtti bemelegítés elengedhetetlen voltára, illetve a profilaktikusan alkalmazott hörgőtágító használatra is hívjuk fel a sportoló grávida figyelmét. A légúti infekciókat a predilekciós helyek (zsúfolt termék, iskolák, óvodák), ill. a meghűlés elkerülésével előzhetjük meg. Ajánlják a pszichés stressz relaxációval, autogén tréninggel való leküzdését is (42). Immunterápiát a terhesség ismeretében elkezdni nem javasolt, a már megkezdett kezelés azonban folytatható, ill. befejezhető (42). Az allergiás immunterápia önmagában nem kontraindikált terhességben, de szövődeményeként anaphylaxia jelentkezhet, súlyos következményes hypoxiával és a magzat számára fatális kimenetellel. Az alkalmazott dózisok csökkentése mérsékli ennek rizikóját (42). Az asthmás terhesség nőgyógyászati gondozásának kérdései nem képezik e tanulmány témáját.

Az akut súlyos asthma (status asthmaticus) kezelése

Az akut súlyos, újabban „near fatal”-nak nevezett asthma olyan állapot, mely a szokásos hörgőtágító kezelésre 30–60 percen belül nem reagál, és beavatkozás nélkül halállal végződik. A status asthmaticus tünetei közé a zihálás, köhögés, szorító mellkasi érzés, tachypnoe (30/perc feletti érték), tachycardia, a légzési segédizmok fokozott igénybevétele, agitáltság, paradox pulzus, néma tüdő tartoznak, ill. esetenként a 60 Hgmm-nél alacsonyabb artériás parciális oxigéntenzión, ill. a 45 Hgmm-nél magasabb parciális CO_2 -nyomás (24). Tekintve, hogy terhes nőkben a fiziológias pO_2 -érték 102–106 Hgmm, ill. pCO_2 -érték 28–30 Hgmm, hypoxia és hypercapnia esetén súlyo-

sabb állapotra kell gondolnunk, mint amikor graviditas nem áll fenn. Az akut súlyos asthma feltétlenül kórházi felvételt igényel, ellátása terhesek esetében is oxigén, porlasztott β_2 -mimeticumok, esetleg ipratropium, per os vagy intravénás szteroid adásából áll. Súlyos esetekben megkísérelhető a β_2 -mimetikumok subcutan adása is, valamint a gépi lélegeztetés, amennyiben a konzervatív terápia mellett a beteg állapota nem javul. Az irodalom számos sikeres terheségről számol be status asthmaticus miatt alkalmazott mechanikus ventilációs kezelést követően (38).

Szomorú tény, hogy egy néhány éve közölt amerikai tanulmány szerint az ugyanolyan súlyos állapotú asthmások közül a gravidák szignifikánsan ritkábban kaptak szteroid lökéskezelést a kórházban (44 vs. 66%), majd később otthonukban (38 vs. 64%), s a két héttel későbbi kontrollok során háromszor gyakrabban volt ismét asthmás rohamuk, mint a nem terhes asthmásoknak. Ennek megfelelően esetükben növekedett az intrauterin hypoxia kialakulásának veszélye is (12). Fontos megemlíteni, hogy a megfelelően kontrollált inhalációs szteroidok rendszeres alkalmazása szignifikánsan csökkenti az akut súlyos asthma kialakulásának veszélyét (48).

A peripartum ellátás asthma bronchialeval kapcsolatos vonatkozásai

A jól kezelt asthmások szülésének levezetése lényegében megegyezik az egészségesekével, míg a nem megfelelően kezelt betegek, vagy a súlyos, tartósan per os szteroidra szoruló esetében különleges óvatosságra van szükség a korábbiakban már részletezett tanulmányok alapján (31, 37, 47) a praeclampsia, az intrauterin növekedési retardáció, valamint a fokozott vérzés- és infekcióveszély miatt. A terhesség utolsó 4–6 hetében szteroiddal kezelt gravidák esetében javasolt a vajúadás kezdetén 100 mg hydrocortison iv. adása, majd ennek 8 óránkénti ismétlése a következő 24 órában, az ún. vajúadási stressz elkerülése érdekében. A szteroid a postpartum időszakban óvatosan leépíthető, ha a beteg légzési állapota ezt lehetővé teszi (26).

A szülés megindításához az oxytocin a választandó szer asthmás gravidák esetében, fájdalomcsillapításhoz pedig a hisztaminfelszabadulást kevésbé okozó szerek, pl. fentanyl alkalmazandó. Az epiduralis analgesiót ideálisabbnak tartják, mivel a trachealis intubáció kapcsán súlyos bronchospasmus alakulhat ki. Refrakter postpartum vérzések esetén a syntometrin (oxytocin/ergometrine) és a PGE_2 alkalmazandó a 15-metil-PG- $\text{F}_{2\alpha}$ és az ergometrin helyett, mivel kevésbé okoznak bronchospasmust, mint az utóbbiak (47).

A szoptatás alatt a kezelés megegyezik a korábbiakkal, de hívjuk fel a kismamák figyelmét ismételtelen arra a tényre, hogy az inhalációs szteroidok, a β_2 -mimetikumok és a methylxantinok egyike sem veszélyezteti a csecsemőt a laktáció során.

Összefoglaló megjegyzések

A szülőképes korban lévő nők egyik leggyakoribb szövődményes terhességhez vezető betegsége a növekvő prevalenciát mutató asthma bronchiale. Mind a betegek, mind a gondozó kollégák figyelmét fel kell hívni arra a tényre, hogy a jól beállított asthmás beteg terhessége semmilyen sem rosszabb kimenetelű a nem asthmás gravidákéhoz képest. A megfelelő dózisban és kombinációban alkalmazott antiasthmaticumok magzati károsodást előidéző veszélye elenyésző ahhoz az előnyhöz képest, hogy általuk kiküszöbölhető az intrauterin hypoxia, mely nemcsak növekedési elmaradást okozhat, hanem súlyosabb esetben akár a magzat halálához is vezethet.

IRODALOM: 1. Alexander, S., Dodds, L., Armson, A.: Perinatal outcomes in women with asthma during pregnancy. *Obstet. Gynecol.*, 1998, 92, 435-440. – 2. AstraZeneca, Pulmicort Turbuhaler. Alkalmazási előírás ATC, R03B A02. 1996. – 3. AstraZeneca, Pulmicort turbuhaler. Package insert. 2002. – 4. Baxter, H., Fraser, F. C.: Production of congenital defects in offspring of female mice treated with cortisone. *McGill. Med. J.*, 1950, 19, 245-249. – 5. Birkebaek, N. H., Esberg, G., Andersen, K. és mtsai: Bone and collagen turnover during treatment with inhaled dry powder budesonide and beclomethasone dipropionate. *Arch. Dis. Child.*, 1995, 73, 524-527. – 6. Bisgaard, H., Damkjaer Nielsen, M., Andersen, B. és mtsai: Adrenal function in children with bronchial asthma treated with beclomethasone dipropionate or budesonide. *J. Allergy. Clin. Immunol.*, 1988, 81, 1088-1095. – 7. Bootsma, G. P., Dekhuijzen, P. N., Festenés, J. mtsai: Fluticasone propionate does not influence bone metabolism in contrast to beclomethasone dipropionate. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1996, 153, 924-930. – 8. Brancaccio, L. R., Laifer, S. A., Schwarz, T.: Peak expiratory flow rate in normal pregnancy. *Obstet. Gynecol.*, 1997, 89, 383-386. – 9. Briggs, G. G., Freeman, R. A., Yaffe, S. J.: Drugs in pregnancy and lactation. 5th ed. Williams and Wilkins, Baltimore, 1998. – 10. Clifton, V. L., Warwick, B. G., Smith, R. és mtsai: Alterations of placental vascular function in asthmatic pregnancies. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2001, 164, 546-553. – 11. Czeizel, A. E., Rockenbauer, M.: Population-based case-control study of teratogenic potential of corticosteroids. *Teratology*, 1997, 56, 335-340. – 12. Cydulka, R. K., Emerman, C. L., Schreiber, D. és mtsai: Acute asthma among pregnant women presenting to the emergency department. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1999, 160, 887-892. – 13. Dombrowski, M. P., Brown, C. L., Berry, S. M.: Preliminary experience with triamcinolone acetate during pregnancy. *J. Matern. Fetal. Med.*, 1996, 5, 310-313. – 14. Garrett, J. E., Town, G. L., Rodwell, P. és mtsai: Nebulized salbutamol with and without ipratropium bromide in the treatment of acute asthma. *J. Allergy. Clin. Immunol.*, 1997, 100, 165-170. – 15. Gerschwain, M. E., Halpern, G. M.: Bronchial asthma, Principles of Diagnosis and Treatment, Third Edition, Humana Press. – 16. Guillonmeau, M., Jacqz, A. E.: Maternal corticotherapy. Pharmacology and effect on the fetus. *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod.*, 1996, 25, 160-167. – 17. <http://www.fda.org>. – 18. Kallen, B., Rydhstroem, H., Aberg, A.: Asthma during pregnancy – a population based study. *Eur. J. Epidemiol.*, 2000, 16, 167-171. – 19. Kallen, B., Rydhstroem, H., Aberg, A.: Congenital malformations after the use of inhaled budesonide in early pregnancy. *Obstet. Gynecol.*, 1999, 93, 392-395. – 20. Leiner, S., Mays, M.: Pharmacologic Management of common lower respiratory tract disorders

in women. *J. Midwifery Womens Health*, 2002, 47, 167-181. – 21. Leblanc, P., Mink, S., Keistinen, T. és mtsai: A comparison of fluticasone propionate 200 micrograms/day with beclomethasone dipropionate 400 micrograms/day in adult asthma. *Allergy*, 1994, 49, 380-385. – 22. Losonczy Gy., Tamási L., Magyar P.: Az asthma bronchiale ellenőrzése és kezelése terhességben. *Háziorvos Továbbképző Szemle*, 2002, 7, 407-410. – 23. Mabie, W. C., Barton, J. R., Wasserstrum, N. és mtsai: Clinical observations on asthma in pregnancy. *J. Maternal-Fetal Medicine*, 1992, 1, 45. – 24. Magyar P., Hutás I., Vastag E.: Pulmonológia. Medicina Kiadó, Budapest, 1998. – 25. Mann, R. D., Kubota, K., Pearce, G. és mtsai: Salmeterol: a study by prescription event monitoring in a UK cohort of 15,407 patients. *J. Clin. Epidemiol.*, 1996, 49, 247-250. – 26. Murdock, M. P.: Asthma in pregnancy. *J. Perinat. Neonatal Nurs*, 2002, 15, 27-36. – 27. Nelson-Piercy, C.: Asthma in pregnancy. *Thorax*, 2001, 56, 325-328. – 28. Newhouse, M. T., Chapman, K. R., McCallum, A. L. és mtsai: Cardiovascular safety of high doses of inhaled fenoterol and albuterol in acute severe asthma. *Chest*, 1996, 110, 595-603. – 29. Pauwels, R. A., Yernault, J. C., Demeds, M. G. és mtsai: Safety and efficacy of fluticasone and beclomethasone in moderate to severe asthma. *Belgian Multicenter Study Group. Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1998, 157, 827-832. – 30. Pedersen, S., Fuglsang, G.: Urine cortisol excretion in children treated with high doses of inhaled corticosteroids: a comparison of budesonide and beclomethasone. *Eur. Respir. J.*, 1988, 1, 433-435. – 31. Perlow, J. H., Montgomery, D., Morgan, M. A. és mtsai: Severity of asthma and perinatal outcome. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1992, 167 (4 Pt 1), 963-967. – 32. Rodriguez-Pinilla, E., Martinez-Frias, M. L.: Corticosteroids during pregnancy and oral clefts: a case control study. *Teratology*, 1998, 58, 2-5. – 33. Schatz, M., Zeiger, R. S.: Asthma and allergy in pregnancy. *Clin. Perinatol.*, 1997, 24, – 34. Schatz, M., Harden, K., Forsyth, A. és mtsai: The course of asthma during pregnancy, postpartum and with successive pregnancies. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1988, 43, 12-18. – 35. Schatz, M., Zeiger, R. S., Harden, K. és mtsai: The safety of asthma and allergy medications during pregnancy. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1997, 100, 3014-3016. – 36. Schatz, M., Zeiger, R. S., Hoffmann, C. P. és mtsai: Increased transient tachypnea of the newborn in infants of asthmatic mothers. *Am. J. Dis. Child.*, 1991, 145, 156-158. – 37. Schatz, M., Ziegler, R. S., Hoffmann, C. P. és mtsai: Perinatal outcomes in the pregnancies of asthmatic women: a prospective controlled analysis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1995, 151, 1170-1174. – 38. Schreier, L., Cutler, R. M., Saigal, V.: Respiratory failure in asthma during third trimester. Report two cases. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1989, 160, 80-88. – 39. Somoskövi Á., Bártfai Z., Tolnay E. és mtsai: Inhalációs kortikoszteroidok alkalmazhatósága terhességben. *Medicina Thoracalis*, 2002, 55, 186-192. – 40. Stenius, A. B., Hedman, J., Teramo, K. A.: Acute asthma during pregnancy. *Thorax*, 1996, 51, 411-414. – 41. Stenius, A. B., Riikonen, S., Teramo, K.: Slow-release theophyllin in pregnancy asthmatics. *Chest*, 1995, 107, 42-47. – 42. Tamási L., Magyar P.: Az asthma bronchiale ellátása terhességben. *Medicina Thoracalis*, 1999, 5, 200-207. – 43. Tan, K. S., McFarlane, L. C., Lipworth, B. J.: Paradoxical down-regulation and desensitization of beta2-adrenoceptors by exogenous progesterone in female asthmatics. *Chest*, 1997, 111, 847-851. – 44. The use of newer asthma and allergy medications during pregnancy. The American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) and The American College of Allergy, A. a. I. A., *Ann. Allergy Asthma Immunol.*, 2000, 84, 475-480. – 45. Tobin, M. J.: Asthma, airway biology and nasal disorders. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2002, 165, 598-618. – 46. Walker, B. E.: Cleft palate produced in mice by human-equivalent dosage with triamcinolone. *Science*, 1965, 149, 862-863. – 47. Wendel, P. J., Ramin, S. M., Barnett, H. C. és mtsai: Asthma treatment in pregnancy: a randomized controlled study. *Thorax*, 1996, 51, 411-414. – 48. Witlin, A. G.: Asthma in pregnancy. *Semin. Perinatol.* 1997, 21, 284-297.

(Somoskövi Ákos dr., Budapest, Diósárok út 1/c 1125)

„Az igazság kegyetlen, de megszerethető, s szabaddá teszi azokat, akik szeretik.”

Santayana



Gyors és hosszú

Az Oxis Turbuhaler több, mint egy hosszú hatású hörgőtágító. Egyedülálló tulajdonságokkal rendelkezik, hiszen gyorsan és hosszán hat, szemben a többi készítménnyel, melyek hatása lassabban alakul ki, vagy hatástartama jóval rövidebb.

Az Oxis hatóanyaga, a formoterol 1-3 perc alatt kifejti hatását, s 12 órán keresztül folyamatos hörgőtágítást biztosít. Az Oxis Turbuhaler terápiás indexe nagyon kedvező: hosszú ideig hat a tüdőben, viszont nagyon gyorsan ürül ki a szervezetből. Alkalmazásának hatékonyságát tovább növeli az, hogy széles dózistartományban adagolható, napi 4,5 µg-tól egyedi esetekben akár 54 µg-ig.

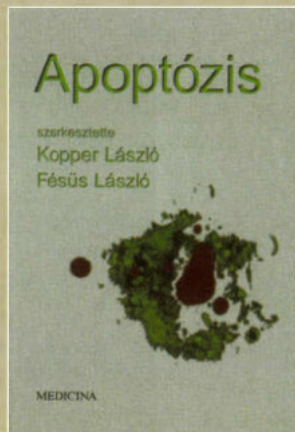
Az asztma változékony betegség. Az Oxis rugalmas adagolhatóságának köszönhetően kifejezetten alkalmas ennek a változékony betegségnek a követésére: így Ön ezt a gyógyszert betegeinek mindig az éppen szükséges dózisban rendelheti. Azok a betegek, akiknek nincs szüksége folyamatos hörgőtágító kezelésre, szükség szerint is alkalmazhatják. Az Oxis Turbuhaler az a hörgőtágító, amelyre betegeinek szüksége van.

AstraZeneca 

asztma
stop

 **Oxis**[®]
Formoterol

A MEDICINA KÖNYVKIADÓ ajánlata



Apoptózis

Szerkesztette: Kopper László, Fésüs László

Az utóbbi évek biomedicinális kutatásainak egyik "sztárja" a programozott sejthalál: az apoptózis. Kiderült, hogy a sejtszervezetek, a szövetek és az egész szervezet szerkezeti és funkcionális egyensúlyában a sejtek szabályozott keletkezése és differenciált működése mellett alapvető szerepet játszik az ugyancsak szabályozott sejthalál. A szabályozás, a program jelátviteli utakon, végrehajtó eseménysorozatokon keresztül valósul meg, a halálreceptoroktól és ligandjaiktól a kaspázkaskádig és tovább. Az apoptózis nem csak a normális egyedfejlődés egyik feltétele, és szabályozott körülmények között a feleslegesség vált sejtek eltávolításának legfontosabb útja, de hibája számos betegség kialakulásában és lefolyásában kulcsszerepet játszik vagy azért, mert elégtelenül, vagy mert fokozottan, de mindenképpen szabálytalanul működik (pl. daganatos betegségek, autoimmun betegségek, neurodegeneratív és kardiovaszkuláris megbetegedések, fertőzések stb.). Érthető, hogy az utóbbiak miatt az apoptózis egyes lépései ma már terápiás célpontnak számítanak. A kutatás

ezen a területen is rohamléptekkel halad, így a könyv szerzői is csak arra vállalkozhatnak, hogy a legújabb adatok tükrében bemutassák az apoptózissal kapcsolatos legfontosabb jelenségeket: a sejthalál normális programját, annak egyes betegségekben bekövetkező hibáit és ismeretük felhasználhatóságát a terápia tervezésében. Eközben képet alkothat az olvasó arról, hogy milyen csodálatos logika vezérli a sejtek működését, hogyan függ össze a sejtek szaporodása és pusztulása, és miként lehet a sejt halála az élet záloga.

Formátum: 168 × 238 mm Terjedelem: 474 oldal Bolti ár: 4780 Ft

A pszichiátria magyar kézikönyve

Szerkesztette: Füredi János, Németh Attila, Tariska Péter

Harmadik kiadás

A könyv megjelenését a szakterület rohamos fejlődése és az ugyancsak fejlődő magyar pszichiátria növekvő információszükséglete tette szükségessé. A harmadik kiadás nemcsak a klasszikus pszichiátria ismereteit foglalja össze (pszichopatológia, szemléleti modellek, vizsgálómódszerek, betegségmódszerek, terápiák), hanem áttekintést ad a korszerű neurobiológiai, pszichofarmakológiai és társadalomtudományi kutatásokról és fejleményekről is. A kötet a korszerű nozológiai rendszerekre (DSM-IV, BNO-10) támaszkodik. Az egyes fejezeteket a legjobb magyar szakemberek írták. Elsősorban szakorvosoknak és szakvizsgára készülőknek ajánljuk, de a kézikönyv jellege miatt hasznosítani tudja minden gyakorló orvos és az elmeegészségügy, a mentálhigiéné területén dolgozó szakember is.

Formátum: 202 × 285 mm Terjedelem: 978 oldal Bolti ár: 7200 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

Nukleáris faktor-kappa B aktiváció – kulcsszerep az onkogenezisben? Krónikus hepatitis C vírus infekció és lymphomagenesis

Gasztonyi Beáta dr.¹, Pár Alajos dr.¹, Kiss Katalin dr.², Kereskai László dr.³, Szomor Árpád dr.¹, Szeberényi József dr.², Pajor László dr.³ és Mózsik Gyula dr.¹

Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, I. Sz. Belgyógyászati Klinika (igazgató: Mózsik Gyula dr.)¹

Orvosi Biológia Intézet (igazgató: Szeberényi József dr.)²

Patológiai Intézet (igazgató: Pajor László dr.)³

Bevezetés: A hepatitis C vírus (HCV-) infekciónak etio-
patogén szerepet tulajdonítanak a B-sejtes non-
Hodgkin lymphoma (NHL) kialakulásában. A HCV-ről
feltételezik, hogy aktiválja a nukleáris faktor-kappa
B (NF- κ B) transzkripció faktor, és gátolja az apopto-
sist, és ezen keresztül vezet carcinoma kialakulásá-
hoz. **Célkitűzések:** 1. Az NF- κ B transzkripció faktor
aktivitásának vizsgálata krónikus C hepatitis, B-sej-
tes NHL-ás valamint HCV pozitív NHL-ás betegek
lymphocytáiban. 2. Az NF- κ B kimutatása krónikus C-
hepatitis és hepatocellularis carcinomában (HCC)
szendő betegek májbiopsziás és B-sejtes NHL-ás be-
tegek nyirokcsomó biopsziás mintáiban. **Betegek és
módszerek:** 1. Tizennégy krónikus C hepatitis, 13 B-
sejtes lymphomás (közülük 4 HCV pozitív) és 10
egészséges egyén esetén perifériás vénás vérből szá-
rmazó lymphocytákban vizsgálták az NF- κ B aktiváci-
óját elektroforetikus mobility shift assay (EMSA) tech-
nikával. 2. Nyolc HCV pozitív, 2 HCC-ban szenvedő
beteg (1 HCV pozitív, 1 HCV negatív) májbiopsziás
mintájában, illetve 2 B-sejtes NHL-ás beteg (1 HCV
pozitív, 1 HCV negatív) nyirokcsomó-biopsziás mintá-
jában végezték el az immunhisztokémiai reakciót.
Eredmények: 1. Valamennyi krónikus HCV-infekció-
ban szenvedő, valamint 13 NHL-ás közül 10 beteg
(76,92%) lymphocytájában az aktivált NF- κ B kimutat-
ható volt, míg a kontroll csoportban aktivált transz-
kripció faktor egyetlen esetben sem volt detektálha-
tó. 2. A 8 HCV pozitív beteg közül 7 májbiopsziás
mintájában kimutatható volt az NF- κ B. Erős sejtmag
pozitivitás volt igazolható a HCV pozitív HCC-s és
NHL-ás betegek biopsziás mintáiban, míg HCV nega-
tív esetben ezt nem észleltük. **Következtetések:** Az
aktivált NF- κ B HCV infekcióban és NHL-ban szenvedő
betegeink esetén is kimutatható volt. A fentiek alap-
ján feltételezhető, hogy az aktivált transzkripció
faktornak szerepe lehet a két betegség társulásában,
illetve a HCV által indukált hepato- és lymphomage-
nesisben.

Kulcsszavak: nukleáris faktor-kappa B, hepatitis C vírus,
lymphomagenesis

**Activation of the nuclear factor kappa B – key-role in
oncogenesis? Chronic hepatitis C virus infection and
lymphomagenesis. Introduction:** Hepatitis C virus
(HCV) infection may have an etiopathogenic role in
development of B-cell non-Hodgkin lymphoma
(NHL). Antiapoptotic effect of the HCV may display
via activation of nuclear factor kappa B (NF- κ B)
transcription factor and can lead to development of
carcinoma. **Aims:** 1. Activated NF- κ B was examined in
peripheral blood lymphocytes of patients with HCV
infection or NHL, and HCV positive B-cell NHL. 2.
NF- κ B was detected in liver biopsies of patients with
HCV positive hepatocellular carcinoma (HCC) and in
lymphnodes of patients with HCV positive NHL. **Pat-
ients and methods:** 1. Fifteen patients with chronic
HCV infection, 13 patients with B-cell NHL (among
them 4 HCV positive) and 10 healthy subjects were
examined for the activity of NF- κ B using electropho-
retic mobility shift assay (EMSA). 2. Immunohistoche-
mistry was performed in 8 liver biopsies from HCV po-
sitive patients and 2 HCC patients (1 HCV positive and
1 HCV negative) and 2 B-cell NHL patients (1 HCV po-
sitive and 1 HCV negative). **Results:** 1. In the HCV ne-
gative control samples there was no shift detected,
but we found NF- κ B specific oligonucleotide-protein
complexes in the lymphocyte extracts from all HCV
positive patients and 10/13 (76.92%) in B-cell NHL. 2.
NF- κ B was detectable in 7/8 cases in liver biopsies
from HCV positive patients. Strong reaction was de-
tected in nuclei in HCV positive HCC and NHL patients
(no reaction in HCV negative biopsies). **Conclusions:**
NF- κ B activation was justified in both diseases, which
can connect the development of both HCV infection
and B-cell NHL. This factor activation may have role in
hepato- and lymphomagenesis.

Key words: nuclear factor kappa B, hepatitis C virus infecti-
on, lymphomagenesis

A nukleáris faktor-kappa B (NF- κ B, kappa-láncot expresszáló B- sejtekben azonosított nukleáris faktor) jelenlétével az utóbbi évek nemzetközi irodalma kiterjedten foglalkozik, beleértve a gastroenterológiai kórképekben betöltött szerepét is. E témában azonban hazai közlemény ez idáig nem jelent meg. Célunk az volt, hogy az NF- κ B onkogenezisben (hepatocarcinogenesis és lymphomagenesis) betöltött szerepét vizsgáljuk.

Az NF- κ B transzkripció faktort először olyan fehérjeként detektálták a B-lymphocytákban, amely szekvensspecifikusan kötődik az immunglobulin kappa-könnyű lánc gén szabályozó, enhancer részéhez. Később az NF- κ B-t és a kapcsolódó faktorokat gyakorlatilag minden sejtben megtalálták (6, 12, 16, 18, 25, 26, 27) a Drosophilától az emberig.

Emlősökben NF- κ B1-t [RelA (p65), c-Rel, RelB, p50] és NF- κ B2-t (p52) különböztetnek meg, amelyek hasonló szekvenciákat tartalmaznak kb. 300 aminosavon keresztül a fehérje N-terminálisán (13).

Az NF- κ B egy 10 bázispárból álló DNS-szakaszhoz kapcsolódik a sejtmagban, számos celluláris és virális promoterhez, és aktiválja ezen promoterekhez és enhancerekhez kapcsolódó gének transzkripcióját. Ezen gének listája hosszú és egyre növekvő, s számos, az immunválaszban részt vevő gént tartalmaz. Klónozták azokat a géneket, amelyek az NF- κ B-t kódolják, ezen folyamatok révén a proteintermékek jól ismertek.

Az összes ilyen fehérje homo- és/vagy heterodimereket képez. A p50/p65 heterodimer a leggyakrabban dimer komplex, s ezt nevezik a „klasszikus NF- κ B”-nek és ezt is értik általában az NF- κ B elnevezés alatt. A hepatocyták citoplazmájában is az NF- κ B heterodimer formában van jelen.

Nyugalmi állapotban a citoplazmában egy inhibitor fehérje (I κ B) kötődik az NF- κ B p65 alegységéhez (5), s ezáltal a faktor látens inaktív állapotú. Extracelluláris szignálra [pl. gyulladáscsökkentő citokinek, forbolészterek, bakteriális toxinok, lipopoliszacharid, vírusok, UV sugárzás, mitogének (1, 2)] egy szignálkaskád indul be, amelynek eredményeként az I κ B foszforilálódik és proteozomális enzimek által degradálódik. A folyamatok által felszabaduló NF- κ B a sejtmagba transzlokálódik, aktív állapotba jut, és a DNS NF- κ B kötőhelyéhez kapcsolódik. Az I κ B is a sejtmagba tud transzlokálódni és képes újrapcsolódni a nukleáris NF- κ B proteinekkel, ami ezen fehérjék felszabadulását eredményezi az NF- κ B-kötőhelyekről és végülis „downregulálja” a transzkripció faktor által aktivált géneket (8, 36, 37). Az I κ B α a transzkripció faktorral összekapcsolódva annak citoplazmába történő visszakerülését és a transzkripció faktor újra inaktív formába jutását eredményezi.

A fenti faktoraktivációt legegyszerűbben, legmegbízhatóbban és legérzékenyebben demonstráló módszer az elektroforetikus mobility shift (EMSA) vizsgálat (21).

Rövidítések: EMSA = elektroforetikus mobility shift; HCC = hepatocellularis carcinoma; HCV = hepatitis C vírus; NF- κ B = nukleáris faktor kappa B; NHL = Non-Hodgkin lymphoma

Az NF- κ B transzkripció faktor aktivitásának vizsgálata krónikus C-hepatitisekben és B-sejtes NHL-ás betegekben

Betegek

A betegeket négy csoportra osztottuk: az első csoportot a krónikus C-hepatitises (14 fő), a másodikat a B-sejtes NHL-ás (9 fő), a harmadikat a HCV pozitív B-sejtes NHL-ás betegek (4 fő), a negyedik csoportot (kontroll csoport) egészséges, HCV negatív önkéntesek (10 fő) alkották.

Módszer

Lymphocytazitolálás

A módszer első lépéseként sejtizolálást végeztünk. Hagytunk leülepedni 4,5 ml EDTA-s vénás vért, az így elvált plazmát (maximum 4 ml mennyiségben) Ficoll Paque Research Grade (Amersham Pharmacia Biotech, Uppsala, Svédország) oldat 2 ml-ére rétegeztük, és 15 percig 1700 rpm fordulaton centrifugáltuk. Így lymphocytagyűrű keletkezett a Ficoll és a maradék fehérvérsejt között (a vörsvértestek a Ficoll alján maradtak, a lymphocyták a Ficoll tetején gyűrűben).

A lymphocytagyűrűt leszívtuk, és PBS foszfátpufferrel mostuk (PBS: 87,5 g nátrium-kloridot, 2 molekulasúly vizet tartalmazó 15,33 g dinátrium-hidrogén-foszfátot 1000 ml desztillált vízben feloldottunk, majd 10-szeresére hígítottuk), 5–6 percen át 1000–1200 rpm fordulaton centrifugáltuk. A folyamat ismétlését követően a lymphocytá centrifugácsi alján maradt, amelyet felfogtunk további vizsgálat céljából.

Elektroforetikus mobility shift assay (EMSA) módszer

Xu és Cooper leírása (34) alapján sejtmagkivonatot készítettünk. Valamennyi ezt követő lépést $0 \pm 4^\circ\text{C}$ -on jégen végeztük. A sejtüledéket 2 alkalommal jéghideg foszfáttal pufferelt sóoldattal mostuk és reszuszpendáltuk 10-szeres térfogatú pufferben, amely 10 mM-os HEPES-t (pH: 7,9), 1,5 mM MgCl₂-t, 10 mM KCl-t és 0,5 mM ditiotreitolt (DTT) valamint proteázinhibitorokat (Boehringer Mannheim) tartalmazott. A fenti oldatot 10 percig hagytuk jégen állni. Erőteljes keverés (vortex) után 10 másodpercig centrifugáltuk, így módon a sejtmagokat összegyűjtve.

A sejtmagokat reszuszpendáltuk 2 térfogatnyi pufferben, amely 20 mM HEPES-t (pH: 7,9), 25%-os glicerolt, 420 mmol NaCl-t, 1,5 mM MgCl₂-t, 0,2 mM EDTA-t, 0,5 mM DTT-t és proteázinhibítort tartalmazott, majd 20 percig hagytuk jégen állni. 10 másodpercnyi centrifugálás után a magfehérjékben gazdag felülúszót elkülönítettük, és -80°C -on tároltuk. A fehérjekoncentrációt Bio-Rad Protein Assay-vel határoztuk meg.

Az NF- κ B enhancer 5' végének jelölésére γ -³²P ATP-t és T4 polinukleotid kinázt (Amersham Pharmacia Biotech.) használtunk. 10 μ g sejtmagfehérjét kevertünk össze 1 μ g poli(dI-dC) szintetikus oligonukleotiddal, 100 ng nem specifikus egyes láncú oligonukleotiddal és 4 μ l 5-ször Ziff pufferrel, amely 10 mM HEPES-t (pH: 7,5), 10% glicerolt, 1 mM EDTA-t és 100 mM NaCl-ot tartalmazott.

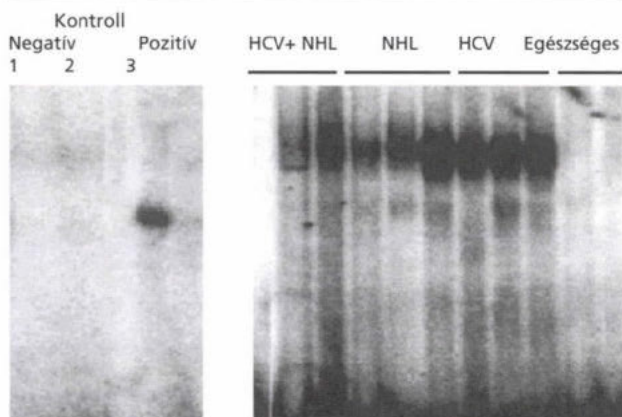
Megfelelő mennyiségű desztillált vizet adagoltunk hozzá, hogy a reakcióelegy térfogatát 18 μ l-re növeljük. Szobahőmérsékleten történő 15 perces inkubáció után a ke-

veréket 2 µl, kb. 100 000 cpm γ -³²P-vel jelölt NF- κ B specifikus oligonukleotiddal elegyítettük, és újabb 30 percig szobahőmérsékleten inkubáltuk.

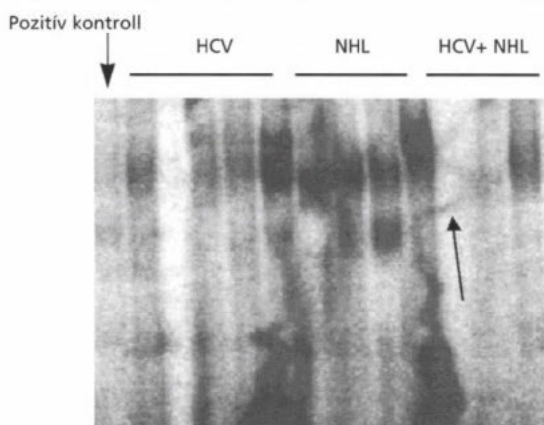
A DNS-fehérje komplexeket elektroforetizáltuk 5%-os nem denaturáló poliakrilamid gélen 1-szer TBE (Tris Base, borát, EDTA) pufferrendszer (pH: 8,3) használva 2,5 óráig 200 V feszültséggel. A gélt megszáritottuk és Cyclone Phosphor Imager rendszer segítségével analizáltuk.

Eredmények

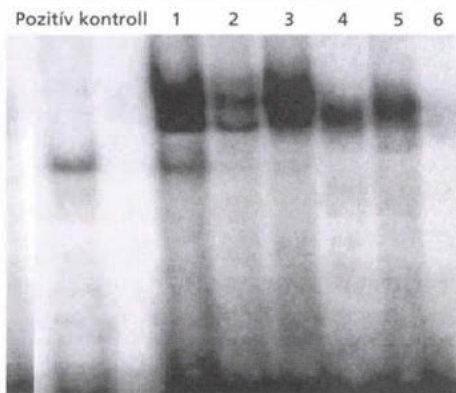
EMSA-vizsgálat során valamennyi krónikus HCV infekcióban szenvedő, valamint 13 NHL-ás közül 10 beteg (76,92%) lymphocytájában az aktivált NF- κ B kimutatható volt. Az utóbbiak közül egy esetben negatív, 2 esetben technikailag értékelhetetlen eredményt kaptunk. A kontroll csoportban aktivált transzkripció faktor egyetlen esetben sem volt detektálható (1., 2. és 3. ábrák). A fentiek alapján feltételezhető, hogy az aktivált transzkripció faktornak szerepe lehet a két betegség társulásában.



1. ábra: EMSA-vizsgálat eredménye I. Bal oldal: 3 egészséges egyén (negatív), és pozitív kontroll. Jobb oldal: három betegcsoport (HCV pozitív NHL, NHL, HCV pozitív): aktiválódott NF- κ B kimutatható (éles sáv „band” jelzi); egészséges: aktiválódott NF- κ B nem mutatható ki



2. ábra: EMSA-vizsgálat eredménye II. HCV pozitív, NHL-ás és HCV pozitív NHL-ás beteg: éles csík (pozitív reakció). Egyetlen NHL-ás betegben csak halvány reakció (folyamatos nyíl jelzi), amit technikai okok is magyarázhatnak



3. ábra: EMSA-vizsgálat eredménye III. Az 1. NHL-ás (krónikus lymphoid leukaemiás), 2. HCV pozitív NHL-ás, 3. NHL-ás 4 és 5. sorszámmal két HCV pozitív beteg, 6. egészséges kontroll (HCV negatív). Ez utóbbinál nincs shift, tehát NF- κ B aktiváció, a másik öt beteg esetén több csík is észlelhető, ami arra utalhat, hogy többféle NF- κ B dimer is aktiválódott

Az NF- κ B kimutatása krónikus C hepatitis és HCC-ben szenvedő betegek májbiopsziás valamint NHL-ás betegek nyirokcsomó biopsziás mintáiban immunhisztokémiai módszerrel

Betegek

Nyolc krónikus C hepatitis, 2 HCC-s (egy HCV pozitív és egy HCV negatív), illetve 2 NHL-s (egy HCV pozitív és egy negatív) beteget vizsgáltunk.

Módszer

NF- κ B transzkripció faktor kimutatása immunhisztokémiai módszerrel történt, melynek lépései a következők voltak:

Deparaffinálás: 3 × 5' xilollal és 3 × 5' alkohollal, majd mosás desztillált vízben 2 alkalommal. Mikrozás (antigénfeltárás) 3 × 5' pH: 6-os citrát-pufferben 600 W teljesítményen (citrát-puffer: pH: 6, 0,01 M, A-oldat: 8 ml 0,1 M citromsav, B-oldat: 42 ml 0,1 M Na-citrát, A + B = 50 ml + 450 ml desztillált víz. 10 percig pH: 7,6-os Tris-pufferben állni hagytuk (Tris-törzs: 0,05 M, 10-szeres töménységű, 60,55 g Tris, 85,2 g NaCl, 500 ml desztillált víz + 35 ml koncentrált HCl, pH: 7,6, 1000 ml-re desztillált vízzel hígítva). Endogén gátlás: 3%-os H₂O₂-ben 10', majd mosás 2-szer Tris-pufferben.

Háttérgátlás: normális szérummal 10', Vector PK 7200 kit. Primer antitest egy éjszakán át megfelelő hígításban, jelen esetben „Transcription Factor/NF- κ B p50 (NF- κ B1) nyúl antitest”, Biogenesis Poole England 1:100 hígításban. 3-szor mosás Tris pufferben. Biotinilált antiegér 40' Vector PK 7200 kit, majd 3-szor mosás Tris-pufferben. Avidin-biotin komplex Vector PK 7200 kit, ezt követően 3-szor mosás Tris pufferben, 1-szer pH: 5,2-es acetátpufferben (A-oldat: 29 ml ecetsav, 500 ml desztillált víz, 10-szeres tö-

ménységre hígítva, B-oldat: 13,61 g Na-acetát + H₂O, 1000 ml desztillált víz, 10-szeres töménységűre hígítva, 21 ml A-oldat + 79 ml B-oldat + 900 ml desztillált víz).

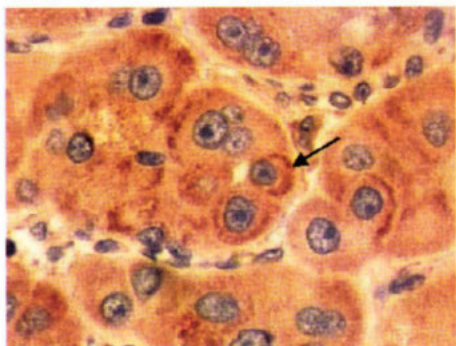
Előhívás: AEC Substrate kit horseradish peroxidase Vector Laboratories Inc., USA. Mosás pH: 5,2-es acetátpufferben, desztillált vízben, 3' magfestés hematoxilinnal, végül csapvizés mosás 3' és glicerines-zselatinos fedés.

Eredmények

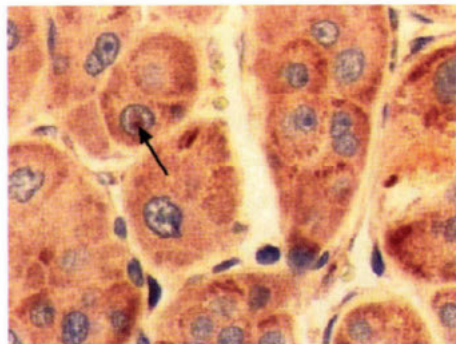
Az immunhisztokémiai vizsgálattal jól elkülöníthető volt a citoplazmában lévő inaktív NF-κB (4. ábra) illetve a sejtmagban lévő aktív forma (5. ábra).

A 8 HCV pozitív beteg májbiopsziás mintáján elvégzett NF-κB immunhisztokémiai vizsgálat során 6 esetben közepesen erős intenzitással észleltünk citoplazmatikus pozitivitást. Egy esetben sejtmagfestődés, amelyet enyhe citoplazmatikus reakció is kísért, egy esetben pedig intranukleáris reakció csak a gyulladásosejtekben volt látható (főként lymphocytákban) anélkül, hogy a hepatocyták citoplazmája vagy sejtmagja festődött volna. Egy esetben NF-κB-re negatív volt a vizsgálat.

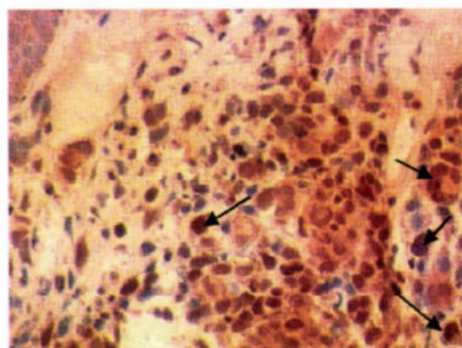
A HCV pozitív HCC-s beteg májbiopsziás mintájában a sejtmagban is számos NF-κB volt kimutatható, míg a HCV negatív HCC-s beteg mintájában csak kisszámú mag pozitivitást észleltünk a nagyszámú citoplazma pozitívítás mellett (6. ábra).



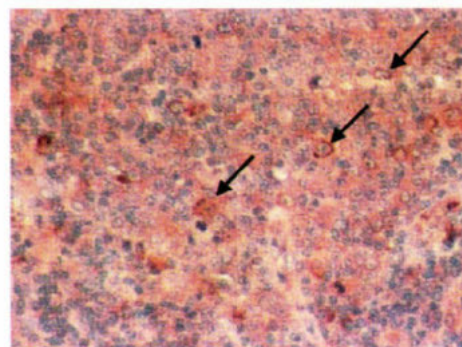
4. ábra: Immunhisztokémiai vizsgálat (400-szoros nagyítás): a nyíllal jelzett sötétbarna reakció a citoplazmában lévő NF-κB-re mutat



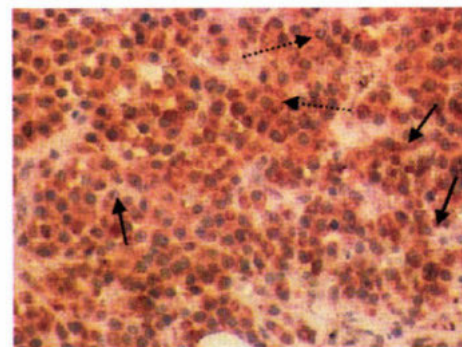
5. ábra: Immunhisztokémiai vizsgálat (400-szoros nagyítás): a nyíl a sejtmagban lévő aktív NF-κB-re mutat



6. ábra: Immunhisztokémiai vizsgálat (200-szoros nagyítás): Hepatozelluláris carcinomában HCV negatív betegben (májbiopszia) Nyíl jelzi a kisszámú magpozitivitást a nagyszámú citoplazma pozitívítás mellett



7. ábra: Immunhisztokémiai vizsgálat (100-szoros nagyítás): Malignus lymphomában HCV negatív betegben Nyíl jelzi a kisszámú citoplazma pozitívítást (kék szín a normális magfestést jelzi)



8. ábra: Immunhisztokémiai vizsgálat (200-szoros nagyítás): Malignus lymphomában, lágyrészes-plasmocytomában HCV pozitív betegben Erőteljes mag (folyamatos nyíl) és citoplazma pozitívítás (szaggatott nyíl) látható

Hasonlóan a HCV negatív malignus lymphomás beteg nyirokcsomó-biopsziás mintájában mindössze kis számú citoplazma pozitívítást detektáltunk magpozitivitás nélkül (7. ábra). A lágyrészes-plasmocytomás HCV pozitív beteg nyirokcsomómintájában azonban erőteljes mag és citoplazma pozitívítás is kimutatható volt (8. ábra).

Több, mint 150-re tehető (14) azon stimuláns anyagok (faktorok) száma, amelyek a NF- κ B sejtmagba történő transzlokációját iniciálják. Gyulladásos mediátorok (pl. tumor necrosis faktor (TNF)- α és - β , interleukin-1 α és β , leukotriének, reaktív oxigén gyökök), immunstimulusok (fitohemagglutinin és lipopoliszacharid), citokinek, kemokinek, forbolészter és egyéb mitogének, számos vírus és baktérium indíthatja be a folyamatot. Eddigi ismereteink szerint ezek a stimulusok több, mint 150 célgénre hatnak, olyanokra, amelyek a gyulladásos válaszban, stresszben, regenerációban, apoptózisban valamint a sejtsztruktúra és mikrokörnyezet regulációjában játszanak szerepet. Alapvető az a tény is, hogy az NF- κ B fontos szerepet játszik a szervezet fertőzésre adott válaszreakciójában, s így a „humán immunválasz központi mediátorának” is nevezik (14).

Felvetődött a kérdés, hogyha az NF- κ B ilyen sok folyamatra hat, akkor hogyan őrizheti meg szelektivitását és specifitását?

1. Nem minden sejt válaszol ugyanúgy a különböző stimulusokra (pl. az NF- κ B a B-lymphocytákban jelentősen aktív, ellentétben egyéb sejttypusokkal) (10). A sejtek válaszkészségbeli különbségének az az oka, hogy vagy nem megfelelő a receptor a sejtfelszínen, vagy nem megfelelő a jelátvivő molekula, ezért nem minden stimulus fogja az NF- κ B-t minden sejtben aktiválni (15).

2. NF- κ B önmagában nem elégséges a teljes transzkripciós folyamathoz, szükséges más transzkripciós faktorok jelenléte is. Adott stimulus aktiválhatja az NF- κ B-t, de ha eközben az egyéb transzkripciós faktorokat nem aktiválja, akkor a célgén átírása nem lesz teljes mértékű, tehát a teljes transzkripciós folyamata nem következik be.

3. Ezentúl a Rel család tagjai különböznek az általa preferált specifikus DNS-kötő helyekben is (14).

Legutóbbi vizsgálatok eredményei azt mutatták, hogy az NF- κ B szerepet játszik az apoptózisban és a proliferációban. A májsejtet károsító hatások a sejthalál két formáját eredményezhetik, amelyből az egyik az apoptózis, a másik a necrosis. Az apoptózis vagy más néven „programozott sejthalál” funkciója a szervezet számára szükségtelen vagy károsodott sejtektől való megszabadulás. Az apoptotikus sejteket lényeges gyulladásos reakció nélkül a phagocyták távolítják el (11). Az apoptózis által hasznos a szervezetnek, hogy szerepet kap a vírusfertőzött vagy DNS-károsodott, illetve a daganatsejtek eliminálásában.

Korábban úgy tűnt, hogy az NF- κ B apoptosist okoz, a legújabb adatok azt mutatják, hogy néhány sejttypusban bizonyos körülmények között antiapoptotikus hatása is van (28).

Az NF- κ B képes védeni a sejtet a citosztatikumok és a TNF által mediált apoptózis ellen (4, 31, 32, 33), és ez a tény is azt sugallja, hogy az NF- κ B által regulált növekedési mechanizmus a sejtek túlélő mechanizmusában is szerepet játszik. A védőhatás mecha-

nizmusai nem teljesen ismertek, de valószínűleg antiapoptotikus faktorok (pl. Bcl-x és apoptosishibitor protein 1 és 2) transzkripciója aktiválásának is szerepe van ebben. Szintén nem ismert, hogy hogyan lehet az NF- κ B proapoptotikus és antiapoptotikus hatású egyszerre. Az egyik magyarázat az lehet, hogy a sejt típusa és a környezet determinálja az NF- κ B aktivációját, de magyarázat lehet az is, hogy az NF- κ B különböző hatású lehet a különböző működési fázisban lévő (de azonos típusú) sejtekre. Érdekes megfigyelés az is, hogy a p65 deléciója a embrionális korban letális, mert masszív hepatocytá apoptosist okoz. Úgy tűnik továbbá, hogy az NF- κ B aktiváció a „felnőtt” hepatocyták proliferációját serkenti parciális hepatectomia, illetve egyéb májsérülések kapcsán, segíti a túlélési gének transzkripcióját, és ezáltal rezisztenssé teszi a hepatocytát a TNF által indukált apoptosissal szemben (7). Így az NF- κ B-nek növekedést serkentő hatása van a hepatocytákra. Ha például a TNF hatására az NF- κ B aktiváció nem tud bekövetkezni (vagy mert hiányzik a p65 vagy gátolt marad a heterodimer), a regeneráció helyett apoptosist, programozott sejthalál következik be (11).

Korábbiakban utaltunk arra, hogy az NF- κ B transzkripciós faktor különböző gének expresszióját szabályozza, például az immunválaszban, a védekezésben szereplő fehérjékét (17) és a növekedési faktorokét (23), de fontos szerepet töltenek be a humán daganatok etiológiájában is [pl. primer emlőtumorban (9, 22, 29)]. Az NF- κ B-nek kulcsszerepet tulajdonítanak a vírusok (például az EBV vagy a humán T-sejt leukaemia vírus-I) által indukált lymphomákban is, de vannak irodalmi adatok az akut lymphoid leukaemiára és a krónikus myeloid leukaemiára (24), illetve a Hodgkin-lymphomára (3) vonatkozóan is.

A faktor géncsaládján belül mutációk (deléció, kromoszomális transzlokáció) figyelhetők meg különböző lymphomákban (23). Különösen a 10q24 kromoszómán lokalizálódó protoonkogén, az NF- κ B2 az, amely különböző szövettani típusú lymphomákban, leginkább a cutan lymphomákban fordul elő. Ez azt mutatja, hogy az NF- κ B2 fehérjék azáltal vesznek részt a lymphomagenesisben, hogy az NF- κ B rendszert mind kvantitatív, mind kvalitatív szempontból megváltoztatják, ami az NF- κ B által kontrollált gének egy bizonyos csoportjának aktivációjához vezethet (23).

Mit jelenthetnek a fentiek a krónikus HCV fertőzés patogenezise szempontjából? Az apoptózis az elsődleges mechanizmus, amivel a HCV fertőzött hepatocyták eliminálódnak a szervezetből. A core-proteinek antiapoptotikus hatásuk révén késleltetik az apoptosist, s ezáltal segítik a vírus továbbélését és terjedését (30), más szóval egy időt, meg nem gyógyuló infekció perzisztálását. Továbbá, mivel az NF- κ B szükséges a hepatocytá replikációjának elindításához, a core-proteinnek szerepe lehet a HCV-onkogenesisben is.

Ismert, hogy más vírusproteinek, amelyeknek szerepük van az onkogenesisben, az NF- κ B-t aktiválják [pl.: a HBV X proteinje (20)]. A HCV core-proteinnek azáltal lehet szerepe a vírusfertőzés per-

zisztálásában és az onkogenezisben, hogy aktiválja az NF- κ B-t és gátolja az apoptosist, s ezáltal a vírus képes „elszökni” a gazdaszervezet immunsurveillencié elől (30, 35).

Amennyiben a core-protein valóban aktiválja az NF- κ B-t és meggátolja az apoptosist, így az említett hatások új támadáspontjai lehetnek az anti-HCV szereknek (35).

Kísérletünk során alkalmazott EMSA vizsgálat egyszerű, a mindennapi gyakorlatban alkalmas az aktivált NF- κ B kimutatására. Ezzel a módszerrel mind a B-sejtes NHL-s, mind a krónikus HCV-infekcióban szenvedő betegek lymphocytájában kimutatható volt az aktivált NF- κ B. Ily módon a fokozott kockázatú betegek monitorozásának kérdése, illetve az esetleges terápiás intervenció döntési dilemmája (19) leegyszerűsödhetne. Feltételezzük, hogy az aktivált transzkripció faktorának szerepe lehet a két betegség társulásában, és az NF- κ B aktiváció fontos mechanizmus lehet a HCV hepatocarcinogenezist és lymphoproliferációt okozó folyamataiban.

IRODALOM: 1. Baeuerle, P. A., Henkel, T.: Function and activation of NF-kappa B in the immun system. *Ann. Rev. Immunol.*, 1994, 12, 141-179. – 2. Baldwin, A. S. Jr.: The NF-kappa B and I kappa B proteins: new discoveries and insights. *Ann. Rev. Immunol.*, 1996, 14, 649-683. – 3. Bargou, R. C., Emmerich, F., Krappmann, D. és mtsai: Constitutive nuclear factor-kappaB-RelA activation is required for proliferation and survival of Hodgkin's disease tumor cells. *J. Clin. Invest.*, 1997, 100, 2961-2969. – 4. Beg, A., Baltimore, D.: An essential role for NF-kB in preventing TNF-induced cell death. *Science*, 1996, 274, 782-784. – 5. Beg, A. A., Ruben, S. M., Scheinman, R. I. és mtsai: I kappa B interacts with the nuclear localization sequences of the subunits of NF-kappa B: a mechanism for cytoplasmic retention. *Genes Dev.*, 1992, 6, 1899-1913. – 6. Bours, V., Villalobos, J., Burd, P. R. és mtsai: Cloning of a mitogen-inducible gene encoding a kappa B DNA-binding protein with homology to the rel oncogene and to cell-cycle motifs. *Nature*, 1990, 348, 76-80. – 7. Cressman, D. E., Greenbaum, L. E., Haber, B. A. és mtsai: Rapid activation of post-hepatectomy factor I nuclear factor kB in hepatocytes, a primary response in the regenerating liver. *J. Biol. Chem.*, 1994, 269, 30429-30435. – 8. Cressman, D. E., Taub, R.: I kappa B alpha can localize in the nucleus but shows no direct transactivation potential. *Oncogene*, 1993, 8, 2567-2573. – 9. Dejardin, E., Bonizzi, G., Bellahcene, A. és mtsai: Highly-expressed p100/p52 (NFKB2) sequesters other NF-kappa B-related proteins in the cytoplasm of human breast cancer cells. *Oncogene*, 1995, 11, 1835-1841. – 10. Doerre, S., Corley, R. B.: Constitutive nuclear translocation of NF-kappa B in B cells in the absence of I kappa B. *J. Immunol.*, 1999, 163, 269-277. – 11. Fausto, N.: Liver regeneration. *J. Hepatol.*, 2000, 32 (Suppl. 1.), 19-31. – 12. Ghosh, S., Baltimore, D.: Activation in vitro of NF-kappa B by phosphorylation of its inhibitor I kappa B. *Nature*, 1990, 344, 678-682. – 13. Guttridge, D. C., Albanese, C., Reuther, J. Y. és mtsai: NF-kB controls cell growth and differentiation through transcriptional regulation of cyclin D1. *Mol. Cell. Biol.*, 1999, 8, 5785-

5799. – 14. Heike, L. P.: Activators and target genes Rel/NF-kB transcription factors. *Oncogene*, 1999, 18, 6853-6866. – 15. Karin, M.: How NF-kappaB is activated: the role of the I kappa B kinase (IKK) complex. *Oncogene*, 1999, 18, 6867-6874. – 16. Kieran, M., Blank, V., Logeat, F. és mtsai: The DNA binding subunit of NF-kappa B is identical to factor KBF1 and homologous to the rel oncogene product. *Cell*, 1990, 62, 1007-1018. – 17. Luque, J., Gellinas, C.: Rel/NF-kappa B and I kappa B in oncogenesis. *Semin Cancer Biol.*, 1997, 8, 103-111. – 18. Meyer, R., Hatada, E. N., Hohmann, H. P. és mtsai: Cloning of the DNA-binding subunit of human nuclear factor kappa B: the level of its mRNA is strongly regulated by phorbol ester or tumor necrosis factor alpha. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 1991, 88, 966-970. – 19. Molnár T.: Döntésanalízis és praxeológia az orvosi gyakorlatban. *Orvosképzés*, 1993, 68, 206-211. – 20. Mosialos, G.: The role of Rel/NF-kappa B proteins in viral oncogenesis and the regulation of viral transcription. *Semin. Cancer Biol.*, 1997, 8, 121-129. – 21. Müller, J. M., Rupec, R. A., Baeuerle, P. A.: Study of gene regulation by NF-kappa B and AP-1 in response to reactive oxygen intermediates. *Methods*, 1997, 11, 301-312. – 22. Neri, A., Chang, C. C., Lombardi, L. és mtsai: B-cell lymphoma associated chromosomal translocation involves candidate oncogene *lyt-10*, homologous to NF-kappa B p50. *Cell*, 1991, 67, 1075-1087. – 23. Neri, A., Fracchiolla, N. S., Migliozza, A. és mtsai: The involvement of the candidate proto-oncogene *NFKB2/lyt-10* in lymphoid malignancies. *Leuk-Lymphoma*, 1996, 23, 43-48. – 24. Reuther, J. Y., Reuther, G. W., Cortez, D. és mtsai: A requirement for NF-kB activation in Bcr-Abl-mediated transformation. *Genes Dev.*, 1997, 12, 968-981. – 25. Ruben, S. M., Dillon, P. J., Schreck, R. és mtsai: Isolation of a rel-related human cDNA that potentially encodes the 65-kD subunit of NF-kappa B. *Science*, 1991, 251, 1490-1493. – 26. Schmid, R. M., Perkins, N. D., Duckett, C. S. és mtsai: Cloning of an NF-kappa B subunit which stimulates HIV transcription in synergy with p65. *Nature*, 1991, 352, 733-736. – 27. Sen, R., Baltimore, D.: Multiple nuclear factors interact with the immunoglobulin enhancer sequences. *Cell*, 1986, 46, 705-716. – 28. Sonenshein, G. E.: Rel/NF-kappa B transcription factors and the control of apoptosis. *Semin. Cancer Biol.*, 1997, 8, 113-119. – 29. Sovak, M. A., Bellas, R. E., Kim, D. W. és mtsai: Aberrant nuclear factor-kappa B/Rel expression and the pathogenesis of breast cancer. *J. Clin. Invest.*, 1997, 100, 2952-2960. – 30. Tai, D. I., Tsai, S. L., Chen, Y. M. és mtsai: Activation of nuclear factor kappaB in hepatitis C virus infection: implications for pathogenesis and hepatocarcinogenesis. *Hepatology*, 2000, 31, 656-664. – 31. Van Antwerp, D. J., Martin, S. J., Tal, K. és mtsai: Suppression of TNF-induced apoptosis by NF-kB. *Science*, 1996, 274, 787-789. – 32. Wang, C. Y., Mayo, M. W., Baldwin, A. S. J.: TNF- and cancer therapy-induced apoptosis: potentiation by inhibition of NF-kB. *Science*, 1996, 274, 784-787. – 33. Wu, M., Lee, H., Bellas, R. E. és mtsai: Inhibition of NF-kappaB/Rel induces apoptosis of murine B cells. *EMBO J.*, 1996, 15, 4682-4690. – 34. Xu, W., Cooper, G. M.: Identification of a candidate c-mos repressor that restricts transcription of germ cell-specific genes. *Mol. Cell. Biol.*, 1995, 15, 5369-5375. – 35. Yen, T. S.: Nuclear factor kB and hepatitis C-Is there a connection? *Hepatology*, 2000, 31, 785-787. – 36. Zabel, U., Baeuerle, P. A.: Purified human I kappa B can rapidly dissociate the complex of the NF-kappa B transcription factor with its cognate DNA. *Cell*, 1990, 61, 255-265. – 37. Zabel, U., Henkel, T., Silva, M. S. és mtsai: Nuclear uptake control of NF-kappa B by MAD-3, an I kappa B protein present in the nucleus. *EMBO J.*, 1993, 12, 201-211.

(Gasztonyi Beáta dr., Pécs, Ifjúság u. 13. 7643)

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

oldalunkat.

Bizonyítékokon alapuló laboratóriumi medicina

Horváth Andrea Rita dr.

Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Szentgyörgyi Albert Orvos- és Gyógyszerésztudományi Centrum, Klinikai Kémia Intézet
(intézetvezető: Horváth Andrea Rita dr.)

A betegek és a társadalom alapvető elvárása a gyógyító orvosokkal szemben, hogy az egészségi problémák megoldásával kapcsolatos klinikai döntések megalapozott diagnosztikai információkon nyugodjanak. A megalapozott információkon nyugvó diagnosztika feltételezi, hogy a klinikusok értik és helyesen alkalmazzák a diagnosztikai döntéshozatali módszereit, és ismeretekkel rendelkeznek a betegségek előfordulási gyakoriságára és az alkalmazott diagnosztikai eljárások jellemzőire és differenciáldiagnosztikai jelentőségére vonatkozóan. A diagnosztikai eljárások klinikai döntéshozatalban betöltött alapvető szerepe ellenére azonban a legtöbb diagnosztikai eljárás használatát nem támasztja alá a modern klinikai epidemiológia módszertanát is felhasználó, a diagnosztikai hatásosság és klinikai hatékonyság megítélésére szolgáló technológiaelemzés. Jó minőségű tanulmányok hiánya nem csak a laboratóriumi szolgáltatások indokolatlan mértékű igénybevételét, de jelentős gazdasági károkat is okozhat. A bizonyítékokon alapuló laboratóriumi medicina megoldást kínál ezekre a problémákra a laboratóriumi vizsgálatok klinikai döntéshozatalra és a betegellátás eredményességére kifejtett hatásának az epidemiológia, biostatistika, klinikai és szociológiai tudományok alaptudományokkal való ötvözésén alapuló módszerek alkalmazásával. A bizonyítékokon alapuló laboratóriumi medicina a betegségek diagnosztikájának és ellátásának hatékonyságát javítja a gyakorlatban is általánosítható új ismeretek szisztematikus felkutatása és terjesztése, és a laboratóriumi vizsgálatok klinikai hatékonyságának kritikus értékelése révén. A bizonyítékokon alapuló laboratóriumi medicina gyakorlata öt fő elemből áll: 1. kérdésfeltevés, 2. szisztematikus irodalomkeresés, 3. az irodalom kritikus értékelése, 4. a bizonyítékok gyakorlati alkalmazása és 5. az alkalmazás hatásának klinikai audit során történő elemzése. A bizonyítékok laboratóriumi medicinában való alkalmazásához a laboratóriumi vizsgálatok tesztjellemzőire és diagnosztikai hatékonyságára vonatkozó, standardizált és kritikusán értékelt információkat tartalmazó, rendszerezett adatbázisokra van szükségünk. Ilyen kezdeményezés a Bayes Könyvtár, mely különböző betegcsoportokban és ellátási szinteken, a diagnosztikai eljárások globális és specifikus jellemzőire és a betegségek prevalenciájára vonatkozó információt tartalmaz. A Bayes Könyvtár, a bizonyítékokon alapuló orvoslás diagnosztikai szolgáltatásba és a laboratóriumi szakemberek képzésébe és továbbképzésébe való beépülésével támogatja az informált diagnosztikai döntéseket és javítja a betegellátás eredményességét. Az örökös kérdésfeltevés és a racionális diagnosztikát támogató bizonyítékok kritikus értékelése segít a tudásunkban fellelhető hiányosságok feltárásában, és ezáltal új kutatási területeket nyithat meg.

Kulcsszavak: bizonyítékokon alapuló orvoslás, diagnózis, kritikus értékelés, laboratóriumi medicina

Evidence-based laboratory medicine. Patients and society expect physicians to base their approach to any type of clinical problem on informed diagnostic reasoning. Informed diagnostics means that clinicians understand and readily apply the principles of diagnostic decision making, which include an estimate of the pre-test probability (prevalence) of diseases and information about the characteristics and discriminatory power of the applied investigations. Despite the crucial importance of the appropriate use of diagnostic tools in clinical decision-making, many diagnostic tests have not been subjected to rigorous evaluation to establish the diagnostic accuracy and clinical utility of laboratory investigations using modern standards of clinical epidemiology. The lack of good quality research in the field not only contributes to inappropriate utilization of laboratory services but also to wasting significant resources. Evidence-based laboratory medicine tries to combat this problem by combining methods from epidemiology, biostatistics, clinical and social sciences with basic sciences to evaluate the role of investigations in clinical decision making and outcomes for patients. Evidence-based laboratory medicine aims to advance clinical diagnosis and management of diseases through systematic researching and disseminating generalisable new knowledge which meets the standards of critical review on clinically effective practice of laboratory investigations. The main phases of practicing evidence-based laboratory medicine are 1. question formulation, 2. systematic literature search, 3. critical appraisal of literature, 4. implementation of evidence into practice, and 5. evaluation of impact in a clinical audit cycle. The use of evidence in laboratory medicine requires systematically compiled databases of standardised and critically appraised information on the test characteristics and diagnostic accuracy of laboratory investigations. Such an approach is the Bayes Library that provides information on the global and specific measures of test performance in different patient groups and settings, in addition to prevalence data of common diseases. The Bayes Library will support informed diagnostic decisions and improve patient outcome by integrating evidence-based medicine into the diagnostic service, education and training of laboratories. The process of constant questioning and reviewing the evidence for rational diagnosis of diseases provides a practical tool to identify gaps in our knowledge and thus it generates new research ideas in laboratory medicine.

Key words: evidence-based medicine, diagnosis, critical appraisal, laboratory medicine

Bevezetés

Fejlett országokban a bizonyítékokon alapuló orvoslás módszereinek alkalmazása, különösen a terápiás beavatkozások és az egészségpolitikai döntéshozatal terén, mindennapos gyakorlattá vált. A bizonyítékokon alapuló laboratóriumi medicina azonban világszerte is még csak most van kibontakozóban. Nemzetközi felmérésekben jól dokumentált, hogy ahol a bizonyítékokon alapuló orvoslás gyakorlata még nem honosult meg, az orvosi beavatkozások csak kb. 15–20%-a nyugszik szolid bizonyítékokon, míg diagnosztikai eljárások esetében ez alig éri el a 6%-ot. Számos terápiás eljárás és diagnosztikai teszt kerül piacra a klinikai hatékonyságra és egészség-gazdaságtani kihatásokra is kiterjedő, a bizonyítékokon alapuló orvoslás módszertanát is felhasználó széleskörű technológiaelemzés nélkül. Pedig a kísérleti körülmények között mutatott, placebóval szembeni hatásosság, vagy diagnosztikai tesztek esetén az analitikai tökéletesség még korántsem garancia arra, hogy a gyógyszer, vagy az eljárás a betegellátásban is megállja a helyét.

Annak ellenére, hogy a biotechnológiai kutatások a diagnosztikai módszerek jelentős fejlődését eredményezték, és hogy a laboratóriumok szolgáltatásait a klinikusok egyre nagyobb mértékben veszik igénybe a betegségek szűrésére, diagnosztizálására, prognosztizálására és nyomon követésére, a laboratóriumi vizsgálatoknak a betegellátás eredményességére („outcome”-ra) gyakorolt hatása viszonylag kicsi, vagy nehezen igazolható. A diagnosztikai szakmákkal szemben alapvető elvárás, hogy olyan eljárásokkal rendelkezzenek, melyek nagy specificitással és szenzitivitással szolgálnak megbízható eredményeket a helyes klinikai döntések meghozatalához, a megfelelő terápiás eljárások kiválasztásához. A megfelelő diagnosztikai vizsgálatok kiválasztását az adott állapot előfordulási gyakorisága, azaz prevalenciája, és az alkalmazandó laboratóriumi vizsgálat jellemzői (szenzitivitás, specificitás, pozitív és negatív prediktív érték, valószínűségi hányados, stb.) befolyásolják. A laboratóriumi tesztek használatát befolyásoló további tényezők a vizsgálatok klinikai és szervezeti/szervezési kihatásai, továbbá költségei (20). A biotechnológia, automatizáció és informatika jelentős eredményeket ért el a laboratóriumi vizsgálatok analitikai minőségének biztosítása terén, azonban komoly, a modern klinikai epidemiológia szabályait

A megjelenés előtt álló „Gyakorlati laboratóriumi medicina” című könyv (Debreceni Lóránd szerk., Therapia Kiadó Bp. 2003.) rövidített és formailag az OH gyakorlatához adaptált fejezete. A kiadó szíves hozzájárulásával.

Rövidítések: BAO = bizonyítékokon alapuló orvoslás; BAE = bizonyítékokra alapozott egészségügy; BALM = bizonyítékokon alapuló laboratóriumi medicina; PPV = pozitív prediktív érték; NPV = negatív prediktív érték; DOR = diagnosztikus esélyhányados (diagnostic odds ratio); LR = valószínűségi hányados (likelihood ratio); ROC = hatásfokmérő karakterisztika (receiver operating characteristics)

mellőző módszertani hiányosságok tapasztalhatók a laboratóriumi tesztek diagnosztikai hatásosságának és hatékonyságának, valamint a betegellátás eredményességére kifejtett hatásának vizsgálata során (2). Jó minőségű, módszertanilag megfelelően kivitelezett „outcome” tanulmányok hiánya a laboratóriumi szolgáltatások indokolatlan mértékű igénybevételét, a nem megfelelő tesztek alkalmazása pedig diagnosztikailag félrevezető álpozitív és álnegatív laboratóriumi adatokat eredményezhet. A diagnosztikailag nem kellően hatásos és hatékony laboratóriumi vizsgálatok veszélyeztetik a betegellátás és a terápiás döntések biztonságát, és jelentős károkat okozhatnak a betegnek, az ellátó intézménynek és a társadalomnak, melynek költségkihatásai sem elhanyagolhatók. A laboratóriumi vizsgálatokon alapuló klinikai döntések hatékonyságának, és a laboratóriumi szolgáltatás színvonalának és költséghatékonyságának biztosítása érdekében ezért szükségünk van:

1. megfelelően kivitelezett tanulmányokban egyéges tudományos módszertannal nyert eredményekre, és azokon alapuló jó minőségű primer közleményekre,

2. a jó minőségű primer eredményeket összefoglaló, az epidemiológia és biostatistika módszereit alkalmazó szekunder publikációkra, ún. szisztematikus irodalmi áttekintésekre és metaanalízisre,

3. jó minőségű, egyéges módszertannal kifejlesztett bizonyítékokon alapuló diagnosztikai irányelvekre, és

4. a tudományos bizonyítékok és irányelvek bevezetését segítő, a szisztematikusan és kritikusan értékelte diagnosztikus szakirodalmat tömörítő, könnyen hozzáférhető tudásbázisokra és döntéstámogató rendszerekre.

A laboratóriumi medicina klinikai interdiszciplináris tudomány, ezért elengedhetetlen, hogy a bizonyítékokon alapuló diagnosztika művelése ne izolált módon, szűk szakmai környezetben történjen, hanem kapcsolódjon a laboratórium klinikai társszakmákat is érintő pre- és posztanalitikai minőségfejlesztési tevékenységéhez.

Bizonyítékokon alapuló orvoslás, bizonyítékokra alapozott egészségügy és bizonyítékokon alapuló laboratóriumi medicina – definíciók és célok

A bizonyítékokon alapuló orvoslás (BAO), a bizonyítékokra alapozott egészségügy (BAE) és a bizonyítékokon alapuló laboratóriumi medicina (BALM) fogalmi sok szempontból átfedik egymást, de a célcsoportok és az annak megfelelően alkalmazott speciális módszerek tekintetében eltéréseket mutatnak. Általánosságban mindhárom kategória a mindennapi betegellátó tevékenység segítését, színvonalának javítását célozza a gyakorlat során felmerülő klinikai

kérdések megfogalmazása, s minél pontosabb megválaszolása révén. További általános cél, hogy a legújabb tudományos és klinikai kutatások eredményei – amennyiben azok hatásosságáról és hatékonyságáról megfelelő minőségű bizonyítékok állnak rendelkezésre – minél szélesebb körben kerüljenek alkalmazásra az orvosi gyakorlatban. A BAO, BAE és BALM ehhez kínál egyszerűen elsajátítható, könnyen használható eszközrendszert, megbízható színvonalú információkat.

„A bizonyítékokon alapuló orvoslás olyan módszer, melynek révén az individuális beteg ellátásával kapcsolatos döntéshozatal a jelenleg rendelkezésre álló legjobb tudományos bizonyítékok tudatos, nyílt, kritikus mérlegelésén és körültekintő alkalmazásán alapul. A BAO gyakorlata integrálja a szakmai tudást és tapasztalatot a szakirodalom szisztematikus elemzése alapján rendelkezésre álló legerősebb tudományos bizonyítékokkal” (23, 24). Más megfogalmazás szerint: „A BAO módszereinek, szemléletének alkalmazása révén arra törekszünk, hogy a mindennapi orvosi gyakorlat a létező legjobb adatokra épüljön. Ezt részben a klinikai epidemiológia módszereinek, illetve az orvosi informatika eredményeinek alkalmazásával érhetjük el” (11). Harcos ellenzői a BAO-t az orvosi szabadságot megnyirbáló, klisék szerinti orvoslásnak, mások pusztán költségmegtakarító eljárásnak tekintik. A BAO nem „szakácskönyv orvoslás”, és nem is finanszírozási vagy szakmapolitikai csodafegyver, hanem sokkal inkább iránytű. Olyan módszertan, amely a gyakran ellentmondó információk özönében álló orvost és egészségpolitikai döntéshozót segíti a helyes út megtalálásában, a legnagyobb egészségnyereséget biztosító döntések meghozatalában. A BAO az életpályát átívelő folyamatosságot, melynek során belső igényné válik, hogy betegeink érdekében a klinikailag legmegbízhatóbb információk, legerősebb bizonyítékok alapján döntünk, legyen az kapcsolatos a betegség megelőzésével, diagnózisával, kezelésével, vagy prognózisával (23, 24).

Fontos megkülönböztetni a BAO-hoz sokszor nagyon hasonló értelemben használt, azzal olykor összemossott *bizonyítékokra alapozott egészségügy* fogalmát. E kérdéskör a BAO-nál jóval általánosabb területre vonatkozik, felöleli az egészségügyi ellátás minden részrendszerét, így az egészségügyi politikát, a minőségirányítás kérdéseit, a finanszírozást, egészségügyi szervezést, betegtájékoztatót, az egészségmegőrzést és egészségfejlesztést is. Az eltérő tartalmú és célcsoportú, gyakran a minőségmenedzsment, egészség-gazdaságtan, epidemiológia és egészségpolitika módszereit művelő szakterületeken is jól használhatók azonban a BAO alapvető értékei, szemlélete és módszerei (12).

Az International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine Bizonyítékokon Alapuló Laboratóriumi Medicina Bizottságának definíciója szerint „A bizonyítékokon alapuló laboratóriumi medicina a laboratóriumi vizsgálatok hasznosságára vonatkozó legjobb tudományos bizonyítékok alkalmazása az adott beteg ellátása során. A BALM gyakorlata a laboratóriumi és klinikai tapasztalat, valamint a leg-

jobb rendszerezett kutatási eredményekből származó tudományos bizonyítékok ötvöztetésén alapul.” A laboratóriumi szakma szempontjából a BALM célja a laboratóriumi szolgáltatások preanalitikai fázisában a rossz diagnosztikai hatékonyságú és szükségtelen új laboratóriumi vizsgálatok elterjedésének megakadályozása, és az igazoltan nem hatásos és hatékony régi tesztek gyakorlatból történő kivonása. Az analitikai és posztanalitikai fázisban a fő célok a diagnosztikai jellemzők (diagnosztikai hatásosság és hatékonyság) minőségének, és az ellátás költséghatékonyságának javítása (12). Megfelelnek-e azonban ezek a szakmai célkitűzések a laboratórium szolgáltatásait igénybe vevő klinikusok elvárásainak is? *David Sackett*, a bizonyítékokon alapuló orvoslás egyik legismertebb nemzetközi szaktekintélye három alapvető elvárást fogalmazott meg, melyek mindegyike a laboratóriumok pre- és posztanalitikai tevékenységével hozható összefüggésbe: 1. „lehesse konzultálni a beteg problémájáról a laborszakemberrel; 2. töröljék el a referenciatartományokat és 3. nyújtsanak a laboratóriumi vizsgálatok validitására, klinikai jelentőségére és diagnosztikai hatékonyságára vonatkozó tudományos bizonyítékokat” (18). A vizsgálatkérő orvosok laboratóriumi teszteket a feltételezett betegség vagy állapot valószínűségének (pre-teszt probabillity vagy prevalencia) módosítása, a feltételezés megerősítése vagy kizárása, azaz a poszt-teszt probabilitás megállapítása céljából kérik. Indokolatlan a laboratóriumi vizsgálatkérés, ha a betegség vagy állapot pre-teszt probabilitása/prevalenciája magas (> 75%) vagy rendkívül alacsony (< 25%). Diagnosztikai tesztek végzése csak akkor indokolt, ha a betegség pre-teszt probabilitása intermedier (25–75%), és ha a beteg további ellátása a vizsgálat eredményétől függ (9). Ezért rendkívül fontos, hogy megbízható adatokkal rendelkezünk a laboratóriumi vizsgálatok diagnosztikai hatását és hatékonyságát leíró tesztjellemzőkről, melyben komoly segítséget nyújt a BALM módszertana.

A bizonyítékokon alapuló orvoslás módszerei és gyakorlata

A BAO és BALM módszertana a klinikai epidemiológia, a biostatisztika, a tudományos klinikai vizsgálatok és az informatika eredményein alapul. A BAO és BALM gyakorlata során törekednünk kell arra, hogy döntéseink során a lehető legmagasabb szintű bizonyítékokra támaszkodjunk. A klinikai kutatások típusai alapján a nyert bizonyítékok „hierarchiába” rendeződnek, ún. „bizonyítékpiramist” alkotnak (1. és 2. táblázat). A hierarchia csúcsán lévő vizsgálati módszerek számítanak a legnagyobb bizonyító erejű adatoknak, míg a piramisban lejjebb található módszerek adatai fontosak ugyan, de a klinikai gyakorlat számára bizonyító erejük egyre korlátozottabb. A bizonyítékok szintjeinek meghatározása terápiás és diagnosztikai eljárások esetén a tudományos vizsgálatok módszertani eltérése miatt különböző (19).

1. táblázat: A bizonyítékok hierarchiája terápiás vizsgálatoknál (19)

| Evidenciaszint | Meghatározás |
|----------------|---|
| Ia | Randomizált, kontrollált, kettős vak vizsgálatok rendszerezett irodalmi áttekintéséből (systematic review) vagy metaanalíziséből származó bizonyíték |
| Ib | Legalább egy randomizált, kontrollált vizsgálatból származó bizonyíték |
| IIa | Kohorsz vizsgálatok rendszerezett irodalmi áttekintése |
| IIb | Kohorsz vizsgálatok, vagy gyengébb minőségű randomizált, kontrollált vizsgálatok |
| IIIa | Eset-kontroll vizsgálatok rendszerezett irodalmi áttekintése |
| IIIb | Eset-kontroll vizsgálatok |
| IV | Esetsorozatok, vagy gyenge minőségű eset-kontroll, vagy kohorsz vizsgálatok |
| V | Szakértői vélemény, melyet nem támasztanak alá szisztematikusan és kritikusan értékelt adatok; klinikai gyakorlat számára, az alap kutatások eredményeiből klinikai vizsgálatok nélkül levont következtetések |

2. táblázat: A bizonyítékok hierarchiája diagnosztikai vizsgálatoknál (19)

| Evidenciaszint (ajánlás) | Meghatározás |
|--------------------------|---|
| Ia (A) | I. evidenciaszintet képviselő homogén diagnosztikai tanulmányok rendszerezett irodalmi áttekintése, metaanalízise; vagy meghatározott tesztkörülmények között validált diagnosztikai irányelv |
| Ib (A) | Az index teszt független, „vak” összehasonlítása a referencia tesztel, ahol az index tesztet és a referencia standardot minden vizsgált egyeden, és a betegek megfelelő spektrumában végezték el |
| IIa (B) | II. evidenciaszintet képviselő homogén diagnosztikai tanulmányok rendszerezett irodalmi áttekintése |
| IIb (B) | Ha bármelyik alábbi feltétel teljesül: – az index teszt független, „vak”, objektív összehasonlítása a referencia tesztel – nem konsekutív betegpopuláción és/vagy szűk betegspektrumon végzett vizsgálat, amelyben az index tesztet és a referencia standardot minden vizsgált egyed esetében elvégezték – meghatározott tesztkörülmények között nem validált diagnosztikai irányelv |
| IIc (B) | „Outcome” tanulmány |
| IIIa (B) | Homogén eset-kontroll tanulmányok rendszerezett irodalmi áttekintése |
| IIIb (B) | A betegek megfelelő spektrumának független, „vak”, objektív összehasonlítása, de a referencia standardot nem végezték el valamennyi vizsgált egyeden |
| IV (C) | Ha bármelyik alábbi feltétel teljesül: – a referencia standard nem volt objektív, független, és összehasonlítása az indexteszttel nem „vakon” történt – a pozitív és negatív teszteredményeket eltérő referencia standarddal verifikálták; – a tanulmányt a betegek nem megfelelő spektrumában végezték. |
| V (D) | Szakértői vélemény, melyet nem támasztanak alá szisztematikusan és kritikusan értékelt adatok; klinikai gyakorlat számára, az alap kutatások eredményeiből klinikai vizsgálatok nélkül levont következtetések |

Terápiás beavatkozások esetén a „bizonyítékpiramis” csúcán a randomizált kontrollált kettős vak vizsgálatok eredményeit összefoglaló ún. rendszerezett irodalmi áttekintések (systematic review) és metaanalízisek állnak (Ia). A rendszerezett irodalmi áttekintés egy meghatározott klinikai területen fellelhető valamennyi tudományos eredmény standard módszertannal végzett szisztematikus feldolgozása, kritikus elemzése és összefoglalása. A rendszerezett irodalmi áttekintésbe bevont homogén tanulmányok eredményeinek interpretálásakor törekednek a szisztematikus és random hibák elkerülésére, és objektív összefoglalást adnak az adott egészségügyi beavatkozás hatásosságára vonatkozóan. A metaanalízis a szisztematikus irodalmi áttekintésbe bevont független, egyedi tanulmányok eredményeinek kvantitatív, statisztikai elemzése, melynek révén a különböző adatok összevonásával a vizsgált beavatkozás hatásosságára vonatkozó összesített eredményt kapunk (8). A rendszerezett irodalmi áttekintéseket és metaanalíziseket

követik a randomizált kontrollált vizsgálatok (Ib), majd a kohorsz (II), eset-kontroll (III) és esetsorozat (IV) vizsgálatok, végezetül a szakértői véleményen, hagyományos összefoglalókon (V) alapuló bizonyítékok (1. táblázat).

A diagnosztikai beavatkozások hatásának és hatékonyságának tanulmányozására etikai, gazdasági, módszertani és szakmai okok miatt ritkán lehet randomizált kontrollált vizsgálatokat végezni (pl. a rendelkezésre álló diagnosztikai eljárásokat nem tagadhatjuk meg a betegről, tehát nem randomizálhatunk diagnosztizált és nem diagnosztizált betegeket; a diagnosztikai vizsgálatok jelentős része invazív, ezért nem végezhető kettős vak vizsgálatok; bizonyos esetekben hosszú évek kellenek az „outcome” és a diagnosztikai eljárás közötti kapcsolat bizonyítására, miközben a betegség lefolyását egyéb társbántalmak befolyásolhatják, illetve időközben újabb diagnosztikai technológiák jelenhetnek meg). A tesztek diagnosztikai hatásának vizsgálatára vonatkozó legoptimálisabb kísér-

leti megközelítés az experimentális (vagy index) teszt és a referencia teszt (vagy arany standard) egy jól körülírt konzekutív betegpopuláción történő, prospektív, „vak” összehasonlítása (8). Az epidemiológiai módszerekből adódó különbségek miatt diagnosztikai eljárások esetén a „bizonyítékpíramis” szintjeinek meghatározása némileg eltér a terápiás beavatkozások bizonyíték szintjeitől (2. táblázat). Minél lejjebb haladunk a piramison, annál nagyobb a valószínűsége a diagnosztikai hatás megállapítására végzett klinikai vizsgálat során elkövetett szisztémás és random hibáknak. A helytelen módszertannal kivitelezett klinikai tanulmányok a diagnosztikai eljárások hatásosságának túlértékeléséhez vezetnek (17, 22).

A BAO és BALM módszereit és gyakorlatát legjobban a brit Critical Appraisal Skills Programme „kérdés-felkutat-értékel-alkalmaz” („ask-find-appraise-act”) folyamatmodellje írja le (5). A BAO és BALM gyakorlata a klinikai probléma konkrét megfogalmazásával kezdődik, amit a kérdés megválaszolásához szükséges irodalmi adatok, tudományos bizonyítékok felkutatása követ. Az így fellelt eredményeket meghatározott tudományos módszertannal kritikusan értékelik, rendszerezik, majd a következtetések alapján tett javaslatokat a gyakorlatba bevezetik, és azok hatását rendszeresen elemzik.

Kérdez: a kérdésfeltevés művészete

A BALM gyakorlata a helyesen megfogalmazott kérdés helyes feltételével kezdődik („jót kérdezz, jól!”). A jól szerkesztett diagnosztikai kérdés négy alapvető elemből áll (23):

1. a beteg vagy a klinikai probléma leírása,
2. a diagnosztikus beavatkozás meghatározása,
3. a diagnosztikus beavatkozás összevetése a referencia/arany standard módszerrel, vagy egy másik diagnosztikai eljárással,
4. a klinikai kimenetel vagy végeredmény („outcome”) meghatározása.

Felkutat: a bizonyítékok keresése

A világosan megfogalmazott diagnosztikai kérdés jelentős segítséget nyújt a szakirodalom szisztematikus felkutatásában és kritikusan értékelésében. A diagnosztikával kapcsolatos tanulmányok elektronikus adatbázisokban és hagyományos kézi kereső módszerekkel (pl. a vezető szakmai lapok tartalomjegyzékének, és az adott diagnosztikai kérdéssel foglalkozó összefoglaló tanulmányok irodalomjegyzékének áttekintése) fellelhetők.

A szisztematikus irodalomkeresést általában a Cochrane Library és a Best Evidence adatbázisokban célszerű kezdeni (4). A nemzetközi Cochrane Együttműködés tagjai által folyamatosan frissített Cochrane Library elnevezésű adatbázis több mint ezer, a bizonyítékpíramis csúcán álló, elsősorban terápiás beavatkozásokkal kapcsolatos rendszerezett irodalmi áttekintést tartalmaz, s emellett gyűjteménybe rendezi a világon folyó és lezajlott randomizált kontrollált vizsgálatokat is (4). A Cochrane Library azonban diagnosztikai eljárásokkal kapcsolatos kérdések esetén nem igazán nyújt segítséget. Az interneten elérhető adatbázisok

mellett gyors, jó minőségű információforrásként igen hasznosak az ún. másodlagos publikációk. Ezek a folyóiratok és adatbázisok [pl. Evidence Based Medicine, Bandolier, DARE adatbázis (7), ACP Journal Club, Critically Appraised Topics vagy más néven CAT Bank (6), Clinical Evidence (3)] szigorú kritériumrendszer alapján válogatják össze, és kritikusan elemzik a legrangosabb lapok közleményeit, majd minden cikket röviden összefoglalnak, és a témában jártas szakember megjegyzéseivel egészítik ki. Néhány laboratóriumi diagnosztikára specializált adatbázis is létezik [pl. a belgiumi MEDION adatbázis több mint 1000 diagnosztikai tanulmánnyal kapcsolatos hivatkozást tartalmaz, és az International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine BALM bizottságának honlapján közel 50 szisztematikus diagnosztikai összefoglaló található (15)]. Ha a szekunder publikációk felkutatása sikertelen volt, célszerű az ismert Medline és Embase adatbázisokban folytatni a keresést (21). Laboratóriumi tesztek esetén a legjobb kereső stratégia a szenzitivitás és specificitás kulcsszavak kombinálása a kérdéses diagnosztikai eljárás, diagnózis vagy az ahhoz tartozó klinikai állapot kulcsszavaival (pl. szenzitivitás-specificitás-ferritin-anaemia) (13, 14).

Értékel: a szakirodalom kritikus értékelése

A szakirodalom kritikus értékelése során jól meghatározott szempontrendszer alapján, általában standard kérdőívek segítségével elemezzük és értékeljük az egyes közleményekben talált információkat. A kritikus értékelés során feltett és megválaszolt legfontosabb kérdések:

- Megbízhatók-e a talált eredmények?
- Mik az eredmények?
- Alkalmazhatók-e az eredmények az adott betegre, az adott körülmények között?

Megbízhatók-e az eredmények?

A kritikus értékelés a diagnosztikai tanulmányokban fellelhető módszertani hibák feltárására alkalmas. Számos felmérés ugyanis igazolta, hogy a tudományos közlemények többsége jelentős mértékben felülbecsli a tesztek hatásosságát a tudományos vizsgálat helytelen tervezése és kivitelezése következtében (1, 17, 22). A diagnosztikai hatékonyságra vonatkozó tudományos kísérletek belső validitása érdekében kerülni kell a random és szisztémás hiba lehetőségét.

Az alábbi tényezők figyelmen kívül hagyása a teszt diagnosztikai értékének felülbecslését eredményezheti, ezért ezek kritikus elemzésére különös hangsúlyt kell fektetni (8):

- A vizsgált betegpopuláció a betegcsoportok teljes, vagy jól körülírt spektrumára terjed-e ki, hogy az ún. *spektrumhiba* elkerülhető legyen? (Például spektrumhibát okozhat eset-kontroll vizsgálatokban, ha a tesztet teljesen egészséges és egyértelműen beteg populációkban hasonlítják össze, és a határeseteket kizárják a vizsgálatból.)
- A referencia- vagy arany standard tesztet valamennyi résztvevő esetében elvégezték-e, hogy az ún. *verifikálási hiba* elkerülhető legyen? (Például verifikálási hiba, ha az arany standard módszert csak azon betegek esetében végzik el, akiknél az experimentális teszt kóros eredményt mutatott.)
- A referencia- és az experimentális teszt eredményét vakon, egymástól függetlenül értékelték-e, és a vizsgálatot végző és az eredményt értékelő személy eltérő volt-e, hogy az elfogultságból származó ún. *értékelési hibát* kiküszöböljék?

3. táblázat: A diagnosztikai hatás mérésére szolgáló főbb mutatók (25)

| Mutató | Globális | Specifikus |
|---|---|--|
| Feltételes (prevalenciától függő) | Diagnosztikai pontosság (diagnostic accuracy): valódi pozitív + valódi negatív ----- összes vizsgált egyed | Prediktív érték PPV = valódi pozitív/összes pozitív NPV = valódi negatív/összes negatív |
| Feltétel nélküli (prevalenciától nem függő) | Diagnosztikai esélyhányados (diagnostic odds ratio): DOR = LR+ /LR- = szenzitivitás/1-specifitás ----- 1-szenzitivitás/specifitás ROC görbe alatti terület | Szenzitivitás Sn = valódi pozitív/összes beteg Specifitás Sp = valódi negatív/összes egészséges Likelihood ratio LR+ = szenzitivitás/1-specifitás LR- = 1-szenzitivitás/specifitás |

Mik az eredmények?

A laboratóriumi teszt diagnosztikai jelentőségének elfogulatlan értékelése érdekében minden vizsgálati eredményt – beleértve az egyértelmű és határeseteket is – minden vizsgált résztvevőben meg kell adni, még akkor is, ha a végső értékelésből bizonyos eredményeket kizártunk. Az adott betegség/állapot valamennyi vizsgált betegre vagy betegcsoportra jellemző pre-teszt probabilitását, azaz prevalenciáját is meg kell adnunk. A diagnosztikai hatás jellemzésére számos kifejezőmód létezik (3. táblázat), melyek egy egyszerű 2×2 adattábla segítségével kiszámolhatók. A diagnosztikai hatás jellemzésére szolgáló mutatók globális és specifikus, feltétel nélküli és feltételes paraméterekre oszthatók (3. táblázat). A globális mutatók a teszt valamennyi tulajdonságáról, míg a specifikus mutatók a teszt meghatározott jellemzőiről (pl. szenzitivitás, specifitás) adnak felvilágosítást. A specifikus mutatókat befolyásolhatja a teszt beteg és nem beteg populáció elkülönítésére szolgáló, diagnosztikus határértéke („diagnostic cut-off”), míg a globális mutatókat nem. Ha a diagnosztikai hatás jellemzésére szolgáló mutató a betegség prevalenciájától függ, akkor feltételes, ha nem, feltétel nélküli mutatóról beszélünk.

Specifikus, feltételes mutatók a jól ismert pozitív prediktív érték (azon pozitív teszt eredménnyel rendelkező egyének aránya, akik a betegségben szenvednek: $PPV = \text{valódi pozitív}/\text{összes pozitív}$) és negatív prediktív érték (azon negatív teszt eredménnyel rendelkező egyének aránya, akik nem szenvednek betegségben: $NPV = \text{valódi negatív}/\text{összes negatív}$). A pozitív és negatív prediktív érték azonban elsősorban az adott tudományos vizsgálatba bevont betegpopulációra érvényes, így az eredmények az eltérő betegségprevalenciát mutató saját környezetben nem mindig alkalmazhatók megbízhatóan.

A *specifikus, feltétel nélküli mutatók* közé tartoznak a gyakran használt szenzitivitás (azon betegségben szenvedők aránya, akik pozitív teszteredménnyel rendelkeznek: $Sn = \text{valódi pozitív}/\text{összes beteg}$), és specifitás (azon egészségesek aránya, akik negatív teszteredménnyel rendelkeznek: $Sp = \text{valódi negatív}/\text{összes nem beteg}$) értékek. Az a laboratóriumi vizsgálat, melynek nagy a szenzitivitása, negatív eredmény esetén megbízhatóan zárja ki a betegséget, míg amelynek nagy a specifitása, pozitív eredmény esetén jól alkalmazható a feltételezett megbetegedés igazolására. További feltétel nélküli specifikus mutató a pozitív, vagy negatív teszteredmény valószínűségét leíró hányados, az ún.

pozitív (a valódi és álpozitív arány hányadosa: $LR+ = \text{szenzitivitás}/1\text{-specifitás}$) vagy negatív (az álnegatív és valódi negatív arány hányadosa: $LR- = 1\text{-szenzitivitás}/\text{specifitás}$) „likelihood ratio”. Ha a ráta értéke 1, akkor 50% a valószínűsége, hogy a beteg az adott megbetegedésben szenved, azaz a diagnózist nem lehet felállítani. Minél nagyobb értéket mutat a hányados, annál nagyobb a diagnózis valószínűsége, minél kisebb a hányados, annál nagyobb valószínűséggel zárható ki a diagnózis. Általában azoknak a laboratóriumi vizsgálatoknak van egyértelmű klinikai haszna, melyek LR értéke > 10 , vagy $< 0,1$. A laboratóriumi teszt adott diagnosztikus határértéknél meghatározott LR értékének ismeretében a Bayes theorem alkalmazásával lehetőségünk van a betegség diagnosztikai vizsgálatok előtti pre-teszt probabilitását poszt-teszt probabilitássá alakítani, azaz meghatározni, hogy a teszteredmények alapján mekkora a valószínűsége annak, hogy a vizsgált személy egészséges vagy beteg (10, 25).

Globális, feltételes mutató a diagnosztikai pontosság [accuracy: azon betegek aránya, akikben pontos volt a diagnózis; diagnosztikai pontosság = (valódi pozitív+valódi negatív)/összes vizsgált egyed]. Az $LR+$ és $LR-$ paramétereket tömörítő *globális, feltétel nélküli mutató* a „diagnostic odds ratio” vagy más néven diagnosztikus esély hányados ($DOR = LR+ /LR-$). A DOR leginkább annak meghatározásában van segítségünkre, hogy két vizsgált teszt közül melyik alkalmasabb az adott állapot diagnosztizálására. További nem feltételes globális mutató a ROC (receiver operating characteristics vagy hatásfokmérő karakterisztika) görbe alatti terület meghatározása. A ROC görbét a különböző diagnosztikus határértékeknél megállapított szenzitivitás (y tengely: valódi pozitív eredmények aránya) és az 1-specifitás (x tengely: álpozitív eredmények aránya) ábrázolásával nyerjük. Annál jobb a vizsgált teszt, minél nagyobb a görbe alatti terület, azaz minél inkább a grafikon bal felső sarka irányába tolódik a ROC görbe.

Alkalmazhatók-e az eredmények saját betegeimre és körülményeim között?

A szakirodalom kritikus értékelése a belső módszertani validitás ellenőrzésén túl kiterjed a tanulmányok külső validitására, azaz az eredmények általánosíthatóságának, transzferálhatóságának és alkalmazhatóságának vizsgálatára. Több tanulmány szisztematikus elemzése esetén a releváns bizonyítékokat célszerű ún. evidenciátáblába rendezni, melyben feltüntetjük a különböző kritikusán értékelt tanulmányokat, az esetszámokat, a főbb eredményeket és megállapításokat, a módszertani észrevételeket és a bizonyítékpírmisban elfoglalt evidenciaszintet. A bizonyítékok

szintjének, minőségének, relevanciájának és alkalmazhatóságának mérlegelése után szakmai irányelvben ajánlásokat teszünk a teszt indikációjára és diagnosztikai hatékonyságára vonatkozóan, és az ajánlások erősségét csökkenő hierarchiában A–D-ig terjedő skálán rangsoroljuk (2. táblázat) (16, 19, 26).

Alkalmaz: bizonyítékok terjesztése, bevezetése, alkalmazása

A folyamatosan növekedő orvosi ismeretanyag és az információ-túlterheltség miatt a szakmai irányelvek egyre nagyobb teret hódítanak az ismeretek gyakorlatban is hasznosítható tudássá való átalakításában. Sajnos önmagukban még a legjobb tudományos bizonyítékokon alapuló szakmai irányelvek sem elegendők az orvosi gyakorlat és attitűd megváltoztatására. Jól ismert, hogy az irányelvek passzív terjesztése nem elegendő, és a helyes szakmai gyakorlat meghonosítása csak akkor jár sikerrel, ha az irányelvek terjesztése proaktív, és átfogó képzéshez, továbbképzéshez társul. Ahhoz, hogy a klinikusok a laboratóriumi szolgáltatásokat hatékonyan tudják igénybe venni, a laboratóriumi vizsgálatok indokoltságát alátámasztó bizonyítékokra a betegellátás közvetlen közelében van szükség. A bizonyítékok gyakorlati alkalmazása különösen akkor éri el célját, ha az információ a konkrét beteg ellátása során közvetlenül hasznosul. Betegadatokhoz rendelhető döntéstámogató eszközök lehetnek a tudományos bizonyítékokat kritikusán értékelő, és röviden összefoglaló speciális tudásmenedzsment rendszerek, mint pl. a korábban említett DARE (7), CAT Bank (6) és Clinical Evidence (3) adatbázisok. Nemzetközi együttműködés keretében, a Cochrane Kollaboráció mintájára, folyamatban van egy kizárólag diagnosztikai összefoglalókat és diagnosztikai tanulmányok regiszterét tartalmazó speciális adatbázis, a Bayes Könyvtár létrehozása. A Bayes Könyvtár szisztematikusan összeállított, kritikusán értékelt diagnosztikai adatbázis, mely a betegségek prevalenciájára és a különféle diagnosztikai eljárások klinikai hatására és hatékonyságára vonatkozó információt tartalmaz.

A BAO és BALM terjesztésének másik meglehetősen hatékony módszere a bizonyítékokon alapuló gyakorlat minőségfejlesztési tevékenységekhez való kapcsolása. Egyik lehetőség a diagnosztikai irányelvek terjesztésére és alkalmazására a külső minőségellenőrzési mintákhoz társuló esetismertetés és eredményinterpretálás. További bevált módszer a mindennapi diagnosztikai tevékenység klinikai társdiszciplínákat is magában foglaló klinikai auditja, mely a diagnosztikai tesztek klinikai hasznosságát és a tevékenység költséghatékonyságát is vizsgálja.

Megbeszélés

A bizonyítékokon alapuló orvoslás és ezen belül a bizonyítékokon alapuló laboratóriumi diagnosztika olyan szemléletet, módszertant kínál, amely elősegíti

ti a fontos tudományos eredmények mindennapi gyakorlatban való gyors alkalmazását. Lehetővé teszi, hogy az egészségügyi szakember saját klinikai tapasztalataival és a beteg preferenciáival ötvözve alkalmazza a legújabb, legjobb tudományos adatokat a minőségi betegellátás érdekében. A BAO és BALM közös nyelvet teremt a betegek, az orvosok, az egészségpolitikusok, az egészség-gazdaságtannal foglalkozók, a kutatók és az ipar képviselői számára. A BAO rendszere támpontot nyújthat a szakmai irányelvek, útmutatók kidolgozásához, továbbá szerepet kaphat a praxisvariációk felmérésében és azok mértékének csökkentésében, a minőségfejlesztés folyamatában. A módszer hátránya, hogy elsajátítása időt, alkalmazása bizonyos infrastruktúrát igényel. A befektetett idő azonban megtérül, és a gyors ütemben fejlődő információtechnológia és adatbázisok megkönnyítik a szakirodalomban való tájékozódást. A jó kérdések jó kérdezése, a racionális diagnosztikát támogató bizonyítékok felkutatása és az eredmények kritikus értékelése segít a tudásunkban fellelhető hiányosságok feltárásában, és ezáltal új kutatási területeket nyithat meg. A BAO és BALM a terápiás és diagnosztikus döntéseket támogató tudományos módszertan, mely folyamatos képzés és továbbképzés révén hidat teremt a mindennapi szakmai gyakorlat és a tudomány világa között, és javítja a betegellátás minőségét és hatékonyságát.

Köszönetnyilvánítás: A dolgozat részben a brit Department for International Development által támogatott, a bizonyítékokon alapuló orvoslás terjesztését célzó TUDOR Projekt (CNTR 001222A), és az International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine Committee on Evidence-based Laboratory Medicine (IFCC C-EBLM) támogatásával készült. A szerző köszönetet mond dr. Sverre Sandbergnek az IFCC C-EBLM elnökének, Matthias Eggernek és Daniel Pewsnernek a Bayes Library Projekt vezetőinek szakmai tanácsaikért és szakértői támogatásukért, továbbá Csanósi Andreának a kézirat összeállításában nyújtott technikai segítségéért.

IRODALOM: 1. Bogardus, S. T., Concato, J., Feinstein, A. R.: Clinical epidemiological quality in molecular genetic research. The need for methodological standards. *JAMA*, 1999, 281, 1919-1926. – 2. Bruns, D. E.: Laboratory-related Outcomes in Healthcare. *Clin. Chem.*, 2001, 47, 1547-1552. – 3. Clinical Evidence adatbázis: <http://www.evidence.org/index-welcome.html> – 4. Cochrane Library: <http://www.hiru.mcmaster.ca/COCHRANE/DEFAULT.htm> – 5. Critical Appraisal Skills Programme (CASP) UK: <http://www.casp.org.uk> – 6. Critically Appraised Topics (CAT) Bank: <http://www.cebm.jr2.ox.ac.uk> – 7. DARE adatbázis: <http://www.york.ac.uk/inst/crd> – 8. Deeks, J. J.: Systematic reviews of evaluations of diagnostic and screening tests. In *Systematic Reviews in Health Care. Meta-analysis in context*. Szerk.: Egger, M., Smith, G. D., Altman, D. G., 2nd edition. BMJ Books, London, 2001, 248-282. old. – 9. Evidence and Diagnostics. *Bandolier Extra*. February 2002, 1-9. <http://www.ebandolier.com> – 10. Fagan, T. J.: Nomogram for the Bayes' theorem. *N. Engl. J. Med.*, 1975, 293, 257. – 11. Geddes, J. R., Harrison, P. J.: Closing the gap between research and practice. *British Journal of Psychiatry*, 1997, 171, 220. – 12. Gray, M. J. A. (szerk.): *Evidence-based healthcare. How to make health policy and management decisions*. Churchill Livingstone, London, 1997. – 13. Guyatt, G. H., Oxman, A. D., Ali, M. és mtsai: Laboratory diagnosis of iron deficiency anaemia: an overview. *J. Gen. Intern. Med.*, 1992, 7, 145-153. – 14. Guyatt, G. H., Patterson, C., Ali, M. és mtsai: Diagnosis of iron-deficiency anaemia in the el-

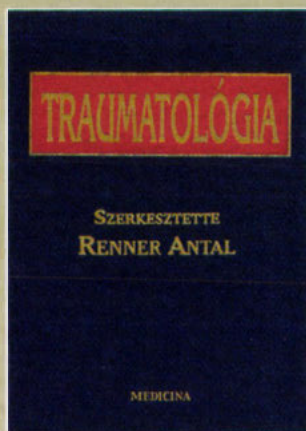
derly. Am. J. Med., 1990, 88, 205-209. – 15. International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, Committee on Evidence-based Laboratory Medicine: <http://www.ckch-lmb.nl/ifcc> – 16. Keffer, J. H.: Guidelines and algorithms: Perceptions of why and when they are successful and how to improve them. Clin. Chem., 2001, 47, 1563-1572. – 17. Lijmer, J. G., Mol, B. W., Heisterkamp, S. és mtsai: Empirical evidence of design-related bias in studies of diagnostic tests. JAMA, 1999, 282, 1061-1066. – 18. Moore, R. A.: On the need for evidence-based clinical biochemistry. Evidence-based Medicine, 1998, 3, 7-8. 19. Oxfordi Evidencia Skála: <http://cebml.jr2.ox.ac.uk/docs/levels.html> – 20. Price, C. P.: Evidence-based laboratory medicine: supporting decision making. Clin. Chem., 2000, 46, 1041-1050. – 21. PubMed adatbázis: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov> – 22. Reid, M. C., Lachs, M. S.,

Feinstein, A. R.: Use of methodological standards in diagnostic test research: getting better but still not good. JAMA, 1995, 274, 645-651. – 23. Sackett, D. L., Richardson, W. S., Rosenberg, W. M. és mtsai: Bizonyítékra alapozott gyógyítás. Miként végezzük és tanítsuk? Golden Book Kiadó, Budapest, 1999. – 24. Sackett, D. L., Rosenberg, W. M., Gray, J. A. és mtsai: Evidence-based medicine: What it is and what it isn't. BMJ, 1996, 312-371. – 25. Sackett, D. L., Straus, S.: On some clinically useful measures of the accuracy of diagnostic tests. Evidence-Based Medicine, 1998, 3, 68-70. – 26. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) „Grading System for Recommendations in Evidence-Based Clinical Guidelines” 2000.

(Horváth Andrea Rita dr., Szeged, Somogyi Béla tér 1. 6725 e-mail: horvath@clab.szote.u-szeged.hu)

MEDICINA KÖNYVKIADÓ

ajánlata



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

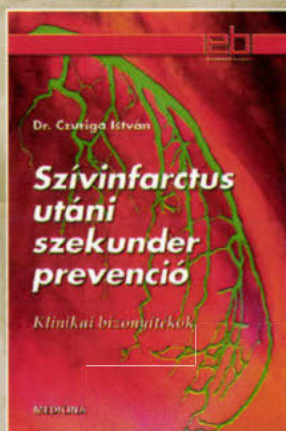
Formátum: 202 × 285 mm Terjedelem: 1124 oldal Bolti ár: 14 700 Ft

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 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 szívinfartussal kapcsolatos legfontosabb patofiziológiai változásokat, a kockázat felmérés szempontjait és az eddigi postinfartusos, randomizált, kontrollált tanulmányok eredményeit. A klinikai bizonyítékok alapján összefoglalja az acut myocardialis infartus utáni szekunder prevenciók stratégia jelenlegi gyakorlatát. A könyvet egyaránt haszonnal forgathatják kardiológusok, belgyógyászok és háziorvosok, mindazok, akik a szívinfartust elszenvedett betegek ellátásával foglalkoznak.

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



MARKUSOVSZKY LAJOS EMLÉKÜLÉS 2003

Ez évben április 28-án rendeztük meg a hagyományos Markusovszky Lajos emlékülést a Hotel Tulip Inn – Budapest Millennium konferenciatermében.

Az ünnepség keretében került sor az „**Orvosi Hetilap Markusovszky Lajos Emlékérem**” és az „**Orvosi Hetilap Markusovszky Lajos Díj**” kiosztására, valamint a kiemelkedő szerzők és referensek jutalmazására.

2003-ban a Markusovszky Lajos Alapítvány Kuratóriuma és az Orvosi Hetilap Szerkesztőbizottsága a „**Markusovszky Lajos Emlékérmét**” **Dr. Balogh Ádám** professzornak ítélte az Orvosi Hetilap érdekében kifejtett többévtizedes munkájáért. **Dr. Balogh Ádám** professzor előadását „**Új utak a colorectalis carcinoma sebészetében**” címmel tartotta meg.

„Orvosi Hetilap Markusovszky Lajos Díj”-ban részesültek:

Bodolay Edit dr., Szegedi Gyula dr.: Nem differenciált collagenosisban szenvedő betegek öt éves követésével nyert megfigyelések: 578 beteg klinikai és immunszerológiai sajátossága, kórlefolyás, terápia (Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Debrecen; Országos Immunológiai Koordinációs Intézet, Budapest – Orv. Hetil., 2002, 143, 229–233.)

Bodolay Edit dr., Gaál János dr., Végh Judit dr., Soltész Pál dr., Szodoray Péter dr., Lakos Gabriella dr., Nemes Zoltán dr., Dezső Balázs dr., Szegedi Gyula dr.: Túlélés kevert kötőszöveti betegségben (MCTD) (Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum Általános Orvostudományi Kar, Debrecen; Országos Immunológiai Koordinációs Intézet, Budapest; Hajdú-Bihar Megyei Kenézy Gyula Kórház, Reumatológiai Osztály, Debrecen; Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Általános Orvostudományi Kar, Patológiai Intézet, Debrecen – Orv. Hetil., 2002, 143, 2543–2548.)

Borbély Katalin dr.: A SPECT-vizsgálatok jelentősége a cerebrovasculáris betegségek diagnosztikájában (Országos Idegsebészeti Tudományos Intézet, Nukleáris Medicina Osztály, Budapest – Orv. Hetil., 2002, 143, 2317–2326.)

Iványi János dr., Gyimesi András dr., Pocsay Gábor dr., Dudás Mihály dr., Bányai Tivadar dr., Varga Richárd dr. (Gyula), Szentgyörgyi Csaba dr., Péter József dr. (Békéscsaba), Kovács Irén dr., Fodor István dr. (Orosháza), Liska Mariann dr. (Mezőhegyes), Palov Katalin dr. (Szarvas), Spiák Ibolya dr. (Mezőkovácsháza), Nagy András dr., Ibos István dr. (Szeghalom): Diabetes szakellátás az ezredfordulón Békés megyében (5935 új betegen szerzett tapasztalatok 1996-2000 között) A Békés megyei diabetes szakellátó helyek közleménye – Orv. Hetil., 2002, 143, 547–551.

Jakó János dr., Szerafin László dr., Nagy Péter dr., Babicz Tamás dr.: Anticipáció familiáris malignus hematológiai kórképekben (Szabolcs-Szatmár-Bereg Megyei Önkormányzat Jósza András Kórháza, II. Belgyógyászati Osztály-Hematológia, Nyíregyháza – Orv. Hetil., 2002, 143, 1887–1891.)

Károlyi Zsuzsanna dr.: Cutan paraneoplasziák (Miskolc Város Önkormányzat Semmelweis Kórház-Rendelőintézet, Bőrgyógyászati Osztály, Miskolc – Orv. Hetil., 2002, 143, 1827–1833.)

Péter Mózses dr., Tóth Judit dr., Péter Mózses jr. dr., Sápy Péter dr., András Csilla dr.: A máj rosszindulatú daganatainak kezelése rádiófrekvenciás tumorablatióval (RFA) (Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Általános Orvostudományi Kar, Radiológiai Klinika, II. Sebészeti Klinika, Onkológiai Tanszék, Debrecen – Orv. Hetil., 2002, 143, 2229–2234.)

Solymosi Tamás dr.: Nem toxikus pajzsmirigygöbök alkoholos szkleroterápiája-76 beteg kezelésével szerzett tapasztalatok (Pajzsmirigy Szakrendelések: Bugát Pál Kórház, Gyöngyös; Erzsébet Kórház, Jászberény; Szent Lázár Kórház, Salgótarján; Mátrai Állami Gyógyintézet Kékestetői Egsége – Orv. Hetil., 2002, 143, 1783–1787.)

Szalai Csaba dr., Kozma Gergely Tibor dr., Nagy Adrienne dr., Bojszkó Ágnes dr., Falus András dr.: Az allergiás megbetegedések genomikai megközelítése; lehetőségek és távlatok (MTA-Semmelweis Egyetem, Molekuláris Immunológiai Kutatócsoport, Budapest; Fővárosi Önkormányzat Heim Pál Gyermekkorház-Szakrendelő, Budapest; Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Genetikai, Sejt-, és Immunbiológiai Intézet, Budapest; Budai Gyermekkorház, Budapest – Orv. Hetil., 2002, 143, 381–390.)

Szalóki Tibor dr.: Indigókarmin festékkontraszt módszer alkalmazása nagy felbontóképességű elektronikus endoszkópia során (Jávorszky Ödön Kórház, Gasztroenterológiai Osztály, Vác – Orv. Hetil., 2002, 143, 25–29.)

Tokodi István dr., Molnár Anna dr., Reiber István dr., Simon Gábor dr.: Nem-alkoholos steatohepatitis gyermekkori esete (Fejér Megyei Szent György Kórház, Újszülött-Csecsemő-Gyermek Osztály, Patológiai Osztály, I. számú Belgyógyászati Osztály, Székesfehérvár – Orv. Hetil., 2002, 143, 1899–1903.)

Horváth Imre dr., Garai Judit dr., Vértés László dr.: Arany János – a demográfus, az epidemiológus (Orv. Hetil., 2002, 143, 2291–2294.)

Kiemelkedő referenci munkájukért emléklapot kaptak:

Apor Péter dr., Aszódi Imre dr., Bán András dr., Cserni Gábor dr., Fischer Tamás dr., Holländer Erzsébet dr., Iványi János dr., Jakobovits Antal dr., Károlyi Alice dr., Kétyi Iván dr., Major László dr., Móczár Csaba dr., Orosz István dr., Pár Alajos dr., Prugberger Emil dr., Puskás Tamás dr.

A díjakat *Fehér János dr.* főszerkesztő adta át.

Lectores Laudantur

Az alábbiakban köszönjük meg a lektorálásban 2002-ben résztvevő kollégáknak azt az értékes kritikai munkát, amellyel az elmúlt évben is támogatták szerzőinket és a szerkesztőséget.

Ez alkalommal is nevük felsorolásával mondunk köszönetet lektorainknak felbecsülhetetlen segítségükért, egyben azt a reményünket is kifejezzük, hogy támogatásukra a továbbiakban is számíthatunk.

Ablonczy Mária dr.
Acsádi György dr.
Alföldy Ferenc dr.
Altorjay Áron dr.
Anderlik Piroska dr.
Antal Magda dr.
Arató András dr.
Aszmann Anna dr.
Aszalós Zsuzsa dr.

Bagdy György dr.
Bajtai Attila dr.
B. Kovács Judit dr.
Balogh Ádám dr.
Bánhegyi Dénes dr.
Bányai Ferenc dr.

Barkó Éva dr.
Blasszauer Béla dr.
Blázovics Anna dr.
Boda Zoltán dr.
Bodánszky Hedvig dr.
Bodor Elek dr.
Bodosi Mihály dr.
Bognár Zoltán dr.
Borbély Katalin dr.
Büki Béla dr.

C. Molnár Emma dr.
Czeizel Endre dr.
Czenner Zsuzsanna dr.
Czigler Mária dr.
Czopf József dr.

Csanádi Miklós dr.
Cserhalmi Lívia dr.
Csömör Sándor dr.

Degrell István dr.
Dérfalvi Beáta dr.
Dinya Elek dr.
Dobos Matild dr.
Dobó István dr.
Dóczy Tamás dr.
Doszpod József dr.
Dvorácsek Éva dr.

Eckhardt Sándor dr.
Ésik Olga dr.

Falus András dr.
Farkas Ágnes dr.
Farkas Beatrix dr.
Fehér Erzsébet dr.
Fodor Miklós dr.
Fornet Béla dr.
Füredi János dr.

Garami Miklós dr.
Gardó Sándor dr.
Gáti István dr.
Gimes Mária dr.
Gódnéy Mária dr.
Gódnéy Gábor dr.
Gubucz István dr.

Gyódi Gyula dr.

Hajdú Júlia dr.
Halmos Tamás dr.
Halmy László dr.
Harmath Ágnes dr.
Harmat Zoltán dr.
Hartyánszky István dr.
Hersényi László dr.
Horváth Csaba dr.
Horváth Erzsébet dr.
Huszár Ilona dr.

Igaz Péter dr.

Ihász Mihály dr.

Illei György dr.

Jakab Csilla dr.
Janka Zoltán dr.
Jánosi András dr.
Jenei György dr.
Jermendy György dr.
Juhász-Nagy Sándor dr.
Julow Jenő dr.

Kakuk Ilona dr.
Karádi István dr.
Kárpáti Sándor dr.
Kelemen József dr.
Keltai Mátyás dr.
Kenesei Éva dr.
Kenéz József dr.
Kerkovits Gábor dr.
Kiss Róbert Gábor dr.
Kocsis Ibolya dr.
Kopp Mária dr.
Kosztolányi György dr.
Kovács Ágota dr.
Kovács Ferenc dr.
Kovács Gábor dr.
Köteles György dr.
Kullmann Lajos dr.

Lampé László dr.
Lengyel Éva dr.
Lengyel Gabriella dr.
Madácsy László dr.
Magyar Anna dr.
Magyar Pál dr.
Matányi Sándor dr.
Mayer Árpád dr.
Mészáros Csilla dr.
Mészáros Judit dr.
Mészner Zsófia dr.
Mezei Györgyi dr.
Micskey Éva dr.
Molnár József dr.
Mózsa Szabolcs dr.
Müzes Györgyi dr.

Nádházy Zoltán dr.
Nagy Viktor dr.
Nékám Kristóf dr.
Nemes Attila dr.
Nemesánszky Elemér dr.
Novák Márta dr.

Pálóczy Katalin dr.
Pánovics József dr.
Pap Ákos dr.
Pár Alajos dr.
Pászti Ildikó dr.
Pénzes István dr.
Petrányi Győző dr.
Pucskó József dr.
Pulay Tamás dr.

Rác István dr.
Raffay István dr.
Rák Kálmán dr.
Ratkóczy Éva dr.
Rajna Péter dr.
Rényi Imre dr.
Répássy Gábor dr.
Riesz Tamás dr.
Rihmer Zoltán dr.
Rófusz László dr.

Schmidt Marianna dr.
Schuler Dezső dr.
Sényi Katalin dr.
Simon Lajos dr.
Sipos László dr.
Somogyi Anikó dr.
Sólyom János dr.
Sréter Lídia dr.
Stubnya Gusztáv dr.

Szabó István dr.
Szalay Ferenc dr.
Szalka András dr.
Szathmári Miklós dr.
Székács Béla dr.

Székely György dr.
Szőnyi László dr.
Sztanyik B. László dr.

Tariska Péter dr.
Tarján Enikő dr.
Thurzó Gábor dr.
Tihanyi Tibor dr.
Tímár László dr.
Timmer Margit dr.
Tóth Csaba dr.
Tóth László dr.
Tóth Miklós dr.
Tóth-Heyn Péter dr.
Török Éva dr.
Török Miklós dr.
Tringer László dr.

Várdi Visy Katalin dr.
Varga Péter dr.
Várkonyi Tibor dr.
Vasas Lívia dr.
Vécsei László dr.
Verebély Tibor dr.
Vereckeai András dr.
Vereczkey Gábor dr.
Veres Katalin dr.
Vízkelety Tibor dr.

Zágoni Tamás dr.
Zajkás Gábor dr.
Zalatnai Attila dr.

Zsiray Miklós dr.

A Horus rovat lektorai voltak:

Cserháti Endre dr.
Czeizel Endre dr.
Eiben Ottó dr.
Frang Dezső dr.
Grynaeus Tamás dr.
Hankiss János dr.
Honti József dr.
Józsa László dr.
Kapronczay Károly dr.
Kapronczay Katalin dr.
Karasszon Dénes dr.
Károlyi György dr.
Kiss László dr.
Lampé László dr.
Magyar László András dr.
Paulin Ferenc dr.
Sági Erzsébet dr.
Schneider Imre dr.
Süle Tamás dr.
Szállási Árpád dr.
Vallent Károly dr.

KONGRESSZUSI HÍREK

2003. MÁJUS*

2003. május 9–11.: A Magyar Orthodontusok Társaságának Kongresszusa, Lakitelek, Információ: Borbély Péter dr., Vízkelety Tamás dr., Tel./Fax: 269-7644

2003. május 9–10.: III. Magyar Mikrokeringés Kongresszus, Balatonkenese, Információ: Pongrácz, Endre dr., Rozsos István dr., Tel: 06-30-954-4704, e-mail: epongraz@bm.gov.hu

2003. május 14–17.: A Magyar Kardiológusok Társasága 2003. évi Tudományos Kongresszusa, Balatonfüred, Információ: Magyar Kardiológusok Társasága, Micsinai Gabriella, Tel./Fax: 461-0665, e-mail: mkt@mail.mataav.hu

2003. május 15.: Baross Utcai Szülészeti Esték 48., Budapest, Információ: Papp Zoltán dr., Tel.: 267-1007, Fax: 317-6174, e-mail: pz@noi1.sote.hu

2003. május 15.: Sürgősségi hasi kórképek képzőképző diagnosztikája, Kecskemét, Információ: Szelei Béla dr., Tel.: 06-76-516-700, Fax: 06-76-481-219, e-mail: szeleib@kkm.hu

2003. május 15–17.: A Magyar Tüdőgyógyász Társaság Allergológiai és Légzéspathológiai valamint a Gondozási és Epidemiológiai Szekció közös rendezvénye, Szombathely, Információ: Fónay Károly dr., eplu@mail.datanet.hu

2003. május 15–17.: Lélek Imre Emlékülés, V. Ultrahang és Modern Képzőképző Diagnosztika Konferencia, Hévíz, Információ: Nagy Gyöngyi dr., Tel.: 06-92-507-500/1430, Fax: 06-92-507-500/1822, e-mail: radiologia.rad@zmkorhaz.hu

2003. május 16.: Tudományos Ülés a Gyermek Országos Egészségközpontja egyéves fennállása alkalmából, Budapest, Információ: Velkey György dr., Csorba Éva dr., e-mail: eplu@mail.datanet.hu

2003. május 16–18.: A Házi Gyermekorvosok Országos Egyesülete „Kávészünet-5” Konferenciája, Balatonaliga, Információ: Kádár Ferenc dr., Tel.: 330-0900, Fax: 238-0388, e-mail: hgye@mail.datanet.hu

2003. május 20–23.: *XXXIII. Membrán-Transzport Konferencia, Sümeg, Információ: Maderspach Katalin dr., Erdei László dr., e-mail: eplu@mail.datanet.hu

2003. május 21–24.: IV. Magyar Osteológiai Kongresszus, Balatonfüred, Információ: Lakatos Péter dr., Forgács Sándor dr., Tel.: 467-3779, Fax: 220-9949, e-mail: forsa@matavnet.hu

2003. május 22–24.: A Magyar Kézsebész Társaság 10. Kongresszusa és Fialat Kézsebészek Fóruma, Székesfehérvár, Információ: Szarvas József dr., e-mail: eplu@mail.datanet.hu

2003. május 22–24.: A Gyermekneurológiai, Idegsebészeti, Gyermek- és Ifjúságpszichiátriai Társaság 27. Kongresszusa, Pécs, Információ: Hollódy Katalin dr., György Ilona dr., Vetro Ágnes dr., Tel.: 06-52-432-283, Fax: 06-52-414-992, e-mail: gyorgy@gyermek.dote.hu

2003. május 22–24.: Orrplasztikai Kurzus, Pécs, Információ: Hajas Tamás dr., Tel.: 06-72-507-363, Fax: 06-72-312-151, e-mail: hajas@ent.pote.hu

2003. május 23.: Kolposzkópia: Alapok és gyakorlati alkalmazás, Budapest, Információ: Bősze Péter dr., Tel./Fax: 275-2172, e-mail: bosze@axelero.hu

2003. május 24.: Borsodi Fogászati Szakmai Nap, Miskolc, Információ: Hegedűs Csaba dr., Skapinyecz Tibor dr., Tel.: 06-46-508-770, Fax: 06-46-508-771

2003. május 27–31.: VIII. Debreceni Nephrologiai Napok, Debrecen, Információ: Kakuk György dr., Kárpáti István dr., e-mail: eplu@mail.datanet.hu

2003. május 29.: Az Orvosi Rehabilitáció és Fizikális Medicina Magyarországi Társaság Fialatok Fóruma és a Mozgásszervi Szekció Tudományos Ülése, Győr, Információ: Vén Ildikó dr., Mátyás Géza dr., Tel.: 06-96-311-553

2003. május 29–31.: A Hevesy György Magyar Orvostudományi Nukleáris Társaság XIII. Kongresszusa, Pécs, Információ: Zámbo Katalin dr., Tel./Fax: 06-72-536-367, e-mail: katalin.zambo@aok.pote.hu

2003. május 29–31.: XXXVIII. Rozsnyai Mátyás Emlékverseny, Dobogókő, Információ: Magyar Gyógyszerészeti Társaság Pest Megyei Szervezete, e-mail: eplu@mail.datanet.hu

2003. május 30.: Hypertonia-Obesitás-Diabetes Szimpózium, Sopron, Információ: Farsang Csaba dr., e-mail: eplu@mail.datanet.hu

2003. május 30–31.: A Magyar Életbiztosítási és Orvostani Társaság Országos Konferenciája, Budapest, Információ: Zsivnovszki Magdolna, e-mail: eplu@mail.datanet.hu

2003. május 30–31.: X. „Orvosok a Közlekedésbiztonságért” Tudományos Konferencia, Békéscsaba, Információ: Vitaszek László dr., e-mail: eplu@mail.datanet.hu

2003. május 30–31.: Bőrgyógyászati laserterápia, Pécs, Információ: Farkas Beatrix dr., Tel.: 06-72-535-815, Fax: 06-72-535-811, e-mail: beatrix.farkas@aok.pte.hu

2003. május 30 – június 1.: A Magyar Viselkedéstanulmányi és Kognitív Terápiás Egyesület (VIKOTE) Kongresszusa, Balatonfüred, Információ: Simon Lajos dr., e-mail: eplu@mail.datanet.hu

* Kongresszusi híreinket a MOTESZ Kongresszusi Naptára, az É + L Kongresszus- és Kiállítás-szervező Kft. elektronikus hírlevele (eplu@mail-datantet.hu), valamint az Orvosi Hetilap Hírek rovata alapján állítottuk össze.

Alternatív medicina

Rövid időtartamú akupunktúrák kezelése nem eredményes a közepesen súlyos perzisztens asthma kezelésében. Shapira, M. Y. és mtsai (különlenyomat: Breuer, R. Institute of Pulmonology, Hadassah University Hospital, Kirat Hadassah, PO Box 2000, Jerusalem, Izrael): Chest, 2002, 121, 1396-1400.

A komplementer/alternatív orvoslás (CAM) egyre elterjedtebb. Ennek alkalmazását vagy a kezelőorvos javasolja a betegnek, vagy akár saját maga elvégzi a kezelést. Újabbán a Brit Orvostársaság engedélyezi az akupunktúra végzését, és az USA több egyetemén is tartanak akupunktúrák tanfolyamokat.

A tradicionális kínai orvoslás hívei azt állítják, hogy képesek az asthma (a.) tüneteit és lefolyását befolyásolni. Jelenleg úgy látszik, hogy a valódi akupunktúra (RA) azonnal képes az a.-s tüneteket javítani, de hatása nem tartós.

Mivel a CAM értékelése eddig kontrollált keresztezett vizsgálatban nem történt meg, a szerzők rövid, intenzív perszonalizált akupunktúrák kezelés hatását tanulmányozták 26, közepesen súlyos, perzisztáló a.-ban szenvedő, csak β_2 -receptor-agonista kezelésben részesülő betegnél, randomizált, keresztezett, vak, placebo-kontrollált vizsgálatban.

A vizsgálat során nem találtak szignifikáns változást a FEV₁- és PEF-értékekben a methacholine-provokáció során, illetve a betegnaplóban rögzített β_2 -receptor-agonista használatban. Nem kizárható, hogy a negatív tapasztalatok oka a kis betegszám és a viszonylag rövid időtartamú akupunktúrák kezelése. Az is lehetséges azonban, hogy az akupunktúrák kezelése hatásosabb súlyos, mint közepesen súlyos esetekben. Megállapítják, hogy jelenleg nincs olyan adat, amely bizonyítaná, vagy alátámasztaná a rövid, intenzív akupunktúrák kezelése hatását a.-ban.

Károlyi Alice dr.

Diabetológia

Csak éjszaka alkalmazott inzulinpumpa fiatal 1-es típusú diabeteses gyermekekben. Razeghi, S. és mtsai (Klink. mit Poliklin. f. Kinder und Jugendliche der Friedrich-Alexander Univ., Loschgestr. 15., D-91054 Erlangen, Németország): Pract. Diab. Int. 2002, 19, 258-260.

A normoglykaemiára való törekvés biztosítása 1-es típusú diabetesesekben leginkább az intenzív inzulinkezeléssel valósítható meg. Erre igen alkalmas a pumpával végrehajtott állandó inzulinbevitel. Sajnos ez a módszer egészen kicsi gyermekekben nem könnyen keresztülvihető, pedig adott esetben szükséges lenne.

Az erlangeni gyermekgyógyász szerzők 4 olyan (4-11 éves) diabeteses gyermek pumpa segítségével történt kezeléséről számolnak be, akikben a „dawn phenomenon“-t másként nem tudták megoldani. A gyermekek betegsége 1-9 éve állott fent, a kora reggeli hyperglykaemia miatt minden lehetőséget megpróbáltak – eredménytelenül. A szülőikkel megbeszélve folytattak végül is a Németországban (Sulzbach) előállított H-Tron V100/V40 inzulinpumpával való kezeléshez. Úgy határoztak, hogy a gyermekek csak éjjel, alvás közben kapják ezzel a módszerrel inzulinjukat, az esetleges hypoglykaemia felléptére külön felhívták a szülőket figyelmét.

Retrospektív módon elemezték a zömmel 2 és fél éves időszak kezelési eredményeit, s ezeket összehasonlították a pumpa használata előtti időszakkal. Technikai hiba, heveny anyagcsere-kisiklás nem fordult elő a kezelés során, sőt hypoglykaemia is csak minimálisan jelentkezett (0,063/ beteg/év). A szénhidrát-anyagcsere kontrollját a HbA_{1c} viselkedése jól mutatta, 2 év alatt a 7,2%-os érték 6,6%-ra állt be. Megkérdezték a szülőket is arról, hogy az éjjel alkalmazott pumpakezeléssel elégedettek voltak-e; 3 szülő rendelkező biztatóan nyilatkozott a kezelésnek erről a formájáról.

Iványi János dr.

Elégséges-e önmagában a digitális retinalis képalkotó módszer a diabeteses retinopathia szűrésére? Razvi, F. M., Illahi, W. és Ryder, R. E. J. (Dept. of Diab., City Hosp., Birmingham B18 7QH, Anglia): Pract. Diab. Int., 2002, 19, 240-244.

A diabeteses retinopathia az általános népesség vakságának egyik leggyakoribb oka, megelőzésére és visszaszorítására a St. Vincent Declaration a korai kezelésbe vételt írja elő. Felvetődik a kérdés, hogy a retinopathiás betegek szűrésére milyen módszer a legmegfelelőbb. Eddig zömmel ophthalmoscopy segítségével állapították meg a retinopathia meglétét vagy hiányát, újabbán azonban az elektronikus leképező rendszerek egyre inkább előtérbe kerülnek, s előnyük az, hogy a segítségükkel megkapott képek tárolhatók, később is felhasználhatók.

A birminghami szerzők, akik az egyik oktatókórház diabeteses részlegén dolgoznak, megvizsgálták 200 diabeteses beteg 400 szemén, hogy melyik módszer látszik megfelelőbbnek a diabeteses retinopathia korai felismerésére. Összehasonlított szemfenéki képek alapján foglaltak állást a 2 módszer (a hagyományos és az új) alkalmazhatósága mellett. Azokban a betegekben, akikben retinopathia jelei egyáltalán nem látszanak, a digitális leképezés egyedül is elégséges szűrésre. Vannak azonban olyan képek is, amelyeken lencsehomály zavarja a megítélést. Ezekben az esetekben a hagyományos ophthalmoszkópia az alkalmasabb módszer.

A szerzők bemutatnak olyan képeket is, amelyekben a digitális leképezéssel retinopathia nem látszik, viszont a hagyományos módszerrel a macula területén 2 kis microaneurysma már észrevehető. Félrevezethetőek lehetnek a digitális leképezéssel készült képen látható különböző műtermékek, melyek közül ophthalmoszkópiával csak a hialinos felrakódások látszanak.

Elemezve a 200 szemfenéki képet, 57%-ban elégségesnek tűnt a digitális leképezés (Elsősorban azokban az esetekben, amelyekben megtartott volt a látásélesség és lencsehomály

még nem fordult elő). A betegek 38%-ában viszont (és bennük észlelték a súlyosabb szemfenéki képet) az ophthalmoszkópia elvégzése hozzásegített a pontos diagnózishoz.

Úgy tűnik tehát, hogy a 2 módszer jól kiegészíti egymást, és az előrehaladottabb retinopathiában szenvedő betegek szemfenéki képének megítélésére együttesen alkalmasak.

Iványi János dr.

A diabeteses szövődmények prevalenciája egy déli londoni kórház körzetébe tartozó török diabetesesek között. Mehmet, S., Crook, M. A., Worsely, A. (Diab. Unit., Queen Mary's Hosp., Frogal Ave., Sidcup, Kent DA14 6LT, Anglia); Pract. Diab. Int., 2002, 19, 251-254.

Angliába az 1950–1960-as években mintegy 210 000 török vándorolt be, 70%-uk London körül él. London déli negyedében van a Lewisham egyetemi kórház, ez foglalkozik a török diabetesesek gondozásával és el látásával is. Itt 6463 diabeteses tartanak nyilván, közülük 77 török diabeteses (az összes diabetes 1,2%-a).

Ennek a 77 török diabetesesnek adatait elemezték részletesen a szerzők, mert tudott dolog, hogy a nagyszámú bevándorolt (sokszor más fajú populáció) kultúrája, életkörülményei, szokásai gyakran eltérnek a befogadó ország lakosaiétól, s nyilván ilyen különbségek megtalálhatók diabeteses terén is. Angliában a bevándorolt kisebbség diabetológiai problémáit, így a törökökét sem elemezték eddig még részletesen, ez a feldolgozás igyekszik magyarázatot találni arra, milyen különbségek vannak a török bevándorolt diabetesesek és a honi diabetesesek sajátosságai, elsősorban a szövődményeik között.

A 77 vizsgált törökök 96,1%-a 2-es típusú diabeteses volt, mindössze 3-nak volt 1-es típusú a megbetegedése. Nemek szerinti bontásban a nők diabetesét hamarabb diagnosztizálták, így a feldolgozás során diabetesük időtartama is hosszabb volt, mint a férfiaké. Mindkét nem tagjai egyformán elhízottak, ez a lipidértékek közül elsősorban a triglicerid emelkedettség szintjében nyilvánult meg. A felmérés időpontjában szénhidrát-anyagcseréjük (mindkét nemből) elfogadható volt, a HbA_{1c} átlagos értéke 7,8%. Az átlagos vérnyomásértékek megegyeznek az UKPDS tanulmány intenzív csoportjában mért értékekkel.

Kizárólagosan étrenddel 16,2%-ukat, inzulinnal 12,2%-ukat kezelték. Dominált a metforminnal, illetve en-

nek sulfonilureakkal való kombináltsága (a betegek közel 1/4-ében), a nők esetében a kombinált kezelés aránya még magasabb, 39,4%-os volt.

Az észlelt szövődmények tekintetében számos érdekes adat került felszínre. 28,4%-nak még nem volt semmiféle szövődménye, a microangiopathiák vonatkozásában (az összes beteg 1/4-ében) viszont már jelentős különbségek vannak a nők kárára. A retinopathia, a diabeteses neuropathia jóval nagyobb arányban fordul elő közöttük, mint férfiakban. Feltűnő, hogy a nephropathia előfordulási gyakorisága a másik kettőhöz képest lényegesen alacsonyabb. A macroangiopathia (cardio-cerebrovascularis előfordulás) tekintetében is a nők sokkal jelentősebb részvétele emelhető ki a férfiakhoz viszonyítva (35,7% vs. 19,6%). A perifériás vascularis megbetegedések (és lábfejkélek) esetében az összarány sokkal kisebb, itt a férfiak részvétele dominál (8,7% vs. 3,6%). Hypertonia előfordulására az összes betegre vonatkoztatva 36,5%-os, itt ismét a nők részvétele a domináló (42,9% vs. 32,6%). Hasonlóak az arányok a dyslipidaemiák tekintetében is (25%-os női arány vs. 15,2% férfi részvétel).

A meglehetősen magas arányban előforduló szövődmények magyarázatát az elemzők a törökök fizikai inaktivitásában, a férfiak nagyon jelentős arányú dohányzásában és a török nők túlsúlyában látják. Végső konklúzióként azt szögezik le a feldolgozók, hogy a török diabetesesek lipidértései sokkal agresszívebben kellene kezelni, s így talán a koszorúér-betegségek magas prevalenciája is csökkenthetővé válik.

Iványi János dr.

Dietetika

Megelőzés vitaminokkal és nyomelemekkel. Pfeiffer, A. F. H. és Einig, Ch. (Deutschen Institut für Ernährungsforschung, Bergholz-Rehrbrücke, A. Scheunert Alle 114, D-14558 Németsország); DMW, 2002, 127, 2251-2252.

E rövid összefoglaló dolgozat a vitaminok és nyomelemek eddigiekben már igazoltan tekinthető, betegséget megelőző hatásairól szól. Ámbár az egészséges emberekben és élettani helyzetben a szokásos táplálkozással fedezhető a mindennapi vitamin- és nyomelemszükségletet, igen sokféle olyan helyzet van az élet során, amelyek esetén az egészséges, ép szervezet is

fokozott ellátást igényel. Ilyen a fejlődő szervezet, a terhesség, a nők általában a menses következtében kialakuló anaemiahajlam miatt. De ide sorolhatjuk azokat az élettani változásokat is, amelyek a nemi hormonok csökkenetével kapcsolatban állnak elő, mint pl. a fokozott csontvesztés. Az élet későbbi szakaszában, amikor az arteriosclerosis következményei fenyegetnek, ugyancsak fontos szerep jut a betegség megelőzésében egyes vitaminok fokozott mértékű bevitelének.

Legtöbb esetben (terhesség megtartása, gerinchasadék megelőzése) a fokozott mértékű *folsavbevitel* jelenti a védelmet. Napi 400–800 µg a javasolt mennyiség, amelyet még a teherbe esés előtt kell kezdeni, és a terhesség folyamán (de legalább is az első három hónap alatt) folyamatosan szedni. A folsav a B₉ és B₁₂-vitamonnal együtt képes a homocisztein képződését a lakosság hyperhomocysteinaemiára hajlamos részében gátolni, ezzel a koszorúerekben kialakuló scleroticus szűkületet mérsékelni.

Az egészség fenntartásában fontos szerepe van a vasnak, amelynek hiánya nem csak anaemiában mutatkozik meg, de valamennyi sejtünk oxigénfelhasználó enzimrendszere is vasat tartalmaz. Ismeretes, hogy terhesség alatt a vashiány előfordulása gyakori. Nőkben a menstruáció miatt a vasfelvétel iránti igény mindig is fokozott. Ugyanez érvényes a gyerekekre, a vegetáriánusokra és az öregekre. A német ajánlás vasból, nők esetén napi 15 mg, férfiak esetén napi 10 mg. Az állati eredetű táplálékból ez könnyebben elérhető, a növényi táplálékok egyes anyagai nem engedik a vasat felszívódni (oxalát, fitinsav, tannin). Ugyanakkor a fokozott vasbevitel szabad gyökök fokozott keletkezéséhez vezethet, amelynek esetleges kihatásaként koszorúér-betegség és daganat is keletkezhet (tartósan 100 mg napi adag fölött).

A jódt igen fontos nyomelem, jól ismert, hogy hiánya pajzsmirigy-betegséget okoz. Németországban évente 90 000 pajzsmirigyműtét történik difúúz golyva miatt (alapja: jódihiány). A napi jódfelvétel 200 µg/nap a táplálkozástudományi előírás szerint. Ez azonban nem minden esetben érhető el a szokásos táplálkozással. Különösen veszélyeztetettek a terhesek és a szoptató anyák, akikben magasabb jódfelvételi igénnyel kell számolnunk (230–260 µg/nap). Ez általában csak táplálékkiegészítéssel érhető el. Ilyen kiegészítő a jódozott étkezési só és a tengeri halak fogyasztása. A jódfogyasztás csak kifejezett hyperthyreosis esetén okozhat bajt.

A kalcium és D-vitamin esetében a mai életfeltételek között általában a táplálékok mellett még külön pótlásra van szükség a legtöbb esetben. Gyerekek, idősek, postmenopausában lévő nők, csonttörésre hajlamos egyének kalcium- és D₃-vitamin-pótlásra szorulnak. A fejlődő szervezetben az egyébként napi mintegy 1 g kalciumszükséglet a kamaszkorban 1,3–1,5 g-ra nő; ugyancsak magasabb a terhések kalciumszükséglete. Az időskorban fellépő osteoporosis hajlam esetén kalciumbevitel 1,5 g-ra emelendő. A napi D₃-vitamin-bevitelt a téli hónapokban érdemes napi 400 E-gel kiegészíteni még akkor is, ha általában a margarinkban van némi hozzáadott D₃-vitamin.

Összefoglalva: érdemes figyelni a megfelelő jódbevitel mellett a folsav-, vas-, kalcium- és D₃-vitamin-kiegészítésre, mindezek mellett nem árt a B₆ és B₁₂-vitamin-ellátásra is gondot fordítani. Mindezek révén a magzati fejlődési zavarok mellett a coronariabetegség, a pajzsmirigybetegségek, a vashiány, az anaemia, a csonttörések kialakulása jelentős mértékben megelőzhető.

Jávor Tibor dr.

Gasztroenterológia

Gyulladásos bélbetegség. Podolsky, D. (Massachusetts General Hospital and Harvard Medical School, Boston, USA): N. Engl. J. Med., 2002, 347, 417-429.

Évtizedek óta, amióta a gyulladásos bélbetegségeket meghatározták a klinikai megjelenésük alapján – a kutatók számára a patofiziológiai folyamatok tisztázása kihívást jelent. A klinikai tapasztalatok alapján általánosan elfogadott, hogy a Crohn-betegség és a colitis ulcerosa különböző megbetegedések.

Az etiológiai és patofiziológiai kutatások alapján a genetikai tényezők jelentőségét feltételezik gyulladásos bélbetegségben (IBD), amit számos kutatási eredmény igazolt. Az elmúlt 15 évben a lehetséges gének széles variációit tanulmányozták. Crohn-betegségben a 16-os kromoszóma károsodását találták, míg colitis ulcerosában ezek nem érintettek. A colitis ulcerosa és a Crohn-betegség hátterében több közös gén is áll. A 16-os kromoszóma részletes térképét a közelmúltban elemezték ezzel kapcsolatban. Ez a gén egy citoplazmatikus fehérjét kódol, mely NOD₂ vagy CARD₁₅, a makrofágok által termelt

és a bakteriális lipopoliszacharidok felismerő helye. Lehetséges, hogy szabályozza a nukleáris faktor κ B aktivációját és a macrophagok apoptosist.

Az európai és észak-amerikai Crohn-betegek a betegség családi anamnézise nélkül NOD₂ variációval rendelkeznek. A NOD₂ homozygoták 20-szor nagyobb valószínűséggel lesznek Crohn-betegek – részleges ilealis megjelenéssel. A heterozygoták szintén emelkedettebb rizikót hordoznak Crohn-betegségre. A betegek 20%-a homozygota a NOD₂-re – az 5-ös kromoszómalocus, mely a citokinreceptorokat kódolja, a betegség korai megjelenésével is összefügg.

A genetikai praedispozíció a gyulladásos bélbetegség kialakulásában szerepet játszik, azonban a környezeti faktorok hatását ikrek vizsgálatával igazolták. Így a nem szteroid gyulladásgátlók, dohányzás modifikálja a fenotípust – védelmet nyújt colitis ulcerosában, míg a Crohn-betegség rizikóját növeli. A luminalis flóra talán a központi faktor IBD-ben. A colitis spontán kifejlődéséhez egerekben és patkányokban a luminalis flóra jelenléte szükséges. A colitis nem fejlődik ki mutáns láncok esetén sem, steril környezetben, viszont a szokványos bakteriológia esetén gyorsan kifejlődik. Az állatkísérletben észlelték az embereknél tapasztaltakkal egybevágóknak. Széles spektrumú antibiotikumok és probiotikumok a betegek bizonyos részében hasznosak. Ezek a tanulmányok kimutatták a felülethez tapadó baktériumok megnövekedett számát IBD-s betegekben.

A kezelés a pontos diagnózissal kezdődik, amihez a klinikum, a fizikális, endoszkópos, radiológiai és hisztológiai, valamint laboratóriumi vizsgálatok eredményei vezetnek. Ezek révén tudunk különbséget tenni colitis ulcerosa és Crohn-betegség között. 10%-ban a colont érintő IBD-ben indetermínált colitisről beszélhetünk, amikor a két betegségípust nem tudjuk egymástól elkülöníteni. Szerológiai markerek – beleértve a perinukleárisan festődő antineutrophil citoplazmatikus antitesteket – 70%-ban fordulnak elő colitis ulcerosában. Az anti- α Saccharomyces cerevisiae antitest 50, vagy nagyobb százalékban fordul elő Crohn-betegségben. Habár ezek a markerek segíthetnek a differenciáldiagnózisban, rutin meghatározásra nem javasoltak. Az IBD hosszú távú kezelése multidimenzióális, és függ a betegség típusától és elhelyezkedésétől. Az antiidiarhoeás szerek a tünetek megszüntetik, az elemi diéta szintén elsődleges a kezelésben, de a betegek hiányos malabsorptióból ered. A

kiegészítő táplálék főleg a növekedésben elmaradt gyermekekben fontos. Az 5-ASA alapú készítmények a közepes és enyhe aktivitású colitis ulcerosában és Crohn-betegségben alapvetők. Az 5-ASA a prosztaglandinok és leukotriének blokkolásával hat, gátolva a bakteriális peptid által indukált neutrophil kemotaxist és adozin által indukált szekréciót, befogva a reaktív oxigéngyököket, talán gátolva a nukleáris faktor κ B aktivációját. Az elmúlt 15 év alatt a többféle 5-ASA-készítmény lett elérhető.

A betegség lokalizációjától függően a distalis colon betegségében a suppositorium és enema forma alkalmazható. Az orális 5-ASA (mesalazine) konjugált, meggátolja a felszívódást a vékonybélben. Ezek a sulfasalazine, olsalazine (5-ASA-dimer) és az újonnan kifejlesztett balsalazine. Lokális alkalmazási forma egyedül vagy per os készítményekkel kombinálva bal oldali colonbetegségben javasolt. Az 5-ASA colitis ulcerosa fenntartó terápiájában hatékony, de kérdéses Crohn-betegségben. A kortikoszteroidok alkalmazása az 5-ASA alapú készítmények hatástalansága esetén indokolt. Lokális kortikoszteroidok (hydrocorticon enema vagy hab) az 5-ASA alapú készítmények alternatívájaként használhatók ulceratív proctitis vagy distalis ulceratív colitis esetén. A per os prednisona vagy prednisona a közepesen súlyos colitis ulcerosa vagy Crohn-betegség kezelésére használható súlyos esetekben. Intravénás alkalmazása fulmináns colitis ulcerosában 7–10 nap alatt eredményez javulást. A kortikoszteroidok gyakori és gyakran komoly mellékhatásokat okoznak, melyek korrelálnak a terápia idejével és a dózissal. Néhány mellékhatás részlegesen kezelhető (pl. korai Ca-adással, D-vitaminnal). Budesonide kontrollált ilealis felszabadulásával ezek néhány esetben kivédhetőek, vagy enema formájú készítményekkel, habár a budenosid hosszas adásával szisztémás mellékhatással számolni kell, holott a first pass mechanizmussal több mint 90%-a eliminálódik. Budesonide a glucocorticoid receptorokhoz 50–100-szor nagyobb affinitással kötődik, mint a prednisona. Alkalmazásuk limitált elsődlegesen distalis ilealis vagy a jobb colonnél betegségében, valamint kevésbé hatékony, mint a konvencionális kortikoszteroidok.

Immunszuppresszív és immunregulációs hatóanyagokat azon IBD-s betegekben alkalmaznak, akiknél a kortikoszteroid nem vált be, vagy nem folytatható. Ezen anyagok a betegek oportunist fertőződésének veszélyét növelik. Az azathioprine és

aktív metabolitja, a mercaptopurine a leginkább alkalmazott immunszuppresszív szer. Mellékhatások – a dózisfüggő csontvelő-szuppresszió, a fehérvérsejtszám – monitorozása szükséges a terápia megkezdésekor és 2–3 havonta. Az életet veszélyeztető csontvelő-károsodásért a tiopurine-S-metiltransferáz kulcsenzim felelős. Hozzávetőlegesen a betegek 0,1%-a homozigóta a funkcionálisan hibás allélt illetően, ami a toxikus metabolitok akkumulációjához vezet.

Methotheraxate a kortikoszteroidfüggő aktív Crohn-betegségben hatékony a remisszió fenntartásában. Heti injekció formájában 15 mg im. vagy 25 mg sc. javasolt. Hatásmechanizmusa bizonytalan.

Ciclosporin súlyos, kórházi kezelésre szoruló ulcerosus colitisben hatásos. Alkalmazását 7–10 napos nagy dózisú corticosteroid adása után kezdjük. Az azathioprin vagy mercaptopurin segíti a ciclosporin által indukált választ. Általában a ciclosporin Crohn-betegségben nem használatos, súlyos perianális, cutan fistuláktól eltekintve.

Az anti-TNF jelentős előrehaladást a Crohn-betegség terápiájában hozott. A TNF az aktivált macrophagok terméke, a szabályozó peptidok között jelentős szerepet játszik. Két jelentős tanulmány igazolja az infliximabterápia létjogosultságát Crohn-betegségben. A válasz gyors, általában két hét, a hatástartam néhány héttől fél évig terjed. A perianális vagy percutan fistulás betegek 3 infúziót kaptak 6 hét alatt. Egyéb gyulladáshatásos bélbetegségben is vizsgálták alkalmazhatóságát (pl. Behçet-szindróma). Colitis ulcerosában hatása bizonytalan.

Szilvás Ágnes dr.

Peptikus fekélybetegségek. Chan, F. K. L. és Leung, W. K. (Dept. of Medicine and Therapeutics, Prince of Wales Hospital, 30-32 Nyan Shing Street, Shatin, Hong Kong, Kína): Lancet, 2002, 360, 933-941.

A *Helicobacter pylori* (HP) fekélybetegségek patogenezisében játszott szerepének felfedezése óta eltelt húsz év alatt sokat változott a betegségcsoport megítélése. A fejlett országokban a fertőzöttség csökkenésével párhuzamosan csökken a betegség előfordulási aránya, azonban a szövődményes esetek száma a korábbihoz hasonló maradt. Míg a baktériummal kapcsolatos fekélyek aránya csökken, növekszik a nem szteroid gyulladásgátlók (NSAID) (és aszpirin) által okozott fekélyek aránya, és hasonlóan

növekedni kezdett az ún. nem HP és nem NSAID okozta fekélyek jelentősége is.

A nyombélfekély kialakulásában számos tényező játszik szerepet, a hagyományosan jól ismert fokozott savtermelés fontos tényezője az antrum-gastritis, amely számos kimutatott mechanizmuson keresztül fokozza a savtermelést. A duodenumot érő savhatás gastricus metaplasziát okoz, amely lehetőséget biztosít a duodenum HP-val történő kolonizációjára, és ily módon gyulladáshatásos reakció kialakulására és fekély képződésére. A nyombélfekély létrejöttében szerepet kap a duodenum csökkent bikarbonáttermelése, amelyről kimutatták, hogy normalizálódik a HP sikeres eradikációja után. Számos bakteriális virulencia faktor is szerepet kap a betegség kialakulásában (*cagA*, *vacA*, *Ba*, *BA*). A gyomorfekély olyan egyénekben alakul ki, akinél nem csak az antrumot, de a corpus területét is kolonizálja a HP, és ennek következményeként atrophia, intestinalis metaplasia fejlődik ki, végül gyomorrák is kialakulhat.

A HP-fertőzés kezelése protonpumpagátló (PPI) vagy ranitidin, bizmut-citrát és kétfajta antibiotikum (amoxicillin és clarithromycin vagy metronidazol) ún. hármas kombinációjának 7–14 napon át történő adagolásán alapul. A clarithromycinrezisztencia aránya növekszik, a metronidazolrezisztencia különösen a fejlődő országokban magas. A sikertelen eradikáció után négyes kombináció empirikus alkalmazása jön szóba. Ilyen esetekben a furazolidon- vagy rifabutintartalmú kombinációkkal is értek el sikereket. Nagy problémát jelent az NSAID okozta fekélyek számának növekedése, különösen az idősebb korosztályban sok a súlyos szövődménnyel járó eset.

Az NSAID-fekély kialakulásában a szer lokális hatásán kívül a prosztaglandinképződés gátlása és a neutrophil sejtes gyulladáshatásos reakció okozta károsodás is szerepet játszik. Ezen fekélyek megelőzésében a PPI-szerek és a sok mellékhatással bíró misoprostol a leghatásosabbak, kétszeres dózisú hisztamin₂-receptor-antagonisták az előbbieknél kevésbé hatékonyak, elsősorban a duodenalis ulcusok kialakulását képesek megelőzni. Másik lehetőség a hagyományos NSAID-kezelés helyett a ciklooxygenáz (COX)₂ enzimgátlók alkalmazása. Ezen szerek alkalmazásakor minimálissá válik a gastroduodenalis fekélyek kialakulási aránya, azonban, ha a beteg a COX₂-gátló mellett aszpirint is szed, a fekélyképződés kockázata is

mét jelentőssé válik, ami savcsökkentő kezeléssel mérsékelhető. Egy metaanalízis kimutatta, hogy a HP fertőzés és a NSAID fekélyképződést provokáló hatása összeadódik, és a két tényező együttes jelenléte esetén a fekélyek kialakulásának rizikója 3,5-szeres lesz. Érdekes megfigyelés, hogy a HP-eradikáció csak az NSAID szereket újonnan szedő betegeknél csökkenti a fekély kockázatát, a krónikus szedőknél nem. Az ún. nem NSAID és nem HP okozta fekélyek aránya növekedni látszik a fejlett országokban. A fekélybetegségek számának csökkenésével az utóbbi években a gastrooesophagealis refluxbetegség vált a leggyakoribb, savhatással összefüggő betegséggé.

Fábián György dr.

Hematológia

Imatinibterápia során kialakult tumorspecifikus rezisztencia mutans sejtek klonális szelekciójával. Müller, M. C., Hochhaus, L. T. (III. Medizinische Klinik, Fakultät für Klinische Medizin der Universität Heidelberg, Mannheim, Németország): Dtsch. Med. Wschr., 2002, 127, 2205-2207.

A malignus betegségek terápiájában valóban mérőföldkönek számít a szelektív tirozin-kináz-inhibitor (STI 571, Glivec), különösen a krónikus myeloid leukaemia (CML) esetében, Philadelphia-transzlokációval. Kiderült, hogy a malignus transzformáció patogenezisére irányuló terápia kifejezett remissziót vált ki kisfokú mellékhatásokkal. A gyors hematológiai és citogenetikai remisszió ellenére szekunder rezisztencia kialakulását figyelték meg, aminek oka csak részben ismert.

Különböző munkacsoportok a bcr-abl gén tartományban olyan mutációkat ismertek fel, melyek következtében egyes aminosavak felcserélése révén a gyógyszer csökkent kapcsolódási affinitása jött létre rezisztens sejtek klonális szelekciójával. A rezisztencia gyakran blastkrízis után keletkezik, és a recidíva szinte mindig fatális.

Egy 67 éves nőbeteg CML-ja 27 éve ismert, és 9 hónappal korábban elmaradt hematológiai és citogenetikai remisszió miatt került felvétellel, több éves interferon- α és hydroxyurea-terápia után, ezért a terápiát tirozin-kináz inhibitorral folytatták, és 8 hónap múlva hematológiai remissziót értek el.

A beteg fizikális statusa gyakorlatilag negatív, mája, lépje és nyirokcsomói nem tapinthatók. Kémiai paraméterei a következők: hgb: 108 g/l, thrombocytaszám: 686 000/μl, Fvszám: 26 700/μl. Kvalitatív vérképben éretlen alakok, LDH: 733 E/l, húgysav 8,1 mg/dl, szérumkreatinin 1,21 mg/dl.

A csontvelő sejtűs, myeloblast 8%, promyelocytá 25%. Citogenetikailag típusos Philadelphia-transzlokáció – 46, XX, t(9; 22)(q34; q11). Fluoreszcens *in situ* hibridizáció igazolta a bcr és abl gének kolonizációját. Polimeráz láncreakció szerint típusos b2a2-BCR-ABL-mRNS transzkripció (Kvóciens BCR-ABL/ABL 100%).

Az imatinib kötődési helyét kódoló génszakasz szekvenálása pontmutációt derített ki, ezért a 253. aminosav timidin helyére tirozin került. Az imatinibterápia előtti DNS-vizsgálatokkal viszont nem találtak bcr-abl gén eltérést. Imatinib kapcsolódásának elvesztését *in vitro* vizsgálat igazolta (átlagos imatinibgátló koncentráció vad típusú abl esetében 0,025 μM, a közölt esetben viszont 3,7 μM).

Hematológiai remisszió hiánya miatt az imatinib adagját napi 600 mg-ra emelték, és mivel reakció nem következett be, 40 mg cytarabinnal egészítették ki, de a leukocytosis nem változott. A bcr-abl pontmutáció miatt az imatinib további adását felfüggesztették, és napi 2 g hydroxyureával folytatták a kezelést, amit 50 mg mercaptopurinnal kombináltak. Ennek hatására a fvszám normalizálódott, éretlen myeloid sejteket nem lehetett észlelni és a mutáns bcr-abl gént tartalmazó sejtek aránya hat hónap alatt 100%-ról 0%-ra esett.

A bcr-abl-tirozin-kináz szelektív gátlása imatinibbel újabb ígéretes terápiás lehetőség CML-ben. A nagyfokú hematológiai és citogenetikai remisszió ellenére a betegek egy részében primer, vagy szekunder rezisztencia fejlődik ki. Bcr-abl pozitív sejtvonalak *in vitro* modelljei szerint különböző rezisztenciamechanizmusok következtében a gyógyszer effektusa megszűnik. Mivel az imatinib specifikusan kötődik a bcr-abl tirozin-kináz doménhoz, az is elképzelhető, hogy ennek a szakasznak a mutációja váltja ki a hatás csökkenését. Rezisztens sejtek klonális szelekcióját konformá-

ciováltozással az ATP-kapcsolódás lokuszán tényleg sikerült megfigyelni. Egy évvel ezelőtt azt is kiderítették, hogy az imatinibterápia szüneteltetése után az elmaradt szelektációs nyomás következtében újabb szenzitivitás következett be, amit az is alátámaszt, hogy konvencionális citosztatikumokkal a leukaemiás sejtklón csökkent.

Az ismertetett esettel kapcsolatban az alábbiakat kell kiemelni: 1. A CML ilyen hosszú lefolyása – 27 év – szokatlan. A krónikus szak terápiája hydroxyureával és IFN-val átlagosan öt év, a medián élettartam pedig 6–7 év. 2. Effektív hematológiai reakció ellenére nem sikerült citogenetikai remissziót elérni. 3. A CML akcelerációs fázisát leukaemiás sejtek klonális szelekciója váltja ki, melyekben az imatinib kapcsolódásának lokusza a BCR-ABL fehérjén kimutatható. 4. Imatinib szüneteltetése után hematológiai stabilizálás és a mutáns sejtklón visszafejlődése következett be.

A tumorspecifikus fehérjék szelektív gátlása valóban nagy lépés a malignus betegségek terápiájában. A folyamatos antibiotikus terápia alkalmával kialakuló bakteriális rezisztencia analógiájára ez a jelenség bcr-abl poz. leukaemiákban is megfigyelhető szelektív tirozin-kináz terápia alatt. A rezisztencia megszüntetésének lehetséges módjai: 1. Imatinib adagjának emelése. 2. Kis dózisu cytarabin kombinálása imatinibbel. 3. Az eddigi kezelés felfüggesztése és folytatása konvencionális citosztatikumokkal (hydroxyurea). Imatinib, valamint citosztatikumok, ill. IFN kombinációjával végzett terápia jelenlegi vizsgálatok tárgya.

Bán András dr.

Infektológia

Szívsebészeti beavatkozás után a szegycsont sebéken kialakult Aspergillus flavus okozta fertőzés diagnózisa és kezelése. Vandecasteele, S. J. és mtsai (Dept. of Intern. Med.-Infect. Dis., Univ. Hosp. of Leuven, Herestraat 49, 3000 Leuven, Belgium); Clin. Infect. Dis., 2002, 35, 887-890.

A belgiumi A. Z. Sint-Jan General Hospital (Brugge) 774 ágyas, másodlagos gondozást ellátó intézmény, amelyik közel 40 éve épült. Ebben a kórházban 1998. első 4 hónapjában előzetesen coronaria arteria bypass graft (CABG) műtéten átesett 9 betegen a szegycsont sebéből kiinduló infekciók halmozódását észlelték. Kiderült, hogy a szívsebészeti műtő levegőjéből és elektromos műszereiről kimutatható Aspergillus flavus volt a felelős a fertőzésért, a szokásos bakteriális vizsgálatok negatívnak bizonyultak.

A fertőzéses tünetek – eltérően a bakteriális eredetűekétől – alattomosan, lassabban fejlődtek ki, átlagosan a műtéttől számítva 14 nap múlva (5–147 nap). A tünetek is eléggé enyhék voltak (fáradtság, elesettség, mérsékelt fokú láz) 2 betegtől eltekintve, akik 119, illetve 55 nappal később a seb revíziója és ellátása, valamint a legmegfelelőbbnek tartott itraconazolkezelés ellenére fulminans mediastinitisben meghaltak. A betegek többsége egyéb megbetegedés miatt hajlamos volt a sebfertőzésre (elhízás, diabetes, idült obstructív tüdőmegbetegedés, a műtét előtti nagyobb adagú kortikoszteroidkezelés – 2 beteg –, valamint több arteria mamma internán végzett műtét).

Amint a sebfertőzés ténye nyilvánvalóvá vált és kiderült, hogy mindezekért gombafertőzés a felelős, azonnal kombinált terápiát kezdtek. Ez a megfelelő sebészi revízióból, illetve itraconazol adásából áll. Ennek oldatából a betegek naponta 2 × 200 mg-ot kaptak 2 hónapon át. Az említett 2 meghalt beteg kivételével 3 relapsus fordult elő a kezelés során, egyébként a betegek meggyógyultak. Az itraconazolkezelést a betegek többsége jól tűrte, mellékhatásaként hasmenést és hányingert, valamint a májműködési próbák átmeneti emelkedését említették.

Bár az Aspergillus-infekciók nem tartoznak a gyakori szívsebészeti műtétek utáni fertőzések közé, minden olyan esetben, amikor lassan kialakuló sebfertőzésről van szó és a bakteriális eredetre utaló vizsgálatok negatívak, gondolni kell gomba okozta fertőzésre, s ennek ellátását kombináltan sebészi és antifungális kezeléssel kell megoldani.

Iványi János dr.

Helyreigazítás

Az Orvosi Hetilap 2003. 144. évf. 8. szám 392. oldalán a folyóiratreferátumban alulról a 2. bekezdés 2. pontja tévesen: „magnöveli-e a hormonszérumszintet” jelent meg. A helyes szöveg: „2. a hormonpótló kezelés a menopausa után a CRP- és az IL-6-szérumszintet magnöveli-e.”

Referálónktól és olvasóinktól a hibáért szíves elnézést kérünk.

Szerkesztőség

HÍREK

Meghívó

A Szeged Megyei Jogú Város Önkormányzat Kórháza 2003. május 11–15. rendezi meg az AN-RE 2003. tudományos továbbképző napokat és a kórházi, diagnosztikai, gyógyszerészeti, rehabilitációs szakkiállítást.

Helyszín: Csongrád Megyei Pedagógiai és Közművelődési Szolgáltató Kht. 6726 Szeged, Közép fasor 1–3.

Program:

2003. május 11. (vasárnap)

Ünnepi előadások

16.20–16.50 *Prof. Dr. Kásler Miklós* (Országos Onkológiai Intézet, Budapest): Az onkológia jelenlegi helyzete

16.50–17.20 *Prof. Dr. Forster Tamás* (SZTE, Szeged): A kardiológia múltja-jelene-jövője

17.20–17.50 *Prof. Dr. Nemcsók János* (SZTE, Szeged és Miniszterelnöki Hivatal, Budapest): Az EU csatlakozás várható hatása a hazai tudományos életre

2003. május 12. (hétfő)

Egészséggpolitikai ankét

10.00–12.30 Referátumot tart: *Dr. Csehák Judit* (egészségügyi, szociális és családügyi miniszter) Fórum

12.30–14.00

Szünet, a kiállítás megtekintése

Urológiai képkapító diagnosztika – Területi radiológus továbbképzés

Üléseknök: *Dr. Náray György*

Prof. Dr. Palkó András

14.00–14.05 Megnyitó: *Dr. Náray György* (SZMJVÓ Kórháza, Szeged)

14.05–14.45 *Dr. Morvay Zita* (SZTE, Szeged): A vesebetegségek ultrahang-diagnosztikája

14.45–15.25 *Prof. Dr. Palkó András* (SZTE, Szeged): A CT és az MR szerepe a vesedaganatok diagnosztikájában

15.25–16.05 *Dr. Baranyai Tibor* (Városliget Kórház, Sopron): Kismencedei urológiai betegségek képkapító diagnosztikája

16.05–16.45 *Dr. Nagy Endre* (SZTE, Szeged): Az intervenció radiológia szerepe az urológiai betegségek terápiájában

16.45–17.00 *Prof. Dr. Palkó András* (SZTE, Szeged): Zárszó

2003. május 13. (kedd)

Kardiológia a gyakorlatban

Üléseknök: *Prof. Dr. Forster Tamás*

Dr. Gruber Noémi

9.30–9.40 *Prof. Dr. Forster Tamás* (SZTE, Szeged): Bevezető

9.40–10.00 *Dr. Varga Albert* (SZTE, Szeged): Echocardiographia a 3. évezredben

10.00–10.20 *Prof. Dr. Csanády Miklós* (SZTE, Szeged): Néhány szívbetegség genetikai aspektusa

10.20–11.00

Szünet, a kiállítás megtekintése

11.00–11.20 *Dr. Ungi Imre* (SZTE, Sze-

ged): Új eljárások a koszorúér angioplasztikában

11.20–11.40 *Dr. Borgács Gábor* (SZTE, Szeged): Módszerek fejlődése a szívsebészetben az utolsó évtizedben

11.40–12.00 *Dr. Ábrahám György* (SZTE, Szeged): A hipertensio és a diabetes mellitus kapcsolatának gyakorlati kérdései

12.00–12.30 Megbeszélés, záró

12.30–14.00

Szünet, a kiállítás megtekintése

2003. május 13. (kedd)

Aktuális pszichiátriai-addiktológiai problémák

Üléseknök: *Prof. Dr. Gaszner Péter*

Prof. Dr. Szilárd János

14.00–14.30 *Prof. Dr. Gaszner Péter*: (OPNI, Budapest): A pszichiátriai betegek komplex terápiája

14.30–15.00 *Dr. Temesváry Beáta* (SZMJVÓ Kórháza, Szeged): A pszichiátria a medicina és társadalom perifériáján

15.00–15.30

Szünet, a kiállítás megtekintése

15.30–17.30 Kerekasztal-megbeszélés

Moderátor: *Prof. Dr. Szilárd János*

Részvevők:

Prof. Dr. Gaszner Péter (OPNI, Budapest)

Prof. Dr. Huszár Ilona (SOTE, Budapest)

Dr. Temesváry Beáta (SZMJVÓ Kórháza, Szeged)

Dr. Demeter Ildikó (SZMJVÓ Kórháza, Szeged)

2003. május 14. (szerda)

Légúti gyulladáskorszerű diagnosztikája és terápiája

Üléseknök: *Prof. Dr. Gyurkovits Kálmán*

Dr. Boros István

10.00–10.25 *Prof. Dr. Gyurkovits Kálmán* (Tüdőkórház, Mosdós): Bevezető

10.25–10.45 *Dr. Barcs István* (Bio-Rad, Budapest): Légúti fertőzések mikrobiológiai diagnosztikája

10.45–11.05 *Dr. Boros István* (SZTE, Deszk): Diagnózis, differenciáldiagnosztika, szövődmények

11.05–11.25 *Dr. Megyeri Pál* (SZTE, Szeged): Otthon szerzett pneumóniák kezelése

11.25–11.45 *Dr. Kovács Gábor* (Szent László Kórház, Budapest): Pneumóniák kezelése, megválaszolatlan kérdések

11.45–12.00 Zárszó

2003. május 14. (szerda)

Laboratóriumvezetők I. országos találkozója

Üléseknök: *Prof. Dr. Falkay György*

Prof. Dr. Ferencz Antal

13.00–13.05 Üdvözlés:

Dr. Náray György (SZMJVÓ Kórház, Szeged)

Prof. Dr. Kovács L. Gábor (MLDT elnöke)

13.05–13.35 *Prof. Dr. Ferencz Antal* (OLI, Budapest): Laboratóriumi teljesítmények alakulása 2002-ben

13.35–13.50 *Dr. Schumann Béla* (Laborex-pert, Budapest): Immunkémiai vizsgálatok jelentősége a sürgősségi betegellátásban

13.50–14.10 *Aradi Péter* (Randox, Budapest): 5 éves a Randox Magyarországon. Jelen és jövő

14.10–14.25 *Papp Tibor* (Millipore, Budapest): Tiszta vízrendszerek alkalmazása laboratóriumi automatákhoz

14.25–14.40 Megbeszélés

14.40–15.00

Szünet, a kiállítás megtekintése

Oktatás, képzés, továbbképzés, érdekvédelem

Üléseknök: *Prof. Dr. Kovács L. Gábor*

15.00–18.30 Felkért előadók és hozzászólók:

Prof. Dr. Kellermayer Miklós (PTE, Pécs)

Prof. Dr. Muszbek László (DE, Debrecen)

Prof. Dr. Góth László (DE, Debrecen)

Prof. Dr. Dux László (SZTE, Szeged)

Prof. Dr. Falkay György (SZTE, Szeged)

Dr. Havass Zoltán (Erzsébet Kórház, Hódmezővásárhely)

2003. május 15. (csütörtök)

Új szervezeti formák a laboratórium-ban. Finanszírozás

Üléseknök: *Dr. Czikkely Róza*

Prof. Dr. Fodor Lajos

9.00–11.30 Felkért előadók:

Dr. Kern József (Diagon, Budapest)

Prof. Dr. Muszbek László (DE, Debrecen)

Dr. Pál Miklós (OEP, Budapest)

Dr. Faragó Ferenc (Szent János Kórház, Budapest)

11.30–12.00 Szünet

Üléseknök: *Prof. Dr. Muszbek László*

12.00–13.20 Ankét (Aktualitások, napi gondok és problémák a laboratóriumok életében)

13.20–13.30 Zárszó

A tudományos üléseken való részvételért továbbképzési kreditpontot adnak a szervezők orvosoknak, gyógyszerészeknek, klinikai szakpszichológusoknak és szakdolgozóknak.

Az AN-RE 2003. rendezvény tudományos programjain és a kiállításon szakemberek és érdeklődők egyaránt résztvehetnek, regisztrációs díj befizetése nélkül.

Minden érdeklődőt szeretettel várunk.

Meghívó

Az **Országos Reumatológiai és Fizioterápiás Intézet (ORFI)** és a **Budai Irgalmasrendi Kórház (BIK)** következő közös programját **2003. május 12-én (hétfőn) 14⁰⁰ órai** kezdettel tartja.

Helyszín: ORFI Lukács Klub

Program:

Dr. Dömötör András: Krónikus urtikária diagnosztikája, kezelése és gondozása

Dr. Nagy Erzsébet, *Dr. Lányi Éva*: Osteoporosis markerek klinikai alkalmazása
Megjelenésére feltétlenül számítunk.

Meghívó

A **Fővárosi Szent János Kórház Tudományos Bizottsága** tudományos előadást rendez **2003. május 15-én (csütörtökön) 14 órakor** a Kórház Auditoriumában „*Hátterületek a gastroenterológiában*” címmel.

Üléseknök: *Dr. Székely György*

Dr. Kazsuba Attila

A tudományos konferencia témái és résztvevői:

1. *Dr. Kazsuba Attila*: Gastrointesztinális tumorkok endoszkópos eltávolítása
2. *Dr. Szilvács Ágnes*, *Dr. Székely György*: Újabb lehetőségek az emésztőszervi 3-dimenziós ultrahang-diagnosztikában
3. *Dr. Vincze Éva*: PACAP – egy új polypeptid emésztőszervi hatásai
4. Esetbemutatók

Meghívó

Az **Uzsoki utcai Kórház Rehabilitációs Osztálya** következő tudományos ülését 2003. május 14-én (szerda) 14 órakor tartja a kórház új (C) épület földszinti előadóteremében.

Program:

Dr. Földvári Judit: Szemléletváltás a kar-

diológiai rehabilitáció területén – legújabb módszertani irányelvek. Ambuláns és fekvőbeteg-ellátási lehetőségek osztályunkon
Dr. Holló Katalin: A mozgásszervi rehabilitáció aktuális kérdései – esetismertetések
Dr. Szporni Annamária: Pajzsmirigybetegek gondozásának stratégiája
Dr. Mohai Lídia: Többszörösen rokkant

mozgásszervi beteg rehabilitációs lehetőségei osztályunkon – egy eset bemutatása kapcsán

Dr. Horváth Eszter: A rehabilitációt befolyásoló betegségek – különös tekintettel a szénhidrát-anyagcsere alakulására

Dr. Klein Katalin: Fizioterápiás lehetőségek bővülése osztályunkon

PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK

Az **ORFI** (1023 Budapest, Frankel Leó út 25–29.) újonnan létesített 5 ágyas *Intenzív Terápiás Osztályára* beosztott *aneszteziológiai és intenzív terápiás szakorvost* valamint *belyógyász szakorvost* keres, kiemelt bérezéssel. Felvilágosítást ad: *Málicsné* humánpolitikai főelőadó a 4388-326 telefonszámon.

Az **Országos Orvosszakértői Intézet** főigazgatója felvételt hirdet szakvizsgával rendelkező *orvosok* részére *miskolci telephelyre*, orvosszakértői munkára. Az állás *azonnal* betölthető. Kinevezés és illetmény a Kjt. szerint.

Érdeklődni lehet *Ocskó Györgyné* humánpolitikai főosztályvezetőnél a 462-64-40-es telefonszámon.

A **BM Központi Kórház és Intézményei** (1071 Budapest, Városligeti fasor 9-13.) *Izotóp Osztályára* *belyógyász szakorvost* keres.

A *munkakör betöltésének feltételei:*

- általános orvosdoktori diploma
- belyógyász szakorvosi szakképesítés
- magyar állampolgárság
- egészségi alkalmasság
- büntetlen előélet

A pályázathoz csatolandó:

- szakmai önéletrajz
 - diploma és szakorvosi szakképesítés, valamint egyéb képzettséget, ismeretet tanúsító okiratok másolata
 - OONY igazolvány (alapnyilvántartásba vételről igazolás) másolata
 - MOK tagság igazolása
 - működési nyilvántartásba vétel igazolása
 - három hónapnál nem régebbi erkölcsi bizonyítvány
- A pályázatokat *Dr. Bedros J. Róbert* főigazgató főorvoshoz 3 példányban kérjük benyújtani a közzétételtől számított 30 napon belül.

OH-QUIZ

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

Indoklások:

- CXXXIII/1. B. Az appendicitis az egyik példa azokra a betegségekre, amelyek megnyilvánulása idősekben eltér a fiatalokban észlelttől. Idős korban az appendicitis tüneteit más meglévő kórképek befolyásolhatják. De a demenálódó betegekben is lehetnek olyan fizikális eltérések, amelyek segíthetnek a diagnózis felállításában.
- CXXXIII/2. E. Az elsődleges adatbázis a kórelőzményből, a fizikális vizsgálatból, a problémalistából és a kivizsgálási tervből áll. A megerősítő adatok hiányában a definitív végső diagnózis nem tarthat ide.
- CXXXIII/3. D. Az alkohol által okozott akut betegség ellátása szempontjából a családi anamnézis kevésbé jelentős. (A hosszú távú tervezéssel kapcsolatban azonban már fontos lesz a családban esetleg előforduló alkoholizálás, ill. a beteg számára a megfelelő támogató háttér).
- CXXXIII/4. A. Kárt okozhat, ha a fiatal, kevésbé gyakorlott orvos idő előtt jut végső konklúzióra a kórismét illetően. Ezzel befejezi a további diagnosztikai törekvéseket, nem lesz körültekintő a differenciáldiagnosztika, elmaradhat a betegség laboratóriumi megerősítése.

- CXXXIII/5. D. A fiatal férfit pancreatitis gyanújával vizsgálják, ekkor a hasi aorta vizsgálata nem látszik döntő fontosságúnak, mivel kicsi a valószínűsége, hogy a hasi panasz hátterében az aorta betegsége állhatna.
- CXXXIII/6. C. Az anamnézis és a fizikális lelet alapján még nincs bizonyítva a pancreatitis. (Ez lehet majd a konklúzió, de még nem része a problémalistának).
- CXXXIII/7. D. Az adott esetben az akut betegről történő referálás során a családi anamnézis kiemelése nem tekinthető fontosnak.
- CXXXIII/8. E. Az akut pancreatitis súlyosságát a felsoroltak közül nem a vizeletamilázérték fogja jelezni, hanem a többi mutató.
- CXXXIII/9. C. A beteg első érintésére a bemutatkozáskor történő kézfogás a legmegfelelőbb alkalom.
- CXXXIII/10. B. Diagnosztikus tervet kell készíteni, és ennek alapján törekedni a kórisme felállítására, pl. az appendicitis kizárására.

CXXXIV. sorozat

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

- CXXXIV/1. 70 éves lázas férfi vizsgálatakor az arteria temporalis superficialis pulzációja nem tapintható, a bal art. dorsalis pedis pulzációja sem észlelhető. Mi lehet a magyarázat?
A. atherosclerosis által okozott érelzáródásokról van szó
B. egyszerű időskori elváltozások
C. a betegnek óriássejtes arteritis temporalisa van
D. gyakorlatlan a vizsgáló
E. az arteria temporalis superficialis anatómiai variatioja a pulzus lokalizációjában
- CXXXIV/2. Újonnan felvett szívinfartusos beteg problémalistájának összeállításakor a legfontosabb információ az előző betegségekből
A. hysterectomia 1976
B. diabetes mellitus
C. ulcus duodeni 1984
D. jobboldali combnyaktörés 1988
E. pneumonia 1994
- CXXXIV/3. Ha egyszerre öt beteg érkezik az ügyeletes ambulanciára, de időhiány miatt közülük csak négy beteg részletes mentális statusának vizsgálatára van mód, ez leginkább még melyik beteg esetén hagyható el?
A. 80 éves férfi, aki teljesen egészségesnek mondja magát
B. 45 éves nő, évek óta schizoperniában szenved
C. 30 éves HIV pozitív férfi
D. 17 éves lány, akinek újabban drasztikusan csökkent az iskolai teljesítő képessége
E. 40 éves maratoni futó, akinek az utóbbi időben csökkent a teljesítménye
- CXXXIV/4. 23 éves gravida, ismert diabeteses beteg hirtelen éles, bal oldali mellkasi fájdalomra és légszomjra ébredt. A problémalistára a kórelőzmény alapján ráírandó, *KIVÉVE*:
A. diabetes mellitus
B. mellkasi fájdalom
C. tüdőembolia
D. terhesség
E. légszomj
- CXXXIV/5. AIDS szövődményei miatt haldokló beteg vizsgálatakor melyik esetben kell az orvosnak eldobható gumi-kesztyűt viselnie?
A. a has tapintásakor
B. a fizikális vizsgálat minden lépésénél
C. ha phlebotomiát végez
D. egyik esetben sem
- CXXXIV/6. 40 éves üzemigazgató időszakos orvosi szűrővizsgálata alkalmával melyik szérumparámétert kell mindig kontrollálni?
A. hemoglobin
B. szérumkoleszterin
C. TSH
D. szérumnátrium
E. éhgyomri vércukor
- CXXXIV/7–10. Az alábbi klinikai szituációk esetén melyik a választandó első vizsgálat?
A. EKG
B. mellkas röntgenvizsgálat
C. teljes vérkép
E. egyik sem
- CXXXIV/7. 33 éves ügyvéd 3 napja köhög, lázas, jobb oldali mellkasi fájdalma van.
- CXXXIV/8. 62 éves férfinak több mint 2 órája szorító, nyomó retrosternalis fájdalma van
- CXXXIV/9. 72 éves nő betegnek testszerte petechiái jelentkeztek
- CXXXIV/10. 40 éves nő 3 órája észlel palpitiót, pulzusa 124/min.

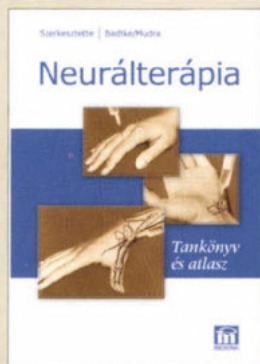
A megfjtések beküldési határideje: 2003. május 15.

A megfjtések 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 ajánlata



Neurálterápia Tankönyv és atlasz

Szerkesztette: G. Badtke, I. Mudra

Fordította: Hegyi Gabriella

Az orvosok neurálterápia iránti érdeklődése az utóbbi évtizedekben megnőtt, nem utolsósorban azért, mert a funkcionális szemlélet térhódítása, célszerű alkalmazása a medicinában bizonyos jelenségek új alapokon nyugvó magyarázatát tette lehetővé. A hagyományos kezelés mellett a reflexterápiás és természetes gyógymódokat maguk a betegek is egyre inkább ésszerű alternatívának tartják. Lehetőségei – mint minden más orvosi gyakorlatéi – csak akkor használhatók ki teljesen, ha a vele járó terápiás tevékenység elméletileg és gyakorlatilag egyaránt jól megalapozott.

A szerzők az orvostudomány különböző szakterületein évek óta aktív és sikeres neurálterapeuták. Könyvük biztosítja a módszert most megismerőknek a fájdalomterápia szempontjából nélkülözhetetlen ismereteket tevékenységük megkezdéséhez, egyszersmind lehetővé teszi a neurálterápiában már jártas kollégák ismereteinek elmélyítését. A szöveg megértését számos illusztráció segíti.

Az alternatív gyógymódok iránt érdeklődőknek, a módszert tanuló, illetve már alkalmazó orvosoknak egyaránt ajánljuk a könyvet.

Formátum: 168 × 238 mm Terjedelem: 200 oldal Bolti ár: 3800 Ft

Lencz László A hagyományos kínai orvoslás

A nem konvencionális orvoslás izgalmas, átfogó rendszere a 4000 éves múltra visszatekintő hagyományos kínai orvoslás. Ez a hiánypótló munka összefoglaló, rendszerező módon dolgozza fel a kínai orvoslás teljes körét, amely – a legismertebb akupunktúra mellett – a diétetikát, a mozgásterápiát és a fitoterápiát is magába foglalja. A téma tudományos áttekintése mellett a könyv értékét növelik a lebilincselően megírt, idézetekkel gazdagított történeti áttekintés és a szerző személyes gondolatai.

Ajánlott a nem konvencionális orvoslásban jártas, vagy azt éppen most elsajátítani kívánó szakembereknek, a hagyományos kínai orvoslás vizsgára készülőknek, a téma iránt érdeklődő orvosoknak és orvostanhallgatóknak, valamint bátran ajándékozható – közhírosító stílusa miatt – a laikus olvasónak is.

Formátum: 168 × 238 mm Terjedelem: 380 oldal Bolti ár: 4900 Ft



MEDICINA KÖNYVKIADÓ RT.

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

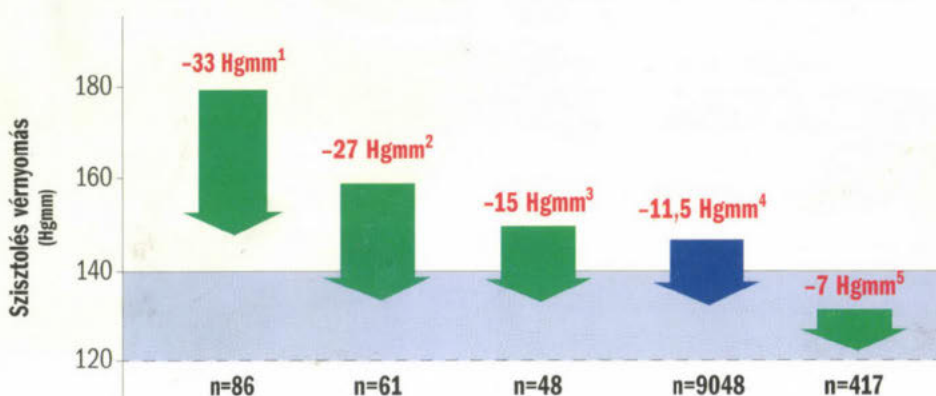
E-mail: medkiad@axelero.hu Honlap: www/medicina-kiado.hu

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



Minden milliméter számít...

NORVASC - a kiindulási értékkel arányosan csökkenti a vérnyomást



NORVASC-kal

- a nagy rizikójú hipertóniás betegek többsége eléri a célvérnyomást⁴
- kevesebb stroke fordul elő⁴
- kevesebb új diabetes⁴
- kevesebb K-anyagcserezavar keletkezik⁴

Rövidített alkalmazási előírás

Hatóanyag: 5 mg, illetve 10 mg amlodipinum tablettáknént.
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.
Mellékhatások: Fejfájás, ödéma, fáradékonyság, aluszékonyság, hányinger, hasi fájdalom, kipirulás, palpitatio és szédülés. Ezenkívül a bélműködés megváltozása, arthralgia, asthenia, dyspnoe, dyspepsia, gingiva hyperplasia, gynecomastia, impotencia, gyakoribb vizelés, hangulati változások, nyelgia, viszketes, kiütések, látászavar és ritkán erythema multiforme fordult elő, igen ritkán - leginkább cholestasiással összefüggő - sárgaságot és májenzim-emelkedést jelentettek.
Gyógyszorkölcsönhatások: Ez idáig nem ismeretesek.

Figyelmeztetés: Terhesség és szoptatás ideje alatt csak az előny/kockázat gondos mérlegelésével adható, mivel biztonságos alkalmazhatósága nem bizonyított. Időseknek, vesetegeknek és szívlegtelenségben szenvedőknek a szokásos adagok adhatók. Máj- és vesebetegségek esetén fokozott körültekintéssel kell adni. Az amlodipin nem dializálható.

Megjegyzés: Ft. 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/H/35



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

ORVOSI HETILAP

A l a p í t v á n y 1 8 5 7 - b e n

144. évfolyam, 18. szám

2003. május 4.

Supplementum 1.

A hypertonia kezelésének új lehetőségei



A MARKUSOVSKY LAJOS ALAPÍTVÁNY
TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA



EZÉRT VAN A MICARDIS®. EGYENLETES VÉRNYOMÁSCSÖKKENTÉS, A NAP MINDEN ÓRÁJÁBAN.

A hypertóniás betegeknél a cardiovascularis történések gyakoriságának csúcspontja egybeesik a reggeli vérnyomás-emelkedéssel.



- **MICARDIS®**: Erős, 24 órás védelem, beleértve az adagolási időszak utolsó 4-6 óráját is, amikor a betegek fokozott veszélynek vannak kitéve.
- **MICARDIS®**: A telmisartan felezési ideje 24 óra, a leghosszabb az angiotenzin-II-receptor-blokkolók között.
- **MICARDIS®**: Placebóhoz hasonló tolerálhatóság, alacsony a kezelést a mellékhatások miatt abbahagyók aránya.

MICARDIS®
TELMISARTAN

JÓ REGGELT! MICARDIS®.





**EGY HYPERTONIÁS BETEG SZÁMÁRA
A REGGELI ÓRÁK
A LEGVESZÉLYESEBBEK.**



ORVOSI HETILAP

144. évfolyam 18. szám (Suppl. 1) – 2003. május 4.



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 Géznáné dr., Incze Ferenc dr., Lengyel Gabriella dr., Pár Alajos dr., Szállási Árpád dr.,
Tolnay Edina dr. és Vértés 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. Ferenczi 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.
Levélcíme: 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 18000,- Ft, fél évre 10000,- Ft,
negyedévre 6000,- Ft.
Egyes szám ára 560,- Ft.

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



A hypertonia kezelésének új lehetőségei

| | | | |
|---|-----|---|-----|
| Bevezetés Sonkodi Sándor dr. | 891 | Introduction Sonkodi, S. | 891 |
| Terápiás lehetőségek a renin-angiotenzin rendszer aktivitásának gátlására Ábrahám György dr., Légrády Péter dr. | 892 | The inhibition of the renin-angiotensin- aldosterone system and its therapeutical consequences Ábrahám, Gy., Légrády, P. | 892 |
| A diurnális vérnyomáskontroll jelentősége a hypertonia optimális kezelésében Alföldi Sándor dr. | 895 | Diurnal blood pressure control in the optimal treatment of hypertension Alföldi, S. | 895 |
| A renin-angiotenzin rendszer gátlása a célszervkárosodások megelőzésében: a „renalis continuum” Tislér András dr. | 898 | Inhibition of the renin-angiotensin system to prevent organ damage: the „renal continuum” Tislér, A. | 898 |
| Az angiotenzinreceptor-blokkolók hatása a cardiovascularis eseményekre – evidenciák most és a jövőben Karlócai Kristóf dr. | 901 | Effects of angiotensin receptor blockers on the cardiovascular endpoints based on decent and future evidences Karlócai, K. | 901 |

Bevezetés

A hypertonia a 19. és 20. század fordulóján vált az indirekt vérnyomás mérési módszerek kidolgozásával könnyen vizsgálhatóvá és a 20. század vizsgálataiban alapján nemcsak könnyen diagnosztizálható, de elméletileg jól is kezelhető (4). A hypertonia ma is világszerte vezető oka a cardiovascularis morbiditásnak és mortalitásnak (3). Bizonyított, hogy a vérnyomás csökkentésével meg lehet előzni a magasvérnyomás okozta következményes cardiovascularis elváltozásokat, vagy a már kialakult célszerv károsodások progresszióját fékezni lehet (2).

Mivel világszerte a jól kezelt hypertoniások aránya kicsi (1), a cél az, és ez különösen vonatkozik hazánkra, hogy igyekezzünk a magasvérnyomásos betegeket mielőbb felismerni, minél több beteget a vonatkozó irányelvek szerint jól kezelni.

A Boehringer Ingelheim által szervezett Hypertonia Mesterkurzuson elhangzott előadások a hypertonia diagnózis felállításának és a kezelés módszereinek legújabb eredményeit mutatják be.

Alföldi Sándor dr. összefoglalójában az ambuláns vérnyomás monitorozás fontos szerepére hívja fel a figyelmet a hypertonia korrekt diagnózisának felállítása és a vérnyomás optimális therapiás beállítása kapcsán.

A 20. század kutatásai mutattak rá a renin-angiotenzin rendszer patogenetikai kulcsszerepére a hypertoniában, illetve bizonyos cardiovascularis betegségekben. Ezen adatok alapján felvethető volt, hogy a renin-angiotenzin rendszert blokkoló szerek kedvező hatásúak lehetnek a hypertonia, az ischaemiás szívbetegségek, valamint a szívelégtelenség kezelésében.

Ábrahám György és Légrády Péter doktorok írásukban összefoglalják azokat a lehetőségeket, amelyekkel a renin-angiotenzin rendszer aktivitását gátolni lehet. Kiemelik azokat a lehetőségeket, amelyekhez ma már gyógyszerek állnak rendelkezésre és amelyek jól használhatóak a klinikai gyakorlatban. Az angiotenzin convertáló enzim (ACE) gátlók és az angiotenzin-II-receptor-blokkolók (ARB) jelenlegi ismereteink szerint a leghatásosabb cardiovascularis szervprotektív szerek.

Karlócai Kristóf dr. közleményében az ARB-k cardiovascularis szervprotektív hatásával foglalkozik. Ennek kapcsán szó esik a világon a jelenleg folyó legnagyobb multicentrikus vizsgálatról, az ONTARGET-ről, amelyben a telmisartan vérnyomáscsökkentő és cardiovascularis szervprotektív hatását több mint 100 000 betegév adatai alapján hasonlítják össze az ACE-gátló ramiprillel.

Tislér András dr. a dolgozatában a renin-angiotenzin rendszert blokkoló szerek renoprotektív hatását mutatja be evidenciákon alapuló vizsgálatok tükrében.

A Boehringer Ingelheim eredeti és önálló kezdeményezése, a Hypertonia Mesterkurzus a klinikai gyakorlatot célozva hozzájárulhat a hypertonia rizikó hatásának csökkentéséhez.

IRODALOM: 1. Berlowitz és mtsai: N. Eng. J. Med., 1998, 339, 1957-1963. – 2. Collins, R. és mtsai: Lancet, 1999, 335, 827-838. – 3. Murray, C. J., Lopez, A. D.: Science, 1996, 274, 740-743. – 4. Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. JAMA, 1967, 212, 1028-1034.

Sonkodi Sándor dr.

Terápiás lehetőségek a renin-angiotenzin rendszer aktivitásának gátlására

Abrahám György dr. és Légrády Péter dr.

Szegedi Tudományegyetem Szent-Györgyi Albert Orvos- és Gyógyszerésztudományi Centrum, Általános Orvostudományi Kar, I. Belgyógyászati Klinika, Szeged (igazgató: Lonovics János dr.)

A renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer (RAAS) kóros aktivitásának gátlása a cardiovascularis terápia kulcskérdése. Nagyon érzékeny ősi mechanizmusról van szó, mely érzékenyen reagál a szervezetet érő behatásokra. A rendszert négy ponton lehet gátolni; a terápiás gyakorlatban elsősorban az angiotenzinkonvertáló enzim gátló (ACEI) és az angiotenzinreceptor-blokkoló (ARB) szerek használatosak. Más – egyébként hasznos – gyógyszerek kóros aktivitásfokozódást is okozhatnak. A RAAS gátlása a cardiovascularis morbiditás és mortalitás szignifikáns csökkenését eredményezi, és speciális, más terápiás megoldásoktól nem remélhető kedvező hatásokat vált ki.

Kulcsszavak: renin, angiotenzin II, ACEI, ARB

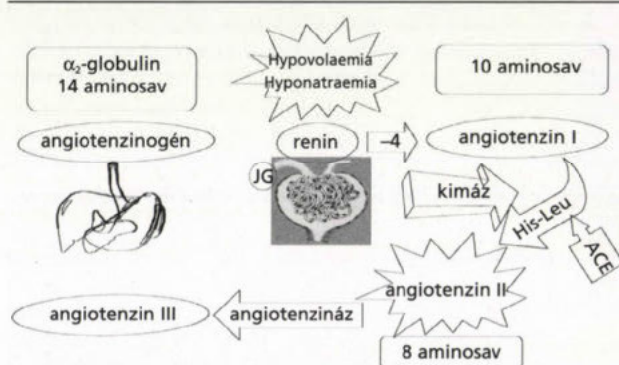
The inhibition of the renin-angiotensin-aldosterone system and its therapeutical consequences. The dysfunction of the renin-angiotensin-aldosterone system and its inhibition is a powerful therapeutic tool in the treatment of cardiovascular diseases. This system is a very ancient and sensitive mechanism, which reacts very much to the impacts from the environment. The system can be inhibited through four different ways; in the practice ACE inhibitors and ARBs are used mostly. Other – also beneficial – drugs might cause the over stimulation of the system. The inhibition of the RAAS system have significant impact on reduction in cardiovascular morbidity and mortality and have been shown convincingly additional benefits comparing to other treatments.

Key words: renin, angiotensin II, ACEI, ARB

A szervezet homeostasisában meghatározó fontosságú a keringési rendszer integritása. Ennek megőrzésében alapvető jelentőségű renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer (RAAS), mely már a törzsfajlás legősibb speciesében is kimutatható. A RAAS fokozott aktivitása minden cardiovascularis kórállapotban kimutatható. A rendszer központi tényezője, az angiotenzin II (ANG II) számos mechanizmussal részt vesz a célszervek károsításában, a remodellingben, az endotheldyszfunkció fokozásában vagy a nephrosclerosis létrejöttében. Aktivitásának kóros fokozódása a szív-érrendszeri morbiditás és mortalitás szignifikáns fokozódását okozza, ezért a RAAS gátlásától joggal remélhető a cardiovascularis rendszer védelme. Külön fejezetet érdemelne az antialdoszteron terápia hatásának elemzése, mely potenssen egészíti ki az ACEI kezelést (6), de ez szorosabb értelemben nem sorolható a renin-ANG II tengely gátlásába, így a továbbiakban a RAS-sal kapcsolatos lehetőségeket tárgyaljuk.

Az ANG II képződésének sematikus folyamatát az 1. ábra mutatja (17).

A májban termelődő egyik α_2 -globulin képezi a renin enzim szubsztrátját. A renin termelését, illetve kibocsátását leginkább a glomerulus afferens arteriolájában uralkodó nyomás és a macula densa Na-koncentrációja befolyásolja. A lokális nyomás csökkenése, illetve a Na-koncentráció mérséklődése ará-



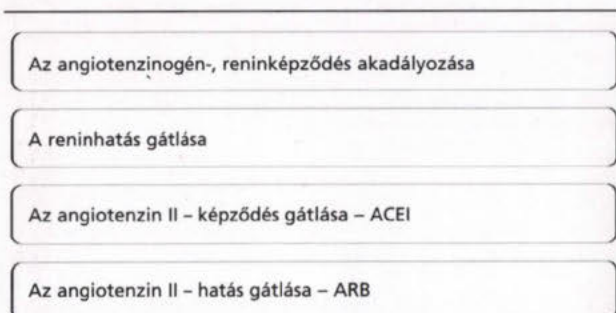
1. ábra: A renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer (RAAS)

nyos mértékű reninfelszabadulást okoz. Minden olyan gyógyszer, amely a szervezet folyadékháztartását vagy nátriumtartalmát befolyásolja, egyúttal hatással lesz a plazma renin aktivitásra (PRA), és így az ANG II szintézisre is (pl. diuretikumok, szteroid-hormonok). A renin aszpartil-proteáz enzimként hatva 4 aminosavat hasít le az angiotenzinogénből és így keletkezik a 10 aminosavból álló angiotenzin I. Az ANG I főként egy dipeptidil-carboxi-peptidáz enzimnek, az ún. angiotenzinkonvertáló enzimnek (ACE) a szubsztrátja, mely a végállású két aminosav, a hisztidil-leucin lehasításával létrehozza a rendszer legaktívabb, központi jelentőségű octapeptid termékét, az ANG II-t. Az ANG II képződésének alternatív útjai is lehetségesek, például a kimáz, katepszin vagy a tripszin által is. A RAS aktivitása nem csak a vesében, de más szövetekben, szervekben is kimutatható, így ilyen módon is képződhet ANG II (4, 15, 18).

Rövidítések: ACEI = ACE-gátló; ANG I = angiotenzin I; ANG II = angiotenzin II; ARB = angiotenzin II-receptor-blokkoló; PRA = plazma renin aktivitás; RAAS = renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer; RAS = renin-angiotenzin rendszer

Az ANG II lebontását végző enzimeket összefoglaló néven angiotenzináznak nevezzük; az aktivitásuk által keletkező angiotenzin III-nak nincs érdemi cardiovascularis hatása.

A RAS aktivitását (elvileg) négy ponton lehet(ne) akadályozni, amint azt a 2. ábra mutatja.



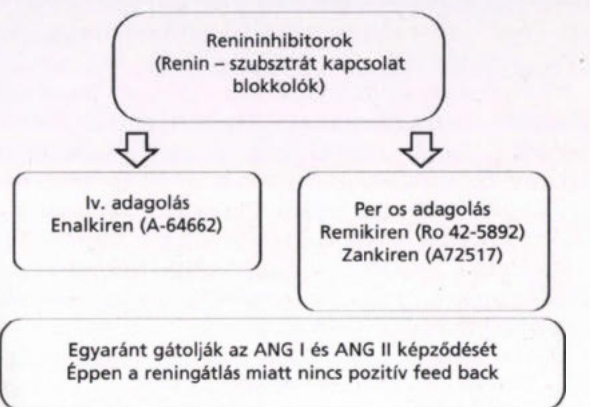
2. ábra: RAAS-gátlás (elvi) lehetőségei

1. Az angiotenzinogén- vagy a reninképződés akadályozása. Olyan nem toxikus szer, mely a májban, illetve a szövetekben az angiotenzinogén szintézisét akadályozná, jelenleg nem áll rendelkezésre. A jövő útja génebézési megoldás vagy transzkripciómoduláló szerek alkalmazása (7) lehet. A renin enzim szintézisének akadályozását hasonló módon kell megítélnünk.

A termelődött renin a vesetestecskék JG apparátusának granulumában (macula densa) raktározódik, és elsődlegesen β_1 -receptorokon ható sympathicus mediáció által szabadul fel. Minden olyan gyógyszer, mely β_1 -receptor-blokkoló aktivitást fejt ki, csökkenti a RAS aktivitást is (1). A sympathicus aktivitást mérséklő szerek (pl. reserpin, guanetidin) is hasonló hatásúak csak úgy, mint a centrális α_2 -agonista készítmények (pl. guanfacin, alfa-methyl dopa, clonidin) is, melyek a perifériás renin-felszabadulást akadályozzák. Ilyen mechanizmussal hatnak az imidazolinreceptor-agonista szerek, így a rilmenidin és a moxonidin is, mert az I-receptorok ingerlése szignifikáns perifériás sympathicus aktivitás csökkentést eredményez. Az urapidil a szerotonin $5-HT_{1A}$ receptorait aktiválja, így fejt ki sympathicus aktivitást redukáló hatást. A perifériás α_1 -receptor-blokkolók (pl. prazosin, doxazosin, terazosin) is kedvező hatásúak (20).

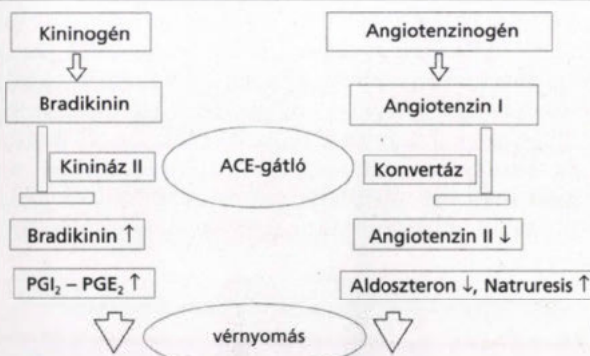
2. A RAS gátlásának további lehetősége a renin enzim és szubsztrátja, az angiotenzinogén közötti kötődés megakadályozása, azaz reninblokkoló szerek alkalmazása (3. ábra).

Alkalmazásuk még napjainkban is kísérletes fázisban van. A családot az ún. „kirenek” alkotják, melyek első képviselői dipeptidok voltak, így az adagolás csak iv. volt lehetséges. Legtöbb tapasztalat az enalkirenről (A-64662) gyűlt össze. Per os adható a remikiren (Ro 42-5892) és a zankiren (A72517), de az, hogy e szerek az ACEI-k és ARB-k térhódítását követően alkalmasak lesznek-e klinikai felhasználásra és majd többet nyújtanak-e, még a jövő kérdése (19).



Lin and Frishman, 1996

3. ábra: Renin befolyásolása



4. ábra: Az ACE-gátlók hatásmechanizmusának vázlata

3. A RAS aktivitásának gátlásában az első igazi terápiás áttörést az ACE-gátlók megjelenése jelentette. Az angiotenzinkonvertáló enzim gátlása elsődlegesen az ANG I-ANG II átalakulást akadályozza meg (4. ábra).

Az első per os is hatásos ACEI szer kifejlesztése Ondetti nevéhez fűződik. Az ACE-gátlók három fő kémiai osztályát aszerint különböztetjük meg, hogy milyen ligand révén kapcsolódnak az ACE aktív cinkcentrumához (9). Eszerint elkülönítünk sulfhydryl-, carboxyl- és phosphoryl csoportos ACE-gátlókat (5). Az ACE bénítása által csökkenti a képződő ANG II mennyiségét. A blokádnál a bradikinin lebontása is csökken, melynek kedvező additív vasodilatator hatása van, de ez felelős lehet a mellékhatásokért (pl. köhögés, angioneuroticus oedema) (10). Az ACE-gátlók hatásai eredőjeként a vérnyomás csökkentésén túl hatékony célszervvédelmet is biztosítanak. A klinikai gyakorlatban a leginkább „kézzel fogható” hatás, a vérnyomáscsökkenés ACE-gátló adását követően a betegek legalább 70%-ában bekövetkezik, és a PRA-tól csak kevésbé függ, jelezve a szöveti rendszer fontosságát (16). Az ACE-gátlók szöveti eloszlásukban, eliminációjukban egyedi különbségeket mutatnak, mégis alapvető hatásai hasonlóak.

Új lehetőséget jelentenek a RAS aktivitás gátlásának a vazopeptidáz inhibitorok. Ezek egyidejűleg képesek gátolni a ACE-t és a neutrális endopeptidázt (NEP),

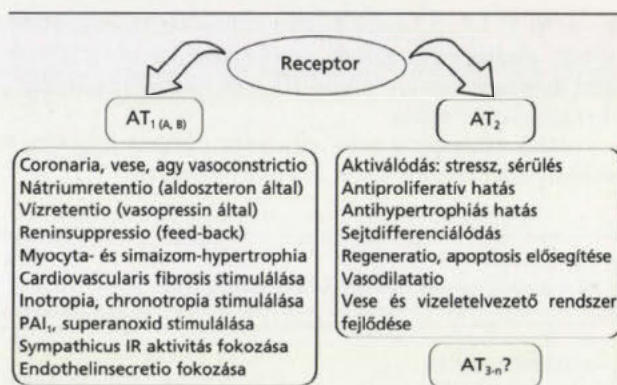
mely fiziológiásan több natrureticus peptid lebontását végzi (2). Legismertebb közülük az omapatrilát (14), a fasidotrilát és a sampatrilát (8, 13). Az ACEI - NEP terápiás kombináció nagy előnye, hogy mind alacsony, normális – az essentialis hypertoniások zöme ide tartozik –, mind pedig magas PRA esetén hatékony, és fokozott natruresist is kivált anélkül, hogy érdemben aktiválná a reninfelszabadulást, amint ezt pl. a vízajtók teszik (21). Hátrányuk, hogy a ACEI terápiához képest szignifikánsan megnövekedő bradikininszint miatt magasabb az angioneurotikus oedema előfordulása (11).

4. Az ANG II hatásainak „precíziós” kiiktatása az AT₁-receptor-blokkolók révén lehetséges. Az első ilyen jellegű szer a saralasin volt, mely az ANG II peptidanalógja. Szelektíven elfoglalva az AT-receptort, az ANG II-t kompetitív módon leszorítja róla (3). A saralast csak vénásan lehetett alkalmazni, hatása nagyon rövid volt, és hirtelen elhagyása esetén súlyos rebound hatást váltott ki, kritikus vérnyomás-emelkedéssel. Kezdeti agonista hatással is rendelkezett, így bevezetéskor súlyos vérnyomás-emelkedést okozhatott. A ma használatos ARB-k ilyen kedvezőtlen mellékhatásokkal már nem rendelkeznek. Az ARB szerek farmakológiai sajátosságait tekintve ugyan nem egyformák, de meghatározó paraméterek a gyógyszer-család jellegzetességeit hordozzák (1. táblázat).

1. táblázat: Az ARB-k néhány jellemző tulajdonsága

| | Biológiai hasznosulás (%) | Elimináció (máj/vese) | Felezési idő (óra) | Dózis (mg/nap) |
|-------------|---------------------------|-----------------------|--------------------|----------------|
| Candesartan | 15 | 40 / 60 | 5-9 | 4-16 |
| Eprosartan | 13 | 90 / 10 | 5-9 | 600-1200 |
| Irbesartan | 70 | 80 / 20 | 11-15 | 150-300 |
| Losartan | 30 | 65 / 35 | 6-9 | 50-100 |
| Telmisartan | 50 | 98 / 2 | 24 | 40-80 |
| Valsartan | 25 | 70 / 30 | 6-9 | 80-120 |

Biológiai hasznosulása az irbesartannak és a telmisartannak a legjobb; utóbbi 24 órás felezési idővel is rendelkezik, mely lehetővé teszi a – csoportra is jellemző – napi egyszeri adagolást. Beszűkült vese-funkció esetén különösen fontos, hogy milyen mértékű a máj általi hatóanyag-elimináció. Ez például a candesartan esetén 40%-os, míg a telmisartan csaknem teljes mértékben a májban metabolizálódik. Antihypertensív hatékonyságukat tekintve az ARB-k hasonlóak az ACE-gátlókkal elérhető vérnyomás-csökkentéshez (12). Az életkor vagy a nem az ARB hatásosságát nem befolyásolja. Az ARB-k egyik legnagyobb erénye, hogy nincs érdemi symptomatikus vagy metabolikus mellékhatásuk, azaz a mellékhatásprofil és -incidencia nem különbözik a placebo kontrolltól. Az ARB-k kedvező hatásukat főként az által fejtik ki, hogy az AT_{1(A, B)}-receptor blokkolása megakadályozza az ANG II hatásainak kifejlődését. Ugyanakkor a megnövekedett ANG II-koncentráció fokozottan aktiválhatja az AT₂-receptorokat, melyeknek – jelen tudásunk szerint – kedvező folyamatok indukcióját tulajdonítjuk. Ezeket részletesebben az 5. ábra mutatja.



5. ábra: Az AT₁- és AT₂-receptorok által mediált hatások

Arra a jövő tapasztalatai adhatnak választ, hogy a további AT_{3n}-receptorok aktivitásfokozódásának van-e klinikai jelentősége?

Összefoglalásként elmondhatjuk, hogy a RAS gátlásában a napi terápiás gyakorlat számára a lehetőségek három pontra fókuszálhatók, úgymint a reninfelszabadulás csökkentése, az ACE-gátlás és az AT₁-receptor-blokkolás. Mindegyiknek megvan a maga előnye és potenciális hátránya (2. táblázat).

2. táblázat: A RAS-gátlás lehetőségei és nehézségei

| Hatóanyag | Mechanizmus | Nehézségek |
|-------------------------------------|---------------------------|--|
| Béta-receptor-blokkolók | reninrelease ↓ | perifériás catecholamin ↓ alacsony PRA esetén – tapasztalat |
| I-agonisták | reninrelease ↓ | nincs hosszabb távú tapasztalat |
| Renininhibitorok | szubsztrátgátlás | dipeptid, parenteralis, nincs spec. előny, drága |
| Saralasin | ANG II competitio | parenteralis, kutatás kezdeti agonista hatás |
| ACE-gátlók | konvertáló enzim bénítás | alternatív utak szabadok mellékhatások – kreat., K |
| AT ₁ -receptor-blokkolók | ANG II-receptor-blokkolás | nincs hosszabb távú tapasztalat; bradikinin? |

A tényeken alapuló cardiovascularis terápiában azonban a RAS gátlásának nincs reális alternatívája. A rendszer eredményes blokkolása a cardiovascularis morbiditás és mortalitás szignifikáns csökkentését eredményezi.

IRODALOM: 1. Buhler, H. R., Laragh, J. H., Baer, L. és mtsai: Propranolol inhibition of renin secretion. A specific approach to diagnosis and treatment of renin-dependent hypertensive diseases. *N. Eng. J. Med.*, 1972, 187, 1209. – 2. Burnett, J. R.: Vasopeptidase inhibition: a new concept in blood pressure management. *J. Hypertens.*, 1999, 17 (Suppl 1), S37-43. – 3. Case, D. B., Wallace, J. M., Keim, H. J.: Usefulness and imitator of saralasin, a partial competitive antagonist of angiotensin II for evaluating the renin and sodium factors in hypertensive patients. *Am. J. Med.*, 1976, 60, 824-836. – 4. Dzau, V. J., Re, R.: Tissue angiotensin system in cardiovascular medicine. A paradigm shift. *Circulation.*, 1994, 89, 493-498. – 5. Kaplan, N. M.: Clinical hypertension. Seventh edition, 1998, Williams & Wilkins. – 6. Kulbertus, H.: The RALES study (randomized aldactone evaluation study). *Rev. Med. Liege.*, 1999, 54, 770-772. – 7. Kurtz, T. W., Gardner, D. G.: Transcription-modulating drugs. *Hypertension.*, 1998, 32, 380-386. Pachori, A.

S., Heuntelman, M. J., Francis, S. C. és mtsai: The future of hypertension therapy. *Hypertension*, 2001, 37, 357-364. – 8. Laurent, S., Boutouyrie, P., Azizi, M. és mtsai: Antihypertensive effect of fasidotril, a dual inhibitor of neprilysin and angiotensin-converting enzyme, in rats and humans. *Hypertension*, 2000, 35, 1148-1153. – 9. Leonetti, G., Cuspidi, C.: Choosing the right ACE inhibitor. A guide to selection. *Drugs*, 1995, 49:516-531. – 10. Linz, W., Wiemer, G., Gohlke, P.: Contribution of kinins to the cardiovascular actions of angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Pharmacol.*, 1995, Rev. 47, 24-44. – 11. Messerli, F. H., Nussberger, J.: Vasopeptidase inhibition and angio-oedema. *Lancet*, 2000, 356, 608-609. – 12. Nagy A.: Angiotensin II antagonisták a hypertonia kezelésében: különbségek a hatékonyságban? Tényeken Alapuló Orvoslás, 2000, 2, 71-76. – 13. Norton, G. R., Woodiwiss, A. J., Hartford, C. és mtsai: Sustained antihypertensive actions of a dual angiotensin-converting enzyme neutral endopeptidase inhibitor, sampatrilat, in black hypertensive subjects. *Am. J. Hypertens.*, 1999, 12, 563-571. – 14. 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.

Lancet, 2000, 356, 615-620. – 15. Serneri, G. G. N., Boddì, M., Coppo, M.: Evidence for the existence of a functional cardiac renin-angiotensin system in humans. *Circulation*, 1996, 94, 1886-1893. – 16. Serneri, G., G., N., Boddì, M., Coppo, M.: Evidence for the existence of a functional cardiac renin-angiotensin system in humans. *Circulation*, 1996, 94, 1886-1893. – 17. Sonkodi S.: A prorenin-renin, az angiotensin I-II, valamint I-IV és egyéb fregmen-seinek enzimatisz átalakulása. *Hypertonia és Nephrologia*, 1998, 6, 281-285. – 18. Urata, H., Nishimura, H., Ganten, D.: Chymase-dependent angiotensin II forming system in humans. *Am. J. Hypertens.*, 1996, 9, 277-284. – 19. van Paassen, P., de Zeeuw, D., Navis, G. és mtsai: Renal and systemic effects of continued treatment with renin inhibitor remikiren in hypertensive patients with normal and impaired renal function. *Nephrol Dial Transplant*, 2000, 15, 637-643. – 20. van Zwieten: Different types of centrally acting antihypertensive drugs. *Eur. Heart J.*, 1992, 13, 18-21. – 21. Walters, M., Reid, J.: Vasopeptidase inhibition: Cardiovascular therapy for the new millennium? *J. Human. Hypertens.*, 2000, 14, 537-539.

(Ábrahám György dr., Szeged, Korányi fasor 10. 6720)

A diurnális vérnyomáskontroll jelentősége a hypertonia optimális kezelésében

Alföldi Sándor dr.

Fővárosi Szent Imre Kórház, I. Belosztály (osztályvezető főorvos: Farsang Csaba dr.)

Az ambuláns vérnyomás-monitorozás (ABPM) 24 órás vérnyomásátlagai szorosabb összefüggést mutatnak a hypertoniás célszervkárosodásokkal és cardiovascularis eseményekkel, mint a konvencionális vérnyomásmérés. Az éjszakai és nappali vérnyomásátlag, valamint a rövid távú vérnyomás-variabilitás egyaránt korrelál ezekkel az intermedier és kemény cardiovascularis végpontokkal, és ezeket egyaránt csökkenteni kell az antihypertensív kezelés során. A vérnyomás-variabilitás jelentősen fokozódhat a kora reggeli órákban és bizonyos, nem teljesen 24 órás hatású vérnyomáscsökkentő gyógyszerek hatására. A telmisartan például, egyéb angiotenzin II-receptor-blokkolóktól eltérően konzisztens és sima, több mint 24 órás hatást mutat, amely kiterjed a kritikus kora reggeli időszakra is.

Kulcsszavak: ABPM, vérnyomás-variabilitás, reggeli vérnyomás-emelkedés, angiotenzin II-receptor-blokkolók

Diurnal blood pressure control in the optimal treatment of hypertension. Mean 24-hour blood pressure values of ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) are more closely related with target organ damage and cardiovascular events in hypertension, than clinic measurements. Both daytime and nighttime blood pressure and short-term blood pressure variability associated with these intermediate and hard cardiovascular outcomes should be controlled with antihypertensive treatment. A large increase in blood pressure variability may also occur in the early morning and with some antihypertensive drugs, without a consistent and smooth, more than 24-hour effect. For example, unlike some other angiotensin receptor blockers, telmisartan provides consistent blood pressure reduction for 24-hour, including the critical early morning period.

Key words: ABPM, blood pressure variability, morning blood pressure surge, angiotensin receptor blockers

Ma már egyértelműen bizonyított, hogy az ambuláns monitorozással nyert vérnyomásátlagok jobban korrelálnak a hypertoniás célszervkárosodások előfordulásával, így a balkamra-hypertrophia (5, 19), a carotis intima/media arány (12), a hypertoniás microalbuminuria, valamint a lacunaris ischaemiás

Rövidítések: ABPM = ambuláns vérnyomás-monitorozás; HOPE = Heart Outcomes Prevention Evaluation Study; ONTARGET = Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Study; SystEur = Systolic Hypertension in Europe Trial

cerebrális CT- és MRI-eltérések valószínűségével (3, 7), mint a konvencionális vérnyomásmérés adatai.

A célszervkárosodások (balkamra-hypertrophia) gyógyszeres kezelés hatására történő regressziója is szorosabb kapcsolatot mutatott az ABPM-mel, mint a klinikai értékekkel (14). Mindezek hátterében a hypertoniások kifejezett, esetenként extrém vérnyomás-ingadozása áll, amelyet az is illusztrál, hogy a 24 órás monitorozás során nemritkán az éjszakai systolés vérnyomásérték alacsonyabb, mint a nappali diastolés érték.

Az éjszakai vérnyomássüllyedés jelentősége

Noha a vérnyomás egészséges egyénekben megfigyelt cirkadián ritmusának megfelelő éjszakai süllyedés (dip) általában megtartott a hypertoniás betegekben is, a nocturnális vérnyomás magasabb marad, mint a normotenzívekben. A hypertoniás célszervkárosodások és cardiovascularis események szempontjából mind a nappali, mind az éjszakai vérnyomás prediktív. Bizonyos vizsgálatok azt találták, hogy az éjszakai vérnyomásesés elmaradása (nondipping) együtt jár a cardiovascularis események gyakoribb előfordulásával. (24). Az éjszakai/nappali vérnyomás aránya a cardiovascularis események erősebb rizikófaktorának bizonyult a SystEur vizsgálat ABPM alvizsgálata szerint, mint a 24 órás átlag, vagy a konvencionális vérnyomásmérés értékei (23). Ugyanakkor a nondipping jelenségét nem találták kellően reprodukálhatónak (14, 15), és a célszervkárosodások terápia hatására történő regressziója is a 24 órás vérnyomásátlaggal és nem az éjszakai-nappali különbség arányával (diurnális index) korrelált (14). Ennek okai között az éjszakai és nappali periódus definíciójának esetlegessége, valamint több rosszul ellenőrizhető tényező, így a nappali időszak aktivitása, vagy az éjszakai alvás ABPM általi megzavarása állhat. Mindenesetre arra egyértelmű bizonyíték van, hogy az antihypertensív kezelés céljai között az éjszakai hypertonia megfelelő kontrolljának is szerepelnie kell.

A vérnyomás variabilitása

Az ABPM segítségével a rövid távú vérnyomás-variabilitás, azaz az egymást követő félóránkénti nappali vérnyomásértékek standard deviációja is megbecsülhető. Hypertoniások vérnyomás-variabilitása fokozottabb, mint a normotenzíveké (6), és ez összefügg a célszervkárosodások (carotis intima-media falvastagság, balkamra-hypertrophia) súlyosságával a hosszú távú követéses prospektív vizsgálatok szerint (21). Prospektív vizsgálatok mind invazív, mind nem invazív vérnyomásmérési (ABPM) módszerrel (így a 3000 hypertoniás betegben végzett Cornell study) arra utalnak, hogy a rövid távú vérnyomás-variabilitás a cardiovascularis kóreseemények független és érzékenyebb előrejelzője volt, mint az átlagvérnyomás (22). Az eredmények szerint a hirtelen vérnyomáskiugrások az akut ischaemiás myocardialis történéseknek és a stroke-nak is komoly kockázati tényezői közé tartoznak az átlagvérnyomástól függetlenül.

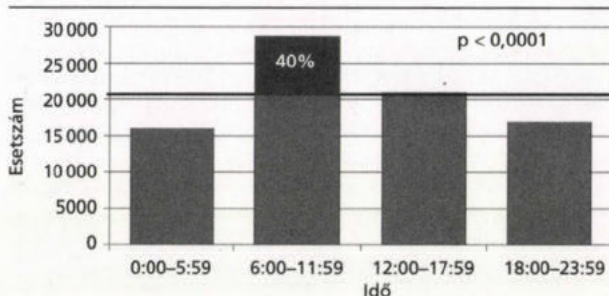
Az intermittáló (általában 15–30 percenkénti méréseken alapuló) ABPM során azonban átlagosan mindössze a szívütések 1 ezreléke során uralkodó vérnyomást vizsgáljuk. A viszonylag ritka és egyetlen mintavételi technika jelentősen alábecsülheti a vérnyomás-variabilitást a folyamatos (beat to beat) vérnyomás-monitorozáshoz képest (20).

A legutolsó évtizedben jelentek meg és mára elfogadott módszerré vált az ujjpletizmográfias volume-clamp technikán alapuló megbízható, nem invazív, folyamatos vérnyomás-monitorozási módszer (8) és ennek eszközei: a laboratóriumi körülmények között működő, helyhez kötött Finapres (USA) és az ambuláns mérést lehetővé tevő, portábilis Portapres (Hollandia) monitorok. A nem invazív, folyamatos, ujjpletizmográfias ambuláns vérnyomás-monitorozás nemcsak a rövid távú vérnyomás-variabilitás megbízható megítélésére alkalmas, de a spektrálanalízis révén következtetéseket vonhatunk le a vegetatív idegrendszer aktivitásáról és a baroreflex érzékenységének változásai is kimutathatók. Ezáltal új perspektívát nyújt hypertoniában a cardiovascularis rendszer megváltozott dinamikájának megítélésére, a cardiovascularis kockázat új markereinek becslésére, valamint a klinikai farmakológiai gyakorlat számára (1).

A reggeli vérnyomás-emelkedés jelentősége

Az ABPM méréseiből számítható reggeli vérnyomás-emelkedés ugyancsak fontos előrejelzője a cardiovascularis eseményeknek. Hypertoniásokban az ébredés körüli órákban mind a systolés, mind a diastolés vérnyomás jelentősen (általában több mint 10 Hgmm-rel) emelkedik (16). A vérnyomás reggeli gyors növekedése és az akut myocardialis infarctusok keletkezésének ugyanekkor szaporodása között szoros kapcsolatot találtak, reggel 6h és dél között az incidencia átlagosan kétszeresére nő (1. ábra) (17).

Ezenkívül a hirtelen halál (1,5-szörös) és a stroke (csaknem 3-szoros) fellépése is gyakoribb a reggeli órákban (2, 4, 17). A renin-angiotenzin rendszer fo-



1. ábra: A myocardiuminfarctus fellépésének cirkadián ritmusa 31 vizsgálat adatai alapján

kozott aktivitása, a fokozott sympatheticus tónus (noradrenalináramlás) és a vérlemezkeaggregabilitás a vérnyomás-emelkedés mellett fontos szerepet játszik ezen események kialakulásában (17). Egy legújabb publikált prospektív vizsgálat szerint időskorú japán hypertoniások között a stroke (mind a néma agyi infarctus, mind a klinikailag is jelentkező akut stroke) előfordulása szignifikánsan gyakoribb volt az inadekvátan kezelt, ezáltal fokozott reggeli vérnyomás-emelkedést mutató csoportban (9).

Az antihypertensív kezelés céljai

A vizsgálatok azt mutatják, hogy az optimális kontroll érdekében kívánatos a vérnyomást egyenletesen és 24 órán át csökkenteni, fenntartva, illetve helyreállítva a normális cirkadián ritmitást és megfelelően csökkentve a nocturnalis vérnyomást is. Emellett fontos, hogy ne fokozzuk, sőt lehetőleg csökkentjük a vérnyomás-variabilitást és maximalizáljuk a beteg terápiás együttműködését. A nagy kontrollált klinikai vizsgálatok ABPM alvizsgálatai igazolták, hogy 24 órás, egyenletes és megfelelő vérnyomáskontroll tartósan is elérhető (12).

A másik célt, azaz a vérnyomás variabilitásának csökkentését is kívánatos elérni. A 24 óránál rövidebb hatású, vagy a vérnyomást egyenetlenül csökkentő készítmények egyenesen fokozhatják a nemkívánatos vérnyomás-variabilitást (kis maradék csúcshatás arányú, vagy simasági indexű szerek), a szokásos reggeli gyógyszerzedés esetén 24 órával a bevétel követő minimális gyógyszerhatás esetén védtelenül hagyva a beteget a gyors vérnyomás-emelkedés kritikus időszakában. A több mint 24 órás hatástartam különösen előnyös a beteg terápiás együttműködésének nem ritka hullámzása idején (késői bevétel, dóziskihagyás).

Az angiotenzin II-receptor-blokkolók mind a reggeli gyors vérnyomás-emelkedés, mind az atherosclerosis kialakulásának és progressziójának alapvető mechanizmusát, a renin-angiotenzin rendszert blokkolják és rendkívül előnyös mellékhatásspektrumuk (placebóhoz hasonló tolerabilitás) miatt a betegek terápiás compliance-e szempontjából is kedvezőek.

Közülük a lassan metabolizálódó telmisartan terminális felezési ideje és hatástartama a leghosszabb, maradék/csúcshatás indexe a legnagyobb (1. táblázat) (25), ezáltal egyéb angiotenzin II-receptor-blokkolóktól eltérően a kritikus reggeli vérnyomás-emelkedés idején is hatékony (10, 11, 18), és előnyös lehet a cardiovascularis események kivédésében fokozott rizikójú betegekben. Ezt a hipotézist vizsgálja az ONTARGET tanulmány, amely az eddigi legnagyobb hosszú távú cardiovascularis prevenció és terápiás vizsgálat, amely kifejezetten fokozott kockázatú 23 400 betegben 5,5 éves követéssel azt tanulmányozza, hogy a telmisartan vagy a HOPE-tanulmányban bizonyítottan preventív és protektív hatású ACE-gátló ramipril, vagy a két kezelés kombinációja a hatékonyabb az atheroscleroticus cardiovascularis események prevenciójára.

1. táblázat: AT₁-receptor-blokkolók maradék/csúcshatás indexe

| | SBP (%) | DBP (%) |
|------------------------|---------|---------|
| Telmisartan | 84 | 87 |
| Losartan | 65 | 65 |
| Valsarta | 65 | 62 |
| Candesartan/irbesartan | 66 | 74 |

IRODALOM: 1. Alföldi S., Finta P. E.: Folyamatos (beat to beat) ambuláns vérnyomásmonitorozás hypertóniában: az első ambuláns ujjpletysmographiás vérnyomásmonitor, a Portapres bemutatása. In Farsang Cs. (szerk.) A hypertonia kézikönyve, 2003, 205-211. old. – 2. Cohen, M. C., Rothla, K. M., Lavery, C. E. *mtsai*: Meta-analysis of the morning excess of acute myocardial infarction and sudden cardiac death. *Am. Heart. J.*, 1997, 79, 1512-1515. – 3. Devereux, R., Pickering, T. G.: Relationship between ambulatory and exercise blood pressure and cardiac structure. *Am. Heart. J.*, 1988, 116, 1124-33. – 4. Elliott, W. J.: Circadian variation in the timing of stroke onset: a meta-analysis. *Stroke*, 1989, 992-996. – 5. Fagard, R. H., Staessen, J. A., Thijs, L.: Relationship between left ventricular mass and in clinic and ambulatory pressure in response to antihypertensive therapy. *J. Hypertension.*, 1997, 15, 1493-1502. – 6. Frattola, A. *mtsai*: Prognostic value of 24-hour blood pressure variability. *J. Hypertension*, 1993, 11, 1133-1137. – 7. Giacconi, S. *mtsai*: Microalbuminuria and casual and ambulatory blood pressure monitoring in normotensives and in patients with borderline and mild essential hypertension. *Am. J. Hypertension*, 1989, 2, 259-261. – 8. Imholz, B. P. M., Wieling, W., Langewouters, G. *mtsai*: Continuous finger arterial pressure: utility in the cardiovascular laboratory. *Clin. Autom. Res.*, 1991, 1, 43-53. – 9. Kario, K., Pickering, T. G., Umeda, Y. *mtsai*: Morning Surge in Blood Pressure as a Predictor of Silent and Clinical Cerebrovascular Disease in Elderly Hypertensives: A Prospective Study. *Circulation*, 2003, 107, 1401-1406. – 10. Littlejohn, T. *mtsai*: A prospective, randomized, open-label trial comparing telmisartan 80 mg and valsartan 80 mg in patients with mild-to-moderate hypertension using ambulatory blood pressure monitoring. *Can. J. Cardiol.*, 2000, 16, 1123-1132. – 11. Mallion, J. M. *mtsai*: ABPM comparison of the antihypertensive profiles of the selective angiotensin II receptor antagonists telmisartan and losartan in patients with mild-to-moderate hypertension. *J. Hum. Hypertens.*, 1999, 13, 657-664. – 12. Mancía, G., Omboni, S., Parati, G. *mtsai*: Twenty-four hour ambulatory blood pressure in the Hypertension Optimal Treatment (HOT) Study. *J. Hypertens.*, 2001, 19, 1755-1763. – 13. Mancía, G., Parati, G., Hennig, M. *mtsai*: Relation between blood pressure variability and carotid artery damage in hypertension: baseline data from the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA). *J. Hypertens.*, 2000, 19, 1981-1989. – 14. Mancía, G., Zanchetti, A., Agabiti, R., Rosei, E. *mtsai*: For the SAMPLE-study group: Ambulatory blood pressure is superior to clinic blood pressure in predicting the treatment-induced regression of left ventricular hypertrophy. *Circulation.*, 1997, 95, 1464-1470. – 15. Manning, G., Rushton, L., Donnelly, R. *mtsai*: Variability of diurnal changes in ambulatory blood pressure and nocturnal dipping status in untreated hypertensive and normotensive subjects. *Am. J. Hypertens.*, 2000, 13, 1035-1038. – 16. Millar, Craig, M. W., Mann, S., Balasubramanian, V. *mtsai*: Blood pressure circadian rhythm in essential hypertension. *Clin. Sci. Mol. Med. Suppl.*, 1978, 391s-393s. – 17. Muller, J. E. *mtsai*: Circadian variation and triggers of onset of acute cardiovascular disease. *Circulation.*, 1989, 79, 733-43. – 18. Neutel, J. N., Kolloch, R. E., Plouin, P. F.: Comparison of telmisartan monotherapy with losartan + HCTZ in mild-to-moderate hypertension (abstr). *Am. J. Hypertens.*, 2000, 13, 58A-59A. – 19. Palatini, P., Mormino, P., Santonastaso, M. *mtsai*: Ambulatory blood pressure predicts end organ damage only in subjects with reproducible recordings. *J. Hypertension.*, 1999, 17, 465-474. – 20. Parati, G., Di Rienzo, M., Omboni, S. *mtsai*: Spectral analysis of 24^h blood pressure recordings. *Am. J. Hypertens.*, 1993, 6, 188S-193S. – 21. Parati, G., Pomidossi, G., Albini, F. *mtsai*: Relationship of 24-hour blood pressure mean and variability to severity of target-organ damage in hypertension. *J. Hypertens.*, 1987, 5, 93-98. – 22. Pickering, T. G., James, G. D.: Ambulatory blood pressure and prognosis. *J. Hypertension.*, 1994, 12 (Suppl. 8), S29-S33. – 23. Staessen, J. A., Thijs, L., Fagard, R. *mtsai*: Predicting cardiovascular risk using conventional vs ambulatory blood pressure in older patients with systolic hypertension. *JAMA*, 1999, 282, 539-546. – 24. Verdecchia, P., Porcellati, C., Schillaci, G. *mtsai*: Ambulatory blood pressure. An independent predictor of prognosis in essential hypertension. *Hypertension.*, 1994, 24, 793-801. – 25. White, W. B.: Comparative effects of telmisartan in the treatment of hypertension. *J. Clin. Hypertens.*, 2002, 4, 20-25.

(Alföldi Sándor dr., Budapest, Tétényi út 12-16. 1115)

A renin-angiotenzin rendszer gátlása a célszervkárosodások megelőzésében: a „renalis continuum”

Tislér András dr.

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, I. Sz. Belgyógyászati Klinika, Budapest (igazgató: de Châtel Rudolf dr.)

A cardiovascularis betegséghez hasonlóan, a vesebetegségek lefolyását is egyfajta „continuum” jellemzi. A „renalis continuum” a vesebetegséget kiváltó immunológiai, metabolikus, hemodinamikai folyamatok kezdetét, és progresszív glomerularis és interstitialis károsodáson keresztül végstádiumú veseelégtelenséghez vezet. A vesebetegségek progressziójában a renin-angiotenzin rendszer aktivitásának központi szerepe van. A cikkben a diabéteses nephropathia példáján keresztül tekintjük át a renin-angiotenzin rendszer gátlásának hatásait a diabéteses „renalis continuum” egymást követő lépéseiben. A klinikai vizsgálatok eredményei arra engednek következtetni, hogy a renin-angiotenzin rendszer specifikus gátlása a vesebetegség progresszióját ezen szerek vérnyomáscsökkentő hatásán túl is kedvezően befolyásolja.

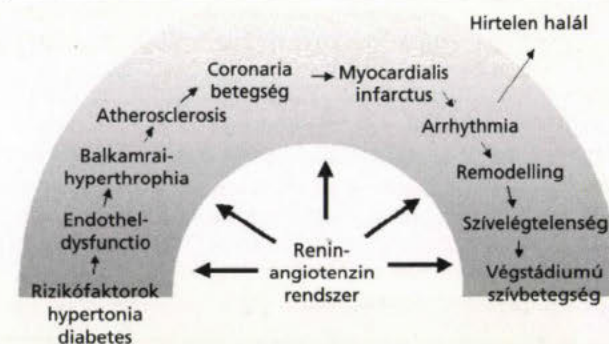
Kulcsszavak: renin-angiotenzin rendszer, krónikus veseelégtelenség, progresszió, diabéteses nephropathia, microalbuminuria

Inhibition of the renin-angiotensin system to prevent target organ damage: the „renal continuum”. Similar to the atherosclerotic cardiovascular disease, primary and secondary renal diseases are also characterised by a „continuum”. The „renal continuum” comprises the initial immunologic, metabolic or hemodynamic insult which, through progressive glomerular and interstitial renal damage, results in end stage renal failure. The renin-angiotensin system plays a pivotal role in the progression of renal disease. We use diabetic nephropathy to demonstrate the clinical benefits that can be attained by administering inhibitors of the renin-angiotensin system in more and more progressive stages of the diabetic “renal continuum”. Evidence from clinical trials among diabetic patients attest to the notion that specific inhibition of the renin-angiotensin system provides a benefit that is above what could be expected from the blood pressure lowering effects of these drugs alone.

Key words: renin-angiotensin system, chronic renal failure, progression, diabetic nephropathy, microalbuminuria

Az elmúlt évtizedben számos kísérletes és klinikai adat gyűlt össze annak a *Dzau és Braunwald* által felállított hipotézisnek a támogatására, hogy a cardiovascularis betegségek egy „continuum”-ot képeznek, és arra, hogy ebben a folyamatban a szisztémás és lokális renin-angiotenzin rendszer (RAS) aktivitásának kitüntetett szerepe van (1. ábra) (3). A klinikai vizsgálatok kezdetben a „continuum” végső lépéseiben, azaz például a szívelégtelenség kezelésében szolgáltatott bizonyítékot a RAS gátlásának alapvető jelentőségéről. Az ezt követő években a RAS gátlói terápiánk alapvető eszközévé váltak a folyamat korai fázisaiban is, mint például a nagy cardiovascularis rizikójú vagy bal kamra hypertrophiában szenvedő betegek kezelése. A „cardiovascularis continuum”-hoz hasonlóan a vesebetegségeket is lehet „continuum”-ként szemlélni, amelynek kiindulópontjában a betegséget kiváltó faktor (pl. diabétes,

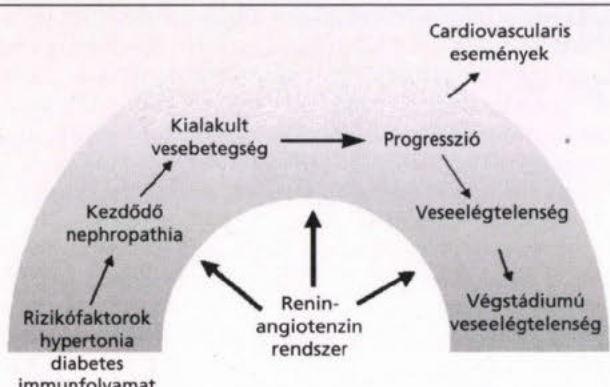
Rövidítések: ACEI = ACE-gátló; ARB = angiotenzin-II-receptorblokkoló; DETAIL = Diabetics Exposed to Telmisartan And Enalapril; EUCLID = EURODIAB Controlled Trial of Lisinopril in Insulin Dependent Diabetes; IDNT = Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial; IRMA2 = Irbesartan in patients with type 2 diabetes and Micro Albuminuria; MARVAL = MicroAlbuminuria Reduction With VALsartan; ONTARGET = Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial; RAS = renin-angiotenzin rendszer; RENAAL = Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan



1. ábra: A „cardiovascularis continuum”

hypertonia, immunológiai folyamat stb.) áll, amely a kezdeti, majd kialakult vesebetegség klinikai képén keresztül a vesefunkció progresszív vesztéséhez, végül veseelégtelenséghez, vesepótló kezelés hiánya esetén pedig halálhoz vezet (2. ábra). A renalis és cardiovascularis „continuum” hasonlósága, hogy a RAS aktivitása a vesebetegségekben megfigyelhető progresszív funkcióvesztés mechanizmusának szintén központi tényezője. A „renalis continuum” tárgyalását két indok is különösen időszerűvé teszi:

– a végstádiumú veseelégtelenség, ezen belül is elsősorban a diabétesssel és hypertóniával összefü-



2. ábra: A „renalis continuum”

gő uraemia, incidenciája évi 5-10%-os növekedést mutat,

– az elmúlt években több olyan vizsgálat eredményét publikálták, amelyek a RAS specifikus gátlásának előnyeit bizonyították a vesebetegségek progressziójának csökkentésében, ami lehetőséget adhat a veseelégtelenség előfordulásának megállítására.

A „renalis continuum”-ban centrális szerepet játszó progresszió alatt azt a folyamatot értjük, amikor egy adott mennyiségű veseszövet elvesztését követően a vesefunkció folyamatos, az alapbetegségtől lényegében független, romlása figyelhető meg. A progresszió gyakorlatilag valamennyi, funkcionális veseszövetvesztéssel járó proteinuriás betegségben megfigyelhető, és ez az a folyamat, ami az esetek legnagyobb részében a betegséget a végstádiumú veseelégtelenségbe juttatja. A vesefunkció elvesztésének mértéke a progresszió kapcsán változó, általában 5–15 ml/min/év között van, és a nefrológiai gondozás egyik alapvető célja ezen progresszió lassítása illetve megállítása.

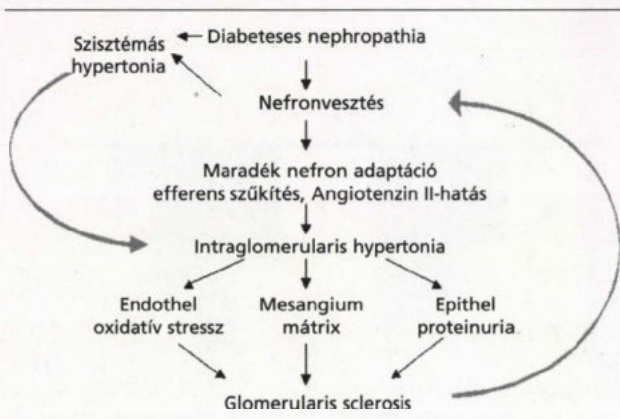
A vesebetegségek progressziójának hátterében, Brenner hipotézise szerint (3. ábra), a veseszövet pusztulása után megmaradó nefronok (mal)adaptációja áll; ahhoz, hogy a maradék nefronok el tudják látni a kiesett veseszövet funkcióját, az egy nefronra

jutó glomerularis filtrációnak növekednie kell. Ez, a permeabilitás növekedése mellett, alapvetően a glomerulus filtrációs nyomásának növekedésén keresztül jön létre. Az ezt lehetővé tévő intraglomerularis hypertonia a krónikus proteinuriával járó vesebetegségek alapvető sajátossága, amelynek kialakulásában az angiotenzin II által okozott elsődleges efferens arteriola szűkület alapvető szerepet játszik (1). Az intraglomerularis hypertoniával jellemzett adaptációnak ugyanakkor káros hatásai is vannak mind az endothelre, mind a mesangiumra, mind a podocyttákra és a filtrációs membránra. Az intraglomerularis hypertonia és podocyttakárosodás következménye a proteinuria megjelenése, illetve fokozódása. Egyre több adat szól amellett, hogy a proteinuria nemcsak kísérőjelensége és jelzője a progresszív vesekárosodásnak, hanem a glomerulusokban filtrált és a proximalis tubulusok sejtjei által nagy mennyiségben felvett fehérjék oki szerepet is játszhatnak a vese interstitiumában megfigyelt, a vese hegesedéséhez vezető folyamatnak (11).

Végeredményben tehát, az adaptációhoz társuló intraglomerularis hypertonia és proteinuria további glomerularis és interstitialis sclerosis, veseszövetvesztéshez és a vesebetegség progressziójához vezetnek. Ebből a hipotézisből következik, hogy az intraglomerularis hypertoniát és proteinuriát specifikusan csökkentő szerek a nefroprotektio és a „renalis continuum” befolyásolásának alapját kell hogy képezzék. Figyelembe véve, hogy az angiotenzin II mind az intraglomerularis hypertonia, mind a proteinuria és következményes interstitialis fibrosis kialakulásában fontos szerepet játszik, nem meglepő, hogy a fenti cél elérésében a RAS mind teljesebb gátlása a nefrológiai gondozás egyik fő fegyvere. Emellett természetesen nem szabad megfeledkezni a szisztémás hypertonia erőteljes csökkentéséről és a proteinuria mérséklésének további, bár gyakran nehezen kivitelezhető módszeréről, a proteinbevitel csökkentéséről sem.

A „renalis continuum” és a vesebetegség progressziójában centrális szerepet játszó RAS bénításának klinikai előnyeit jól példázza a diabeteses nephropathia terápiája. A diabeteses nephropathia tárgyalása nemcsak ezért fontos, mert ez a betegség a végstádiumú veseelégtelenség egyik leggyakoribb oka (9, 13), hanem azért is, mert a RAS bénítása a betegség „continuum”-ának több lépésében is (incipiens nephropathia – kialakult nephropathia átmenet, illetve a már kialakult diabeteses nephropathia veseelégtelenségbe való progressziója) egyértelmű előnyökkel jár az egyéb antihypertensívumokhoz képest. Míg 1-es típusú diabeteshez társuló nephropathiában elsősorban ACEI-kal, addig 2-es típusú diabeteshez társuló renalis szövődmények esetén alapvetően az angiotenzin II-receptor-antagonistáival vannak klinikai adatok.

A klinikai vizsgálatok eredményeit érdemes a diabeteses nephropathia „continuum”-ának három lépésében áttekinteni: 1. a microalbuminuria megjelenésének, az incipiens nephropathia kialakulásának gátlása (primer prevenció); 2. az incipiens nephropathia-ának a macroalbuminuriával jellemzett, ún. kialakult nephropathiába való átmenetének gátlása (szekunder



3. ábra: A vesebetegségek progressziójának mechanizmusa: Brenner-hipotézis

prevenció); 3. a kialakult diabeteses nephropathia progressziójának, a végstádiumú veseelégtelenség bekövetkeztének gátlása (szekunder prevenció).

A diabeteses nephropathia kialakulásában a RAS szerepe korlátozott, így nem meglepő, hogy normotóniás, normoalbuminuriás, 1-es típusú diabeteses betegek között a primer prevenció céljából adott ACEI terápia nem csökkentette az incipiens nephropathia előfordulását az EUCLID (EURODIAB Controlled Trial of Lisinopril in Insulin Dependent Diabetes) vizsgálatban (4). Normotóniás, 2-es típusú diabeteses betegek között nem folytattak olyan vizsgálatot, amelynek elsődleges végpontja az incipiens, microalbuminuriával járó nephropathia kialakulása lett volna, bár a MICRO-HOPE vizsgálatban az ACEI kezelés tendenciájában ilyen irányú, nem szignifikáns változást mutatott (5).

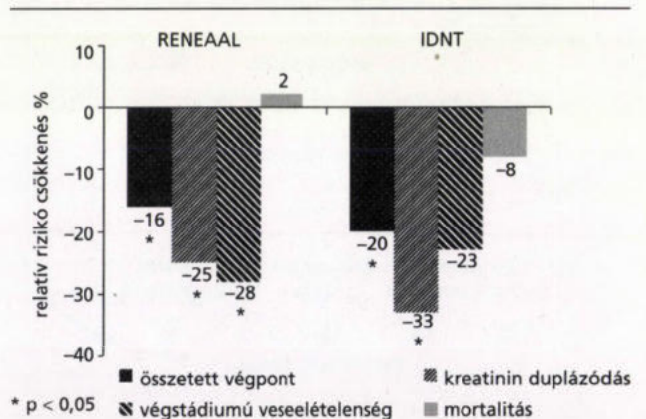
Ezek alapján tehát jelenleg nincs bizonyíték arra, hogy normotóniás normoalbuminurás diabeteses betegek között a nephropathia primer prevenciója céljából adott ACEI terápia klinikai előnyökkel jár. A már kialakult incipiens nephropathia progressziójának, azaz macroalbuminuriába való átmenetének megelőzésében, ugyanakkor, a RAS gátlása egyértelműen hatékony. Ezt bizonyítja 1-es típusú diabetesben az EUCLID vizsgálat microalbuminuriás csoportjában megfigyelt nefroprotekción, ahol 2 éves lisinopril kezelés mellett a microalbuminuria növekedésének elmaradását észlelték, szemben a placebóval kezelt betegek állapotának progressziójával (4).

Kettes típusú diabetes esetén több vizsgálat, például a MICRO-HOPE, eredménye is támogatja azt a feltételezést, hogy incipiens nephropathiában az ACEI kezelés jobban gátolja a microalbuminuria fokozódását a placebóhoz vagy konvencionális terápiaéhoz képest. Kettes típusú diabeteshez társuló microalbuminuria progressziójának csökkentése esetén a RAS-gátlók másik csoportjának, az angiotenzin II-receptor antagonistáinak (ARB) hatékonyságáról az IRMA2 (IRbesartan in patients with type 2 diabetes and MicroAlbuminuria) (10) és MARVAL (MicroAlbuminuria Reduction With VALsartan) (12) vizsgálatok szolgáltattak bizonyítékkal. Az IRMA2 vizsgálatban például 2 évig tartó 300 mg/die irbesartan kezelés 70%-kal csökkentette a macroalbuminuria kialakulásának veszélyét az azonos elért vérnyomású kontrollcsoporthoz képest. Az ARB kezelés hatékonyságát jelzi, hogy az IRMA2 vizsgálat eredményei alapján tíz, 2-es típusú diabeteses microalbuminuriás beteg 2 éves kezelésével megelőzhető egy macroalbuminuria kialakulása („number needed to treat”). A diabeteses nephropathia „continuum”-ának harmadik lépésében, a kialakult betegség veseelégtelenségbe való progressziójának megállításában, 1-es típusú diabetes esetén, *Edmund J. Lewis és munkatársai* 10 éve publikált vizsgálata hozott átütő sikert (6): a dialízis, transzplantáció vagy halálozás rizikója felére csökkent a követés 4 éve során a 207 captoprillal kezelt, 1-es típusú diabetesben és nephropathiában szenvedő beteg között a placebo-terápiához képest. Ennek a vizsgálatnak az eredménye egyértelművé tette, hogy 1-típusú diabetes mellitushoz társuló nephropathia esetén a RAS gátlása elengedhetetlen,

ami egyúttal a RAS-rendszer alapvető szerepét is bizonyítja a progresszió folyamatában. Részben talán azért, mert nem volt ok feltételezni, hogy 2-es típusú diabetes és nephropathia esetén a Lewis-féle vizsgálatnál eltérő eredményt kapnánk, 2-es típusú diabetesben nem történt olyan vizsgálat ACEI-kal, amelynek elsődleges végpontja a végstádiumú veseelégtelenség kialakulása lett volna. Az ARB-k hatékonyságával kapcsolatban ugyanakkor a *New England Journal of Medicine* ugyanazon száma két tanulmány eredményeit is közölte 2001-ben: a RENAAL (Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan) (2) és IDNT (Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial) (7) vizsgálatokét.

A tanulmányok érdekessége, hogy az elsőt az a *Brenner* jegyzi, akinek a nevéhez a vesebetegségek progressziójának hipotézise fűződik, a másodikkal pedig az a *Lewis* volt a vezetője, aki 10 évvel ezelőtt a fent leírt vizsgálatot 1-es típusú diabeteses betegek kapcsán publikálta. A két vizsgálat nagyon hasonló: mindkettőben körülbelül 1500, 2-es típusú diabetesben, nephropathiában és mérsékelt fokú veseelégtelenségben szenvedő betegnél nézték a szérumkreatinin megduplázódását, a végstádiumú veseelégtelenség bekövetkeztét és a mortalitást közel 3 éves ARB, illetve placebokezelés során. A placebo-csoportban a kezelt betegekhez hasonló vérnyomáscsökkenést értek el egyéb antihypertensívumok segítségével. A két vizsgálatnak nemcsak a felépítése, hanem fő eredménye is hasonló volt: a RENAAL vizsgálatban 16%-kal, az IDNT tanulmányban pedig 20%-kal csökkent az összetett végpont (szérumkreatinin duplázódás vagy végstádiumú veseelégtelenség vagy halálozás) veszélye az ARB kezelés során a placebohoz képest (4. ábra). Ezen két vizsgálat klinikai jelentősége az, hogy a RAS gátlásának előnyét bizonyította 2-es típusú diabeteshez társuló nephropathia progressziójának csökkentésében, amely előny az egyéb antihypertensívumokkal elért, hasonló mértékű vérnyomáscsökkenésen túl jelentkezik.

Összefoglalva, a fent részletezett tanulmányok egyértelmű bizonyítékokat szolgáltattak arról, hogy a RAS centrális szerepet játszik mind az 1-es mind a 2-es típusú diabeteshez társuló incipiens vagy már



4. ábra: Végpontok a RENAAL és IDNT (irbesartan vs. placebo) vizsgálatokban

kialakult nephropathia progressziójában, hiszen a rendszer specifikus bénítása a szekunder prevenció mindkét stádiumában hatékonyabb, mint az azonos vérnyomáscsökkenést elérő egyéb antihypertensív terápiák. Jelenleg 2-es típusú diabetesben az adatok döntően az ARB-k alkalmazásáról állnak rendelkezésünkre, és az ACEI versus ARB gyógyszerek fej-fej melletti összehasonlítása még nem történt meg. Ezzel a céllal indult a DETAIL (Diabetics Exposed to Telmisartan And Enalapril) vizsgálat, amelyben 2-es típusú diabeteses és nephropathiás betegek között hasonlítják össze az iohexol clearance alapján becsült glomerularis filtráció változását telmisartan, illetve enalapril alapú terápia során (12). A telmisartan, mint ARB, választásának jogosságát nemcsak a gyógyszer 24 órás hatékonysága és jó tolerálhatósága biztosítja, hanem az a tény is, hogy a telmisartan alapvetően a májon keresztül választódik ki, így enyhe-középsúlyos veseelégtelenségben dózismódosításra nincs szükség alkalmazása során. A DETAIL vizsgálat befejezése 2005-ben várható.

További kérdés, hogy mennyire igazak a diabeteses nephropathia „continuum”-ára és a RAS centrális szerepére tett megállapítások a nem diabeteses nephropathiák progressziójának meggátolásában. Ezenfelül azt sem tudjuk, hogy mi lehet az ACEI és ARB gyógyszerek kombinálásának klinikai haszna az egyes szerek maximális dózisban való alkalmazásával szemben?

Ez utóbbi két kérdés eldöntésében a COOPERATE vizsgálat közelmúltban publikált eredménye segíthet, ahol a maximális antiproteinuriás hatású ACEI terápiához hasonló mértékű nefroprotektívot mutatott az ARB kezelés nem diabeteses nephropathiában (8). A szérumkreatinin duplázódásának vagy a végstádiumú veseelégtelenség bekövetkeztének veszélyét a két szer kombinációja további 62%-kal csökkentette. Kitekintve a „renal continuum”-tól a „cardiovascularis continuum” felé, szintén keveset

tudunk az ACEI és ARB kezelés relatív hatékonyságáról és a két szer kombinációjának előnyeiről. Erről az ONTARGET vizsgálat eredményei adnak majd felvilágosítást az évtized második felében.

IRODALOM: 1. Brenner, B. M.: Remission of renal disease: recounting the challenge, acquiring the goal. *J. Clin. Invest.*, 2002, 110, 1753-1758. – 2. Brenner, B. M., Cooper, M. E., de Zeeuw, D. és mtsai: Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N. Engl. J. Med.*, 2001, 345, 861-869. – 3. Dzau, V., Braunwald, E.: Resolved and unresolved issues in the prevention and treatment of coronary artery disease: a workshop consensus statement. *Am. Heart J.*, 1991, 121, 1244-1463. – 4. The EUCLID Study Group: A randomised placebo controlled trial of lisinopril on urinary albumin excretion rate in normotensive insulin dependent diabetes (IDDM) patients with normoalbuminuria or microalbuminuria. *Lancet.*, 1997, 349, 1787-1792. – 5. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators: Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet.*, 2000, 355, 253-259. – 6. Lewis, E. J., Hunsicker, L. G., Bain, R. P. és mtsai: The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N. Engl. J. Med.*, 1993, 329, 1456-1462. – 7. Lewis, E. J., Hunsicker, L. G., Clarke, W. R. és mtsai: Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.*, 2001, 345, 851-860. – 8. Nakao, N., Yoshimura, A., Morita, H. és mtsai: Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE): a randomised controlled trial. *Lancet.*, 2003, 361, 117-124. – 9. <http://www.nephrologia.hu/statisztika.html> – 10. Parving, H. H., Lehnert, H., Brochner-Mortensen, J. és mtsai: The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.*, 2001, 345, 870-878. – 11. Remuzzi, G., Bertani, T.: Pathophysiology of progressive nephropathies. *N. Engl. J. Med.*, 1998, 339, 1448-1456. – 12. Rippin, J., Bain, S. C., Barnett, A. H.: Rationale and design of diabetics exposed to telmisartan and enalapril (DETAIL) study. *J. Diabetes Complications*, 2002, 16, 195-200. – 13. <http://www.usrds.org/adr.htm> – 14. Viberti, G., Wheeldon, N. M.: Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus: a blood pressure-independent effect. *Circulation*, 2002, 106, 643-645.

(Tislér András dr., Budapest, Korányi Sándor u.2/a. 1083 e-mail: atisler@axelero.hu)

Az angiotenzinreceptor-blokkolók hatása a cardiovascularis eseményekre – evidenciák most és a jövőben

Karlócai Kristóf dr.

Országos Korányi Tbc és Pulmonológiai Intézet, Kardiológiai Osztály
(osztályvezető főorvos: Karlócai Kristóf dr.)

Szoros összefüggés igazolható a hipertónia, a szervkárosodások és a cardiovascularis halálozás között. Nem biztos azonban, hogy a hipertónia kezelése, vagy a szervkárosodások mértékének csökkenése minden esetben a halálozás csökkenésével jár. Hasonló antihypertensív hatás más-más szerekkel elérve nem egyforma mértékben okoz balkamra-hypertro-

Effects of angiotensin receptor blockers on the cardiovascular endpoints based on recent and future evidences. There is close relationship between hypertension, organ damage and cardiovascular mortality. The control of hypertension or the regression of organ abnormalities can cause reduction in mortality but this is to be proven by each drug. Similar degree

phia csökkenést, sőt a telmisartan kis, még antihypertensiv hatással nem rendelkező adagban is okoz regressziót. Az ACE-gátló és ARB kombinációja elméletileg kedvező lehet, az eddigi gyakorlati eredmények biztatóak, de még számos ellentmondó adat tisztázásra szorul. A jelenleg zajló ONTARGET vizsgálat 4 év múlva erre a kérdésre is választ fog adni.

Kulcsszavak: angiotenzinreceptor-blokkolók, angiotenzin-konvertáló enzim gátlók, szervkárosodás, balkamra-hypertrophia, kombinált kezelés

of antihypertensive effect with different type of drugs can result in different amount of regression of left ventricular hypertrophy. Telmisartan can cause reduction of LVH even in small, non-hypotensive doses. Combination of ACE inhibitors and ARB has a lot of theoretical advantage, the available clinical data are positive however some conflicting data are to be clarified yet. The ongoing ONTARGET study will give answers to a lot of these questions in 4 years.

Key words: angiotensin receptor blockers, angiotensin-converting enzyme inhibitors, organ damage, left ventricular hypertrophy, combined therapy

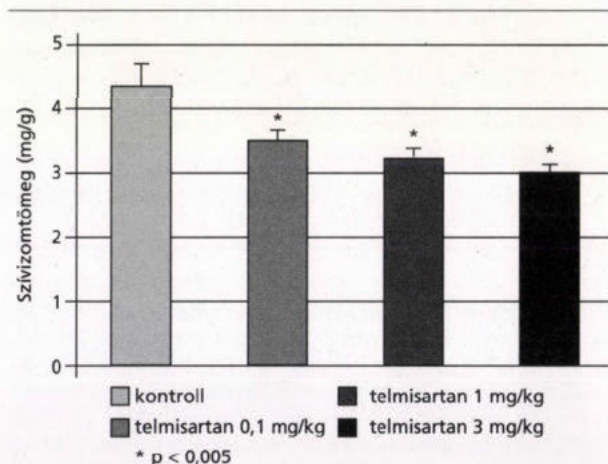
A hypertonia érrendszerre gyakorolt hatásait régóta tanulmányozzák. A figyelem kezdetben csak az akut hypertoniás krízisre terjedt. Később, a mérőműszerek széleskörű orvosi elterjedése és tudományos adatgyűjtések tették lehetővé, hogy összefüggést találjanak látszólag más-másféle halálokok és a magas vérnyomás között, felismerve a közös patológiai eltéréseket, amiket az egyes szervek érrendszerének scleroticus elváltozásai jelentettek.

Az ultrahangos diagnosztikus eszközök és laboratóriumi vizsgálatok széleskörű használata révén néhány szerv vizsgálata a hypertoniás szövődmények felismerésében előtérbe került. Ilyen elsősorban a szív, a vese és a nyaki artériák. Már a legenyhébb klinikai jelek megjelenése előtt is felismerhetővé váltak azok a finom strukturális eltérések, melyek jelzik a károsodás mértékét. Az eltérések csak közvetve utalnak a scleroticus folyamatra, de mégis alkalmasak annak monitorozására. Különösen akkor, ha a kezdeti minimális eltérések markánsá válnak.

Ilyen eltérés a balkamra-hypertrophia, az albuminuria és a carotis intima-media megvastagodás. A szívüregék falvastagsága echokardiográfiával jól mérhető. A balkamra-hypertrophia nem jóindulatú állapot: jól korrelál a hirtelen halállal, egyéb cardiovascularis (CV) események megjelenésével, így végülis a mortalitással (4). Ebből azonban még nem következik, hogy ha valamely kezelés hatására a balkamra-hypertrophia csökken, az megfordítja a nagy mortalitás tendenciáját: ezt bizonyítani kellett.

Számos angiotenzinkonvertáló enzimmel (ACEI) végzett klinikai vizsgálat bizonyította, hogy a hatékony antihypertensiv kezelés a falvastagság mérhető csökkenésével jár együtt (3). A helyzet összetettségét azonban azok az adatok jelzik, melyek nem egykönnyen illeszthetők be ebbe a szimpla rendszerbe. Ugyanazon mértékű vérnyomáscsökkentés különböző mértékű hypertrophiacsökkenést eredményezhet. Ezt az ACEI ramipril és a béta-receptor-blokkoló (BB) atenolol közötti összehasonlításban ugyanúgy észlelték, mint ARB (losartan) és BB (atenolol) összehasonlításával a LIFE vizsgálatban (2). Hosszú távú antihypertensiv kezeléssel lehetőség van a

kamrai hypertrophia csökkentésére, azonban a különböző hatástani csoportba tartozó vérnyomáscsökkentők alkalmazásával elért eredmények nagyon nagy szórást mutatnak. Ebből a szempontból leghatékonyabb molekulák az angiotenzinreceptor-blokkolók. A bal kamra tömege és a túlélés közötti fordított kapcsolat jól dokumentált, pl. a Framingham vizsgálatban. A kamrai hypertrophia előrehaladtával egyértelműen növekszik a hirtelen halál bekövetkezésének valószínűsége, mégpedig – érdekes módon – a férfiak esetében jóval nagyobb mértékben, mint a nőknél. Ez arra utal, hogy nem a vérnyomás normalizálása, hanem elsősorban az angiotenzin II proliferatív hatásának kivédése járul hozzá a tömegcsökkenéshez. Különösen szembetűnő a két hatás elválása abban a vizsgálatban, ahol még a vérnyomáscsökkentő hatással nem bíró alacsony dózisban adagolt, közvetlen angiotenzinreceptor-gátló hatással rendelkező telmisartan is szignifikánsan csökkentette a bal kamrai hypertrophiaát. Ezek az adatok a szorosán vett antihypertensiv hatáson túlmutatnak: egyéb mechanizmusok szerepére kell gondolnunk, melyek a szervkárosodást befolyásolják. Sőt, a balkamrai falvastagodás csökkenését teljesen el is lehetett választani a vérnyomáscsökkentéstől: kísérleti körülmények között az ARB csoportú telmisartan már olyan kis adagban is a balkamra-tömeg csökkenését eredményezte, ami még nem is okozott szignifikáns vérnyomáscsökkenést (1. ábra) (1).



1. ábra: Telmisartan csökkenti a bal kamra hypertrophiaát (1)

Rövidítések: CV = cardiovascularis; ACEI = angiotenzinkonvertáló enzim; BB = béta-receptor-blokkoló; ARB = angiotenzinreceptor-blokkoló; ATI = angiotenzin I; ATII = angiotenzin II; BNP = agyi natriuretikus peptid

A szervkárosodást jelző mutatóknak akkor van jelentősége, ha valóban jó eséllyel jelzik a túlélési valószínűséget és az addig várható életminőséget. Ez utóbbiak fontosabb paraméterek, mint az élettanítól eltérő anatómiai méretek. Mivel azonban a halálozás csak lazán korrelál ezekkel a klinikai paraméterekkel, ez utóbbiak egyre inkább ki is hagyhatók a kemény végpontú vizsgálatokból, és csak az ún. „substudy”-kban kerülnek elő.

A halálozásra gyűjtött adatokat a HOPE preventív vizsgálat, ahol nagy cardiovascularis kockázatú értegek és diabetesben szenvedő betegek kaptak ramipril, ill. placebo. A ramipril az elsődleges végpontként megjelölt szívinfartust, stroke-ot és cardiovascularis halálozást a vérnyomásválasztól függetlenül jelentős mértékben szignifikánsan csökkentette, ezzel bizonyítva már a hypertoniához nem kötődő mortalitást csökkentő hatását.

A ramipril sikerén felbuzdulva a HOPE felépítéséhez hasonlóan tervezték meg az ARB telmisartannal az ONTARGET vizsgálatot (5). A 40 országban, közel 30 000 beteg bevonásával zajló ONTARGET egy kettős vak, randomizált, prospektív vizsgálat, melynek három kezelési ága van:

1. 80 mg telmisartan,
2. 10 mg ramipril,
3. 80 mg telmisartan és 10 mg ramipril kombinálva.

Az ONTARGET vizsgálat követési ideje: 5,5 év, ami azt jelenti, hogy közel 100 000 betegévnyi adathoz juthatunk majd hozzá. Ez idáig az ONTARGET a legnagyobb vizsgálat, ami egy ARB-t és egy ACEI-t vet össze. A betegek beválogatási kritériumai hasonlóan a HOPE vizsgálatra: 55 évnél magasabb életkor és

1. coronariabetegség, vagy
2. agyi törtézés, vagy
3. perifériás vascularis betegség, vagy
4. szervi károsodással járó diabetes mellitus fennállása.

Az ONTARGET vizsgálatnál párhuzamosan, annak mintegy kiegészítéseként zajló TRANSCEND vizsgálatban az ACE-gátlókat nem toleráló betegek kerülnek beválogatásra. A TRANSCEND vizsgálatban 5000 beteg vesz részt, a betegek placebokontroll mellett kapják a telmisartant.

A szívelégtelenség halálozásának csökkentését egyelőre csak azoknál a betegeknél lehetett egyértel-

műen kimutatni, akik nem szedtek ACE-gátlót. Az ACEI és BB mellé adott valsartan a Val-HeFT vizsgálatban nem csökkentette a mortalitást, sőt ezen hármas kombináció inkább rontotta az esélyeket. A losartan az ELITE II-ben nem bizonyult hatékonyabbnak, mint a captopril.

A támadáspontok ismeretében számos logikai érv szól az ACEI és ARB kombináció mellett. Az angiotenzin I-angiotenzin II átalakulásnak csak az egyik útja az, ami az ACE által mediált; alternatív utakat is ismerünk, ilyen pl. a kimáz által segített folyamat. Ha az ACE enzimet blokkoljuk, az nem befolyásolja az alternatív utakat, sőt az ANG I-felszaporodás még fokozza ezt az átalakulást, és így az ANG II-képződést. Ezt a káros hatást az egyidejű receptorblokkolás kivédi. Az önmagában adott ARB mellett a vasodilatator és endothelvédő hatással rendelkező bradikinin gyorsan lebomlik, ezt védi ki a mellé adott ACEI. A receptorblokkolás az ANG II mennyiségét növeli, ezt az ACEI kivédi. Az aldosteronszint sokkal nagyobb mértékben csökken a kombináció esetén és a BNP szintje is csak a kombináció mellett csökken, önmagában az ARB-től nem.

Összefoglalásképpen elmondhatjuk, hogy vannak jó minőségű adataink az ARB gyógyszerek kedvező hatásairól a cardiovascularis eseményekre, de ezek preventív, ill. kuratív alkalmazásának szabályait és az ACEI szerekllel való kombinálhatóságát a most zajló, széles körű gyógyszervizsgálatok eredményeiből várhatjuk.

IRODALOM: 1. Bohm, M. és mtsai: Angiotensin II receptor blockade in TGR(mREN2)27: effects of renin-angiotensin-system gene expression and cardiovascular functions. *J. Hypertens.*, 1995, 13, 891-889. – 2. Dahlöf, B. és mtsai: Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet.*, 2002, 359, 995-1003. – 3. Ingomar-Werner, F. és mtsai: Time Course of Complete Normalization of Left Ventricular Hypertrophy During Long-Term Antihypertensive Therapy With Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors. *Am. J. Hypertension.*, 1997. – 4. Verdecchia, P. és mtsai: Left ventricular mass and cardiovascular morbidity in essential hypertension: the MAVI study. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2001, 38, 1829-1835. – 5. Yusuf, S.: From the HOPE to the ONTARGET and the TRANSCEND Studies: Challenges in Improving Prognosis. *Am. J. Cardiol.*, 2002, 89 (Suppl.), 18A-26A.

(Karlócai Kristóf dr., Budapest, Pihenő u. 1. 1529)

Élénk a betegek érdeklődése a szív-érrendszeri szövődmények megelőzésének lehetőségeit kutató, gigantikus ONTARGET vizsgálat iránt – megtörtént a 20 000-dik beteg besorolása

A PRHI (Public Research Health Institute) március 19-én közzétett tájékoztatója szerint a betegek a vártnál gyorsabb ütemben csatlakoznak az ONTARGET projekthez. Ezidáig több mint 25 000 beteget vontak be az ONTARGET/TRANSCEND vizsgálatba, sőt húszezret közülük már a terápiás csoportok valamelyikébe is besoroltak random módon. A határidőt tekintve a tervezettnél gyorsabban gyarapodik a résztvevők létszáma, ezért hamarosan összeáll a 29 400 fős vizsgálati populáció. Az ONTARGET/TRANSCEND a monoterápiaként vagy ACE-gátlóval kombinálva, stroke, myocardialis infarctus, ill. szív-érrendszeri szövődmény okozta halálozás megelőzése érdekében alkalmazott angiotenzin-II-receptor-blokkoló telmisartan (**Micardis**[®]) hatékonyságát felmérő, legnagyobb szabású vizsgálatok közé tartozik. A 40 ország hétszázánál több klinikai központjának (ebből 20 magyarországi centrum) együttműködésében lebonyolított ONTARGET/TRANSCEND vizsgálati populációja minden korábbi vizsgálatánál rövidebb idő alatt verbuválódik.

„A tudósok, klinikusok és betegek túláradó érdeklődése a részvétel iránt azt tükrözi, hogy az említettek jól tudják: ennek a vizsgálóbiztosok vezetésével megvalósított, elméleti megfontolásokon alapuló cardiovascularis vizsgálatnak az eredményei nagymértékben átforgalmazhatják a terápiás gyakorlatot és a betegek számára is előnyöknek bizonyulhatnak.” nyilatkozta DR. ANDREAS BARNER, a vizsgálatot támogató Boehringer Ingelheim igazgatótanácsának tagja. *„Nyomatékkal figyelmet továbbá arra is, hogy a cardiovascularis prevenció hézagainak feltöltése, valamint az általánosan alkalmazott terápia innovatív készítményekkel és protokollokkal történő megújítása csakis az ONTARGET-hez hasonlóan nagy szabású vizsgálatokkal érhető el.”*

A vizsgálok világszerte mindenütt nagy igyekezettel toborozzák az ONTARGET/TRANSCEND vizsgálat résztvevőit. A 2007-re várható eredmények ugyanis minden bizonnyal megalapozott választ adnak a klinikai gyakorlat fontos kérdéseire és a tényleges medicina ismeretanyagát is gyarapítják.

A kezelés hatékonyságának négy legfőbb mutatója:

- stroke vagy
- myocardialis infarctus bekövetkezése,
- a cardiovascularis halálozás, ill.
- a pangásos szívelégtelenség súlyosbodása miatt szükségessé vált kórházi beutalás.

Ezeket kívül azonban számos további, másodlagos-harmadlagos vizsgálati végpont alakulását is figyelemmel kísérik, ezek: újonnan kórismézett pangásos szívelégtelenség, revascularizációs beavatkozások, újonnan kórismézett diabetes, a kognitív funkciók hanyatlása / dementia kialakulása, nephropathia, új keletű pitvarfibrilláció jelentkezése, bármely okú halálozás, nem cardiovascularis szövődmény okozta halálozás, bal kamra hypertrophia, vérnyomásváltozások, a boka/kar-vérnyomásindex változása, instabil angina pectoris, az angina súlyosbodása, TIA, diabéteszes micro- és macroangiopathia, malignomák (lokalizáció és szövettani típus szerint csoportosítva).

„Ennek a projektnek – és a feltett kérdések megválaszolásán a világ különböző régióiban elkötelezetten munkálkodó vizsgálok erőfeszítéseinek – köszönhetően a cardiovascularis prevenció új korszakának küszöbére érkezünk.” állítja PROF. PETER SLEIGHT az Oxfordi Egyetem (Nagy-Britannia) munkatársa, a világméretű ONTARGET vizsgálati program három társelnökének egyike.

Az ONTARGET betűszó a vizsgálat angol nyelvű címéből származik: **O**ngoing **T**elmisartan **A**lone and in combination with **R**amipril **G**lobal Endpoint Trial.

A PROTECTION program

A Boehringer Ingelheim már az AHA (American Heart Association) 2001. novemberi gyűlésén bejelentette, hogy további 9 vizsgálatot indít az angiotenzin-II-receptor-blokkoló telmisartan (**Micardis**[®]) hatásainak tanulmányozására. Ezek többsége időközben már el is kezdődött. Ily módon, az ONTARGET/TRANSCEND projekt több mint 29 000 résztvevőjén kívül ezek a vizsgálatok további, kb. 6000 betegen szereznek tapasztalatokat Európában, Dél-Afrikában és Észak-Amerikában. A **PROTECTION (Program of Research to show Telmisartan Endorgan protection potential)** azt kívánja bebizonyítani, hogy az angiotenzin-II-receptor-blokkoló (ARB) telmisartan (**Micardis**[®]) védelmet nyújt a hypertoniás célszerv-károsodással szemben. Ezt a vizsgálatot világszerte, 19 országban bonyolítják le. A 2004-ben befejeződő PROTECTION program előzetes eredményei már 2003-ban várhatók.

A PROFESS vizsgálat

A Boehringer Ingelheim ez év februárjában jelentette be a stroke szekunder prevenciójával kapcsolatban valaha is lebonyolított legnagyobb szabású **PROFESS[™] (Prevention Regimen for Effectively avoiding Second Strokes)** vizsgálatot. Ez a telmisartan (**Micardis**[®]) és a nyújtott kioldódású dipyridamol és acetilszalicilsav (**Asasantin[®] retard**) kombináció stroke sekunder prevenció hatékonyságát tanulmányozza. A vizsgálatban 21 ország 16 000 betege vesz részt. A **PROFESS[™]** vizsgálat a clopidogrel + acetilszalicilsav kombinációval veti össze az **Asasantin[®] retard** hatékonyságát. Megvizsgálja azt is, hogy csökkenti-e a **Micardis**[®] a stroke kockázatát hypertoniás, ill. normotenzios betegek esetében. A résztvevők bevonása 2003 szeptemberében kezdődik, a vizsgálat végeredményei 2007-ben várhatók.

Boehringer Ingelheim

Az Ingelheim-i (Németország) székhelyű Boehringer Ingelheim cégcsoport a világ 20 legnagyobb gyógyszer-gyártója közé tartozik; éves bevétele 2002-ben meghaladta a 7,6 milliárd eurót.

A Boehringer a világ 42 országában, 140 leányvállalattal rendelkezik; elsősorban ember- és állatgyógyászati termékeket állít elő. Eladásainak 95%-át a humán gyógyászati készítmények területén realizálja, javarészt vényen rendelhető készítmények, egészség-ápolási termékek értékesítésével, azonban ipari vásárlókat is kiszolgál (vegyszerekkel és biofarmakonokkal). A vállalat 2002-ben több mint 1,3 milliárd eurót – a vényköteles gyógyszerek forgalmazásából származó nettó árbevételének közel 20%-át – fordított kutatásra és fejlesztésre.





Boehringer
Ingelheim

Boehringer Ingelheim Pharma
Kereskedelmi Képviselet
1124 Budapest, Dobsinai u. 19.
Tel.: 224-7120

ORVOSI HETILAP

A l a p í t v á n y 1 8 5 7 - b e n

144. évfolyam, 19. szám

2003. május 11.

560 Ft

Donorsejt eredetű akut leukaemiák allogén csontvelő-transzplantációt követően 907

KLINIKAI TANULMÁNYOK

Paclitaxel első vonalbeli alkalmazásával szerzett kezdeti tapasztalataink
ovariumcarcinomák kezelésében 919

TERÁPIÁS KÉRDÉSEK

Piracetam infúziós alkalmazása adjuváns kezelésként alkoholfüggős
delirium kezelésében 927

A GYAKORLAT KÉRDÉSEI

Akut porphyriák kezelése. A betegek és hordozók gondozásának jelentősége 933

REFERÁTUMOK

A magzat urológiai rendellenességei és a tüdő hypoplasiája 939

HORUS

Dr. Batthyány-Strattmann László herceg, a „szegények orvosa” (1870–1931) 945

250 éve született Zay Sámuel (1753–1812) 949

FOLYÓIRATREFERÁTUMOK 953

HÍREK 960



A MARKUSOVSKY LAJOS ALAPÍTVÁNY
TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

A MEDICINA KÖNYVKIADÓ ajánlata

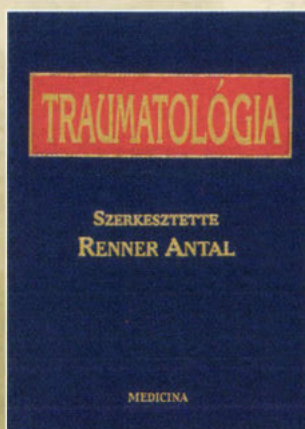
Czuriga István

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.



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



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. Mind ez 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

Fornátum: 202 × 285 mm Terjedelem: 1124 oldal Bolti ár: 14 700 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

ORVOSI HETILAP

144. évfolyam 19. szám – 2003. május 11.



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 Gézné 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 19. szám – 2003. május 11.

A MARKUSOVSZKY LAJOS ALAPÍTVÁNY
TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

HUNGARIAN MEDICAL JOURNAL

May 11., 2003. Volume 144. No. 19.

OFFICIAL JOURNAL OF
MARKUSOVSZKY LAJOS' FOUNDATION

Donorsejt eredetű akut leukaemiák allogén
csontvelő-transzplantációt követően
Gopcsa László dr., Pálóczi Katalin dr. 907

KLINIKAI TANULMÁNYOK

Paclitaxel első vonalbeli alkalmazásával szerzett
kezdeti tapasztalataink ovariumcarcinomák
kezelésében
Pete Imre dr., Szánthó András dr., Mayer Árpád dr.,
Thurzó László dr., Pulay Tamás dr. 919

TERÁPIÁS KÉRDÉSEK

Piracetam infúziós alkalmazása adjuváns
kezelésként alkoholmegvonásos
delirium kezelésében
Kalmár Sándor dr. 927

A GYAKORLAT KÉRDÉSEI

Akut porphyriák kezelése.
A betegek és hordozók gondozásának jelentősége
Tasnádi Gyöngyi dr., Bor Márta dr.,
Pusztai Ágnes dr. 933

REFERÁTUMOK

A magzat urológiai rendellenességei és a
tüdő hypoplasiája
Jakobovits Ákor dr. 939

HORUS

Dr. Batthyány-Strattmann László herceg,
a „szegények orvosa” (1870–1931)
Széll Kálmán dr. 945

250 éve született Zay Sámuel (1753–1812)
Kiss László dr. 949

FOLYÓIRATREFERÁTUMOK 953

HÍREK 960

Donor cell derived acute leukemias after
allogeneic bone marrow
Gopcsa, L., Pálóczi, K. 907

CLINICAL STUDIES

“Up-front” paclitaxel based chemotherapy
in patients with ovary cancer: preliminary data
Pete, I., Szánthó, A., Mayer, Á., Thurzó, L., Pulay, T. 919

THERAPEUTIC QUESTIONS

Adjuvant parenteral piracetam treatment
in alcohol withdrawal delirium
Kalmár, S. 927

QUESTIONS OF PRACTICE

Treatment of acute porphyrias.
The importance of the follow up of patients
Tasnádi, Gy., Bor, M., Pusztai, Á. 933

REFERATES

Fetal uropathies and pulmonary hypoplasia
Jakobovits, Á. 939

HORUS

The medical doctor of “poor people” Prince
László Batthyány-Strattmann M.D. (1870–1931)
Széll, K. 945

Sámuel Zay born 250 years ago (1753–1812)
Kiss, L. 949

FROM THE LITERATURE 953

NEWS 960

Donorsejt eredetű akut leukaemiák allogén csontvelő-transzplantációt követően

Gopcsa László dr.¹ és Pálóczi Katalin dr.^{1,2}

Országos Gyógyintézeti Központ, Budapest (főigazgató: Vályi-Nagy István dr.)¹
Semmelweis Egyetem, Immunológia-Hematológia-Transzfúziológia-Tanszék, Budapest
(tanszékvezető: Pálóczi Katalin dr.)²

A szerzők összefoglalják az allogén csontvelő-átültetés utáni nagyon ritka második betegség, a recipiensben fellépő, de a transzplantált donorsejtekből kialakuló akut leukaemiák klinikai, immunfenotípus, citogenetikai és molekuláris genetikai jellemzőit, valamint a patogenezis lehetséges mechanizmusait. Egy esetük bemutatása és az irodalmi adatok alapján taglalják a donorsejt eredet meghatározásának lehetőségeit és a donor leukaemia kezelésének főbb szempontjait. Bemutatják a donorsejt leukaemia eredetének magyarázatára vonatkozó hipotéziseket, közöttük a donorsejtben jelen lévő okkult leukaemiára, esetleges onkogén ágensnek a gazdaszervezetből a donorsejtbe történő átvitelére és a károsodott immunfelügyelet szerepére hívják fel a figyelmet. Hangsúlyozzák, hogy az allogén csontvelő-transzplantáció után kialakult donorsejt leukaemia tanulmányozása közelebb vihet a leukaemiák patogenezisének megértéséhez, és a leukaemogenesis in vivo modelljeként szolgálhat.

Kulcsszavak: donorsejt leukaemia, allogén csontvelő-átültetés, relapsus, leukaemogenesis

Donor cell derived acute leukemias after allogeneic bone marrow transplantation. The authors survey the clinical, immunophenotypic, cytogenetic, molecular genetic spectrum and pathogenetic mechanisms of donor cell derived acute leukemias after allogeneic bone marrow transplantation. The main aspects for detection of donor cell origin and the available therapeutic approaches are discussed through demonstration of one documented patient and data of the literature. Several hypotheses are summarized which try to explain how donor cell leukemia might arise including occult leukemia in the donor cells, transfer of oncogene from host to donor cells and the role of impaired immune surveillance. Investigation of donor cell leukemia cases might bring closer to understanding the pathogenesis of leukemia serving as a model for studying the leukemiogenesis in vivo.

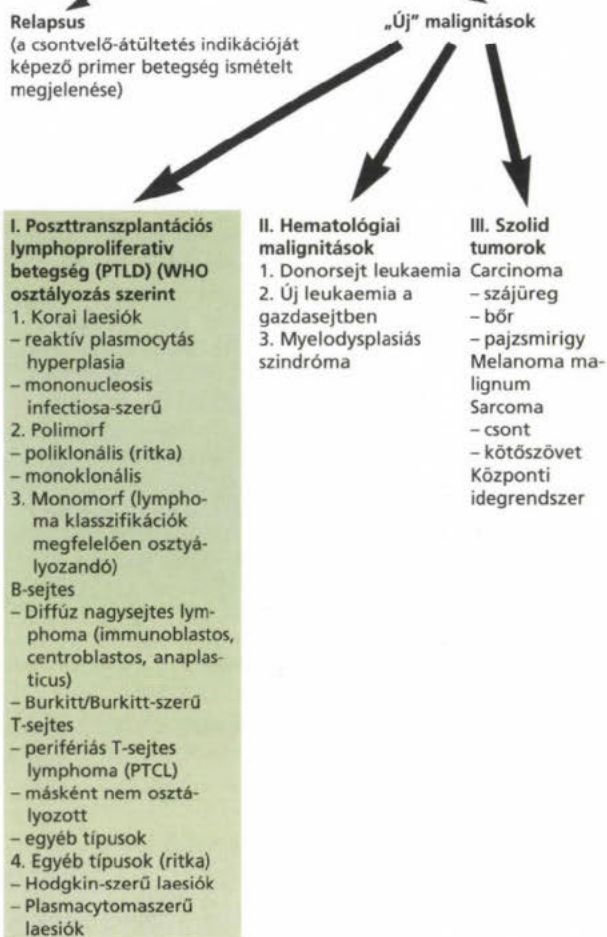
Key words: donor cell leukemia, allogeneic bone marrow transplantation, relapse, leukemogenesis

Az allogén csontvelő-átültetés eredményes kezelési módszer a különböző malignus és nem malignus (veleszületett vagy szerzett) hematológiai és immunológiai betegségek gyógyításában. A csontvelő-transzplantáció indikációját képező malignus betegség visszatérése (relapsus) tartható az egyik legfőbb szövődménynek a transzplantáció után (18, 28). A transzplantációt követő relapsus gyakorisága az alapbetegségtől függően változik; korai betegségstádiumban történt transzplantációt követően az első 3 év során a relapsus gyakorisága 10–30% közé tehe-

tő [akut lymphoid leukaemia (ALL) első komplett remisszió (CR), vagy krónikus myeloid leukaemia (CML) első krónikus fázis (CP)] (28). Ellentétben a korai stádiumú betegséggel, előrehaladott stádiumú leukaemiában (CML akcelerált és blastos fázis vagy ALL > 1 CR) a transzplantációt követő relapsus aránya már 20–70% közé tehető (28). Ezek az adatok arra utalnak, hogy a hemopoetikus őssejt-transzplantáció és az ezzel kapcsolt kezelések valószínűen nem képesek kiirtani maradéktalanul a leukaemiás klónt (28). A klinikai eredmények azonban azt mutatják, hogy a transzplantáción átesett leukaemiamentes betegek száma és túlélése szignifikánsan javul, amit a jobb donorszelekció [humán leukocita antigén (HLA) egyezés], a hatékonyabb szupportív terápia és profilaxis (infekciók, graft versus host betegség, vírusreaktiváció), valamint a poszt-transzplantációs betegség pontosabb monitorozása (minimális reziduális betegség) eredményez. Az allogén csontvelő-átültetésen átesett betegek túlélésének javulásával azonban szignifikánsan megnövekszik a szekunder malignus betegségek kialakulásának esélye (4). A szekunder malignus betegségek között szolid tumorok és malignus hematológiai betegségek szerepelnek (12) (1. ábra). A szolid tumorok megjelenése évekkal később, a transzplantációval összefüggésben adott nagy dózisú kemoterápia és/vagy egésztest sugárkezelés szövődményeként értékelhető. A transzplantációt követő, második be-

Rövidítések: AML = akut myeloid leukaemia; CR = komplett remisszió; CP = krónikus fázis; AP = akcelerált fázis; BP = blastos fázis; HLA = humán leukocitaantigén; GVHD = graft versus host betegség; EBV = Epstein-Barr-vírus; PTLD = poszttranszplantációs lymphoproliferatív betegség; DCL = donorsejt leukaemia; CML = krónikus myeloid leukaemia; ALL = akut lymphoid leukaemia; EBMT = European Group for Blood and Marrow Transplantation; DNS-PCR = dezoxiribonukleinsav polimeráz láncreakció; SAA = súlyos aplaszticus anaemia; MDS = myelodysplasiás szindróma; RCMD = refractory anaemia with multilineage dysplasia; RA = refractory anaemia; RAEB = refractory anaemia with excess blasts; FAB = French-American-British; PAS = perjódsvavas Schiff; APL = akut promyelocytás leukaemia; PML-RAR α = promyelocytás leukaemia-retinoid sav receptor alfa-lánc fúziós gén; FISH = fluoreszcens in situ hibridizáció; RFLP = restriction fragment length polymorphism; STR = short tandem repeat; VNTR = variable number of tandem repeats; RT-PCR = reverz transzkripció polimeráz láncreakció; Ph = Philadelphia; LTC-IC = long term culture initiating cell; mRNS = messenger ribonukleinsav

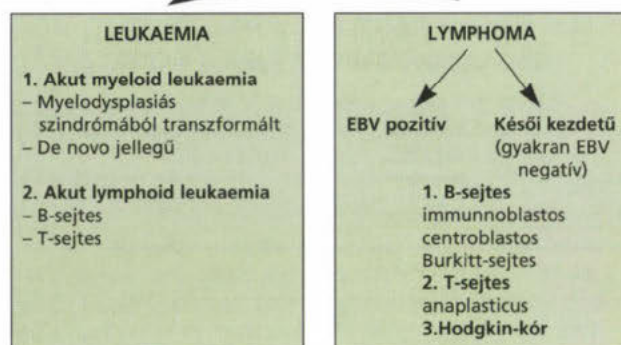
A malignus betegségek típusai allogén csontvelő-átültetést követően



1. ábra: A malignus betegségek típusai allogén csontvelő-átültetést követően

tegségként kialakuló malignus hematológiai betegségek csoportjába korábban ismeretlen új kórképek, közöttük a donorsejt leukaemia is beletartozik (4, 12). E kórképek legismertebb formája az irodalomban poszt-transzplantációs lymphoproliferatív betegség (PTLD) gyűjtőfogalom néven ismert, melyek között EBV (Epstein-Barr vírus) pozitív és ún. késői kezdetű, gyakran EBV negatív lymphomák lehetnek (2, 20, 23, 43, 49). A rendelkezésünkre álló ismeretek szerint a donorsejt eredetű neoplasmák legritkábban előforduló típusa az ún. donorsejt leukaemia (donor cell leukemia, DCL). A nemzetközi irodalomban valamivel több, mint 20 esetet tartanak számon (22, 29, 41) (2. ábra). A donorsejt leukaemia kialakulásának patomechanizmusa ismeretlen. Feltehető, hogy a recipiens szervezetben az eredeti leukaemia kialakulásában szerepet játszó tényezők a csontvelő-átültetés után is fennállhatnak. Ilyen tényező lehet a recipiens genetikai predispozíciója, reziduális leukaemiasejt jelenléte, onkogén ágens perzisztálása, a károsodott vagy alulműködő im-

Donorsejt eredetű neoplasiák



2. ábra: Donorsejt eredetű neoplasiák
PTLD = poszttranszplantációs lymphoproliferatív betegség;
EBV = Epstein-Barr-vírus

munsurveillance, az immunregulatorikus lymphoid sejtek zavara stb., amelyek egymagukban vagy egymással kombinálva a beültetett egészséges donorsejtek malignus transzformációját okozhatják (9). Éppen ezért a donorsejt leukaemia tanulmányozása rendkívüli jelentőségű, mert közelebb hozhat a leukaemogenesis folyamatának megértéséhez, és a későbbiekben hozzájárulhat a betegek hatékonyabb gyógyításához.

Meghatározás

A donorsejt leukaemia (DCL) myeloablatív kondicionálással végzett allogén csontvelő-átültetés után a recipiens gazdaszervezetben a megtapadt donorsejtek akut leukaemia képében megjelenő malignus transzformációját jelenti.

Incidencia és rizikófaktorok

A donorsejt leukaemia igen ritka klinikai entitás. A nemzetközi irodalomban mindössze 23 esetről található közlemény. Első leírói *Fialkow és mtsai* voltak (15), akik ALL miatt allogén transzplantáción átesett fiatal nőbetegnél – röviddel a férfi nemű testvérdonor beültetett sejtjeinek megtapadása után – a donorsejtek malignus betegségét tapasztalták. A donorsejt leukaemia (DCL), mint önálló entitás létezésére azonban a legmerészebbek sem gondoltak. Felismerését különböző nemű donor-recipiens párosításban végzett transzplantációk után a citogenetikai vizsgálatok tették lehetővé. A kezdeti közlemények között *Boyd* (6) megközelítőleg 5%-nak becsülte előfordulását, azonban később ez az arány meglehetősen túlzónak bizonyult. Mások úgy gondolták, hogy a transzplantáció utáni hosszú időintervallum esetén a „relap-

sus” a donorsejteket érinti (12, 33). A fokozatosan bővülő esetismertetésekből kiindulva a European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) Krónikus Leukaemia Munkacsoportja 2001-ben felmérést indított a DCL incidenciájának körvonalazása céljából (24). 85 centrum válaszolt a felmérésre, amely 6 új esetet eredményezett. A 6-ból 1 eset később közlésre került, további 1 betegnél a donorsejt eredet bizonytalan volt. A munkacsoport azzal az állásfoglalással zárta le a vizsgálatot, hogy a DCL előfordulási gyakorisága jóval ritkább, mint azt korábban feltételezték. A munkacsoport regisztrert hozott létre és folyamatosan gyűjtik az új eseteket, melyek között saját, később részletesen feldolgozott, nemzetközi fórumon publikált esetünk is szerepel (21).

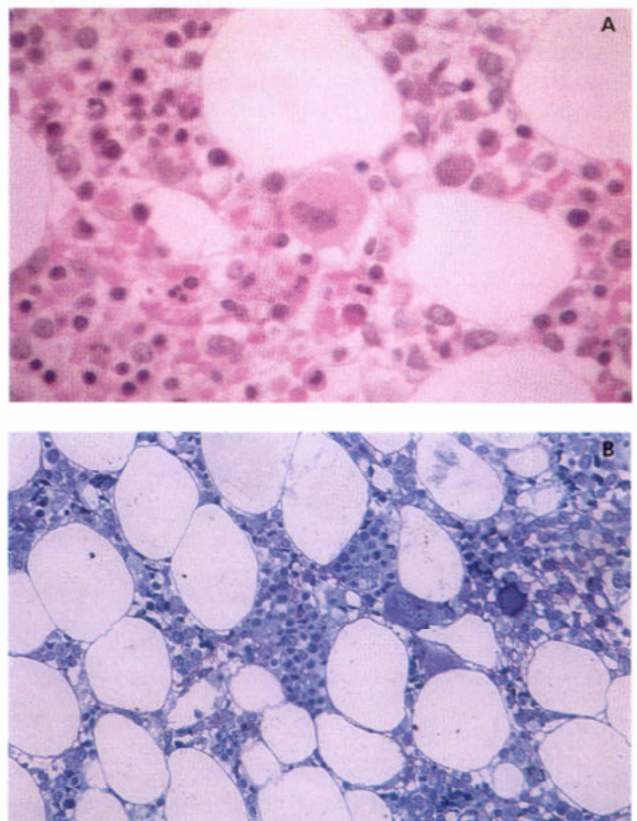
Mind a szervtranszplantációk, mind az allogén csontvelő-transzplantációk után kialakulhat a donorsejtek nemkívánatos proliferációja. A majdnem mindig donor eredetű PTLD gyakorisága 1%-ra tehető allogén csontvelő-transzplantáció után (2, 4). A késői kezdetű lymphomák előfordulási aránya csontvelő-átültetés után megfelel a DCL gyakoriságának. A szolid szerv transzplantációt követően a PTLD összesített gyakorisága kevesebb mint 2%, ebből kevesebb mint 10% indul ki a donorsejtekből (2, 4, 12). Az utóbbi adat nem meglepő, mivel tudjuk, hogy a beültetett szervben levő ún. „passanger” donor eredetű lymphoid sejtek hosszú ideig képesek túlélni a recipiens szervezetében. Ugyanakkor szervátültetést követően kialakult, donorsejt leukaemiának megfelelő betegséget a nemzetközi irodalomban mindeztáig csak egy, májtranszplantáción átesett betegben észleltek (5). A PTLD-k monoklonális típusába sorolt entitások a WHO klasszifikációnak megfelelően osztályozandók, egyes típusai azonban ritkán fordulnak elő (23), így allogén transzplantáció utáni, donorsejt eredetű myeloma multiplexnek megfelelő kórképet még nem írtak le (44). Bár a DCL specifikus rizikófaktorai egyelőre ismeretlenek, az EBV+ PTLD rizikófaktorait széleskörűen tanulmányozták (2, 25). Bhatia (4) szerint a nem HLA-identikus donor, a T-sejt-depleció, a graft versus host betegség (GVHD) megelőzésére vagy a pretranszplantációs terápia részeként alkalmazott antithymocytin globulin (ATG) adása szignifikáns hajlamosító tényezők a PTLD kialakulásában.

Esetismertetés

Az 50 éves férfi betegnél 1992. decemberében Ph'-kromoszóma és bcr-abl pozitív CML-t diagnosztizáltunk. Interferon- és hydroxyurea kezeléssel stabil krónikus fázist lehetett elérni (21). Allogén csontvelő-átültetés történt 1996. januárban, HLA-identikus női testvérdonor sejtjeivel. A kondicionáló kezelés dibrommanit (myelobromol), cyclophosphamid, és cytarabin adásával történt (27). Ciclosporin-A és rövid metotrexat GVHD prevenció kezelését alkalmaztunk.

Nem fejlődött ki akut GVHD, ezért az immunszuppresszív kezelést 4 hónap után felfüggesztettük. Ismételt teljes hematológiai és molekuláris biológiai remissziót igazoltunk (Ph'-, bcr-abl PCR negatív, XX, donor típusú kromoszómakészlet, VNTR-rel donor típusú kimérismus, donor típusú vércsoport).

Négy és fél évvel a transzplantáció után, 2000. júliusában, pancytopenia miatt vettük fel osztályunkra. A csontvelőbiopszia myelodysplasticus szindrómának felelt meg, blastok jelenléte nélkül (3. ábra A). Továbbra is teljes donor kiméra státuszt igazoltunk. Transzfúziós szupportív kezelésben részesült. Öt hónappal később a csontvelőben AML képet lehetett igazolni, 50% blast aránnyal (3. ábra B). A perifériás vérben is megjelentek a blastok, 4–5%-ban. A csontvelői blastsejtek immunfenotípusa: CD34+, CD33+, CD13+, HLA-DR+ és TdT+. A T-, NK-, és B-sejt-antigének a blastokon nem jelentek meg (4. ábra). A csontvelő kromoszómavizsgálata 100%-ban 46XX nemi kromoszómát, donor típusú vércépzést igazolt, citogenetikai eltérés nélkül. A perifériás vérben két-színű FISH-analízissel a sejt-magban Y-kromoszómát (recipiens sejt) nem lehetett igazolni. A sejtek dominálón XX genotípust mutattak, elvéve X trisómia és X tetrasómia is előfordult. Kombinált fenotípus és genotípus vizsgálattal a csontvelőből nyert, izolált CD34+ sejtek Y-kromoszómára specifikus próbával negatívnak bizonyultak, de igazolták az XX (donor) eredetet. Ph'-kromoszóma jelenléte nem igazolódott. RT-PCR analízissel bcr-abl átrendeződés nem igazolódott. A vércsoport-szerológia továbbra is donor típusú vércépzést mutatott. A short tandem repeat (STR) analízis a poszttranszplantációs leukaemia sejteket donor eredetűnek igazolta. Az alkalmazott módszerek segítségével igazolódott, hogy a CML miatt csontvelő-átültetésen átesett betegben egy új akut myeloid leukaemia alakult ki, melyet a beültetett donorsejtek malignus transzformációja eredmé-



3. ábra: A donorsejt leukaemia kialakulásának fázisai (A) A myelodysplasiás szindróma. Az erythroid sejtvonalon dysplasticus eltérések láthatók. Az erythropoiesis hypoplasticus és megaloblastoid képet mutat (H&E festés, $\times 400$) (B) MDS progresszió: akut myeloid leukaemia. Hypocellularis csontvelő a neoplasticus sejtek interstitialis infiltrációjával (May-Grünwald-Giemsa-festés, $\times 200$)

nyezett. A beteg a súlyos hematológiai kép ellenére klinikailag jó állapotban volt, de transzfúzióra szorult. Nem adtunk antileukaemiás kezelést, kivéve a per os dexamethasone terápiát. A donor testvért többször is átvizsgáltuk, egészségesnek találtuk. A testvér donor vérképe és csontvelői sejtösszetétele morfológiai, immunfenotípus és citogenetikai vizsgálatokkal ismételtelen is negatívnak bizonyult.

A donorsejt leukaemia általános klinikai jellemzői

A nemzetközi irodalomban eddig ismertetett 23 DCL-ás betegből 12 nő, 11 férfi volt, az átlagos életkor 22,7 évnél (3–58 év) bizonyult (1. táblázat). A DCL 20 esetben leukaemia, 3 betegben pedig nem malignus betegség allogén transzplantációját követően alakult ki. A primer diagnózisok a következők voltak: CML (n = 8), ALL (n = 7), AML (n = 4), súlyos aplasztikus anaemia (SAA) (n = 2), thalassaemia (n = 1) és krónikus lymphoid leukaemia/myelodysplasiás szindróma (n = 1) (7–9, 21, 22, 29). HLA-egyezsé szerint a donorok megoszlása: 22 HLA-identikus, 1 donor 1 DP antigénben különböző volt. A recipiens és a donor neme 17 esetben különbözött. A kondicionáló kezelések heterogének voltak, 16 betegnél egésztest-besugárzást tartalmazó, 7-nél csak kemoterápia alapú protokollt alkalmaztak, ezen belül saját 1 betegünk myelobromol alapú kemoterápiát kapott (21, 27). A transzplantáció és a donorsejt leukaemia diagnózisa között eltelt idő 2 és 135 hónap között volt (átlagosan 32,5 hónap). A 23 betegből 5 esetben a transzplantációt követő 1 éven belül fejlődött ki a DCL, míg 18 betegnél 1 és 11 év között fordult elő, közülük 5 éves vagy hosszabb időintervallumot 4 betegnél észleltek (9, 21, 26, 50). A DCL kizárólag akut leukaemia klinikai képében jelentkezett. A 23 esetből 13 volt ALL és 10 AML (21, 22, 29). A 13 ALL-es esetből mindössze 6-nál ismert a kóros sejt típusa, mely szerint 5 B-sejtes és 1 T-sejtes leukaemia igazolódott (10, 11, 14, 26, 41, 42).

A 10 donorsejt eredetű AML-ből 7 de novo, 3 pedig szekunder, myelodysplasiás szindrómából (MDS) transzformált betegség volt (21, 30). A 3 MDS-sel jelentkező beteg közül saját betegünkben alakult ki refrakter cytopenia, mely több sejtvonalat érintő dysplasia (refractory cytopenia with multilineage dysplasia, RCMD) kategóriába tartozott és rövid idő alatt (5 hónap) transzformálódott AML-be (21) (3. és 4. ábra). Ehhez hasonló féleven belüli transzformációt írt le Brunstein is (8). A harmadik betegnél több mint 2 év után, fokozatosan következett be a transzformáció morfológiai és citogenetikai progresszióval (30). Hét AML-es beteget soroltak be a French-American-British (FAB) klasszifikációnak megfelelően (M0: 1, M1: 2, M2: 2, M4: 1, M5a: 1.) (7–9, 13, 22, 29, 50). Kezdeti megjelenéskor 2 esetben észleltek chloromát, mely az egyik betegnél a rectum területén helyezkedett el (13), a másik betegnél bilaterális emlőinfiltrációval jelentkezett (50). A csontvelő az esetek nagy részében a diagnóziskor leukaemiás infiltrációt mutatott (10–90% blast arány). A leukaemia igazolásának időpontjában 2 beteg kapott még GVHD miatt immunszuppresszív terápiát.

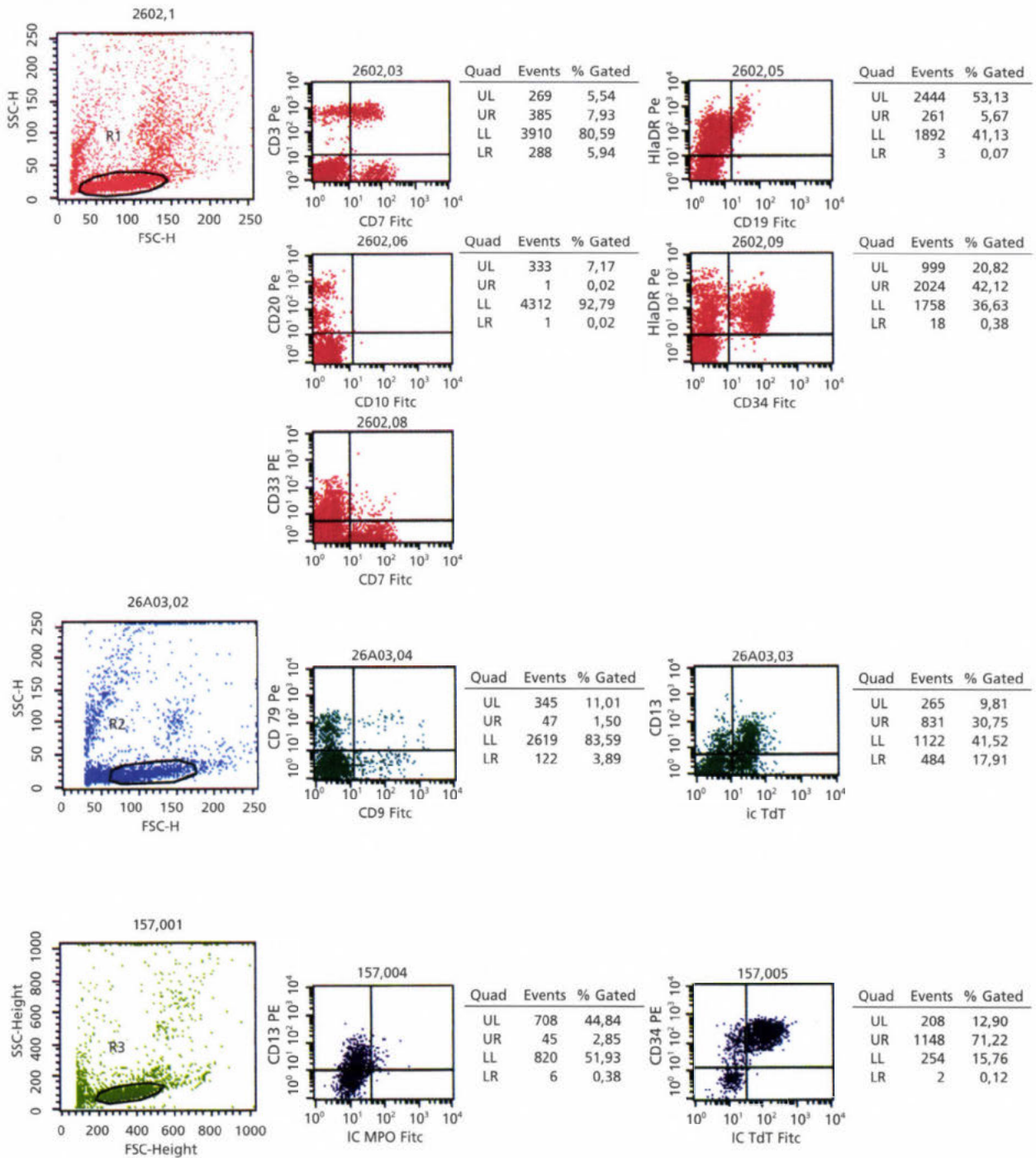
A 13 donorsejt ALL-ből a legtöbb L1 vagy L2, 1 pedig Burkitt-sejtes morfológiát mutatott (10). Az általános tünetek mellett 1 betegnél jelentkezett perifériás lymphadenopathia és hepatosplenomegalia (10). Vérbétkben thrombocytopeniát gyakran észleltek és 5 betegnél volt perifériás vér érintettség (lymphoblast arány 6–76,7%) a diagnóziskor. Az ALL-es betegek az AML-es esetekhez hasonlóan kiterjedt csontvelő-érintettséget mutattak (20–90%). A diagnóziskor 3 ALL-es betegnél alkalmaztak még immunszuppresszív kezelést GVHD profilaxis vagy terápia részeként.

Immunfenotípus jellemzők

Tíz betegnél végeztek immunfenotípus vizsgálatot a leukaemiás sejtpopuláció jellemzésére. A 6 AML-es betegnél a myeloid differenciációt a CD33 (5/5 pozitív)

1. táblázat: A donorsejt leukaemiás betegek jellemzői az irodalomban közölt adatok alapján

| Betegek | Donorok | Kondicionáló kezelés |
|--------------------------|--------------------------------|--|
| Betegszám: 23 | HLA-identikus testvér: 19 | TBI + Cy: 12 |
| Átlagos életkor: 22,7 év | HLA-identikus unokatestvér: 1 | TBI: 2 |
| Nő: 12 | Nem rokon donor: 2 | TBI + CY + Ara – C: 2 |
| Férfi: 11 | HLA-különböző (1DP antigén): 1 | CY: 2 |
| | | CY + ATG: 2 |
| | | BU + CY +/- ATG: 2 |
| | | DBM + ARA – C + CY: 1 |
| Alapbetegség | Recipiens/donor nem | Össejtforrás |
| CML: 8 | Nő/férfi: 9 | Csontvelő: 23 |
| ALL: 7 | Férfi/nő: 8 | |
| AML: 4 | Nő/nő: 3 | Csontvelő-átültetés – DCL kialakulás: 32,5 hónap |
| SAA: 2 | Férfi/férfi: 3 | Donorsejt leukaemia: |
| Thalassaemia: 1 | | ALL: 13 |
| CLL/MDS: 1 | | AML: 10 |



4. ábra: A donorsejt akut myeloid leukaemia kettős monoklonális antitest jelöléssel végzett áramlási citometriás analízise. A sejt-populáció CD34, CD33, CD13 és TdT markerekkel mutatott pozitív eredményt
 CD33, CD13 = panmyeloid marker; CD20, CD19, CD10, intracytoplasmatic CD79alfa = pan-B-sejt marker; CD3, CD7 = pan-T-sejt marker; CD9 = pre-B-sejt marker; ic MPO = intracytoplasmaticus mieloperoxidáz; CD34 = progenitorsejt antigén; TdT = terminális dezoxinukleotidil transzferáz; HLA-DR = nem sejtvonalspecifikus antigén; FITC = fluorescein izotiocianát; PE = phyco-erythrin

tív), CD13 (4/4 pozitív), valamint az intracitoplazmatikus mieloperoxidáz (MPO) (2/3 pozitív) markerek vizsgálata bizonyította (9, 21, 22, 30, 50). Egy betegnél a CD33+ sejtek CD7 koexpressziót mutattak (22). Az összes vizsgált esetben hordozták a blast sejtek a CD34 progenitorsejt markert. Szokatlan módon, sa-

ját közt esetünkben a CD13+ myeloid sejtek terminális dezoxinukleotidil transzferáz (TdT) expressziót mutattak (21) (4. ábra). Az ALL-ek az áramlási citometria szerint B-sejtesnek bizonyultak (10, 11, 26, 36, 41). A pan-B antigének közül a CD19 az összes vizsgált esetben pozitív eredményt adott.

Citogenetika

A *de novo* AML-ben, MDS-ben és szekunder AML-ben megismert citogenetikai abnormalitások DCL-ben is megfigyelhetők. A DCL-ben kimutatott t(8;21) (n = 2) és t(9;11) (n = 1) *de novo* AML-re, a 7-es monoszómia (n = 1) MDS-re, addicionális 21q abnormalitás és multiplex kromoszómaabnormalitások (n = 3) szekunder AML-re jellemzők (7–9, 13, 19, 30, 50). Egy betegnél (saját közölt esetünk) citogenetikai szinten kimutatott normális karyotypus ellenére X-, Y-, 7-es, 8-as, 20-as és 21-es kromoszóma centromerspecifikus interfázis fluoreszcens *in situ* hibridizációs (FISH) próbával a sejtmagok 10–12%-ában 4 szignál észleltek, utalva egy minor tetrasomiás klón jelenlétére (21). Az ALL-es betegek valamivel több mint a fele nem mutatott citogenetikai eltérést. 3 betegnél találtak Philadelphia- (Ph-) kromoszómát vagy annak deriváltját (33, 41, 45). A Burkitt-sejtes leukaemia atípusos, erre az entitásra nem jellemző t(14;18) abnormalitást hordozott (10). A Schmitz által leírt citokémiával és immunhisztokémiával igazolt T-ALL del 6q abnormalitást tartalmazott (42). A cadaver májtranszplantáció után 2 évvel kialakult DCL a *de novo* akut promyelocytás leukaemia összes jellegzetességét [t(15;17), promyelocytás leukaemia-retinoid sav receptor alfa-lánc fúziós gén (PML-RAR) pozitivitás] hordozta (5).

A donorsejt eredet bizonyítása

A laboratóriumi molekuláris metodikák fejlődésével a leukaemia donorsejt eredetének bizonyítására jelentősen megváltoztak a követelmények (35, 46). Természetesen csupán csak spekuláció marad, hogy az 1970-es években és az 1980-as évek elején nukleáris fluoreszcenciával és Y-test kimutatásával, valamint citogenetikai analízissel leírt esetek vajon a modern eljárásokkal, a korábbival azonos eredményt adnának-e (2. táblázat) (3).

Három DCL esetben egyedül az ellentétes nemű recipiens-donor párokból származó sejtek citogenetikai analízise alapján határozták meg a leukaemia eredetét (11, 39, 42). Két esetben további kromoszómaabnormalitás megjelenése is segítette a diagnózist. Egy CML-es férfi betegben csak normális, a női donornak megfelelő XX kromoszómát észleltek, mégis némi kétség adódik a donorsejt eredetét illetően (11, 46). Elképzelhető ugyanis, hogy a leukaemiás klón sejtei elvesztették az Y-kromoszómát, mely mellett az X-kromoszóma duplikációja következett be, míg a Ph'-tulajdonság citogenetikai szinten nem nyilvánult meg. Egy esetben úgy tűnt, mintha a leukaemia mind a recipiens, mind a donor sejtvonalat érintené, utalva a reciprok géntranszfer szerepére (19). További 6 esetben interfázis nukleáris fluoreszcencia és/vagy Y-test kimutatása támasztotta alá a donorsejt eredetét (13, 15, 47). Egy beteg-

nél azonos nemű volt a donor, és a későbbi metodikák úttörőjeként, az ALL-es perjódsavas Schiff (PAS) pozitív blastokban sikeresen analizálták a donorsejtekre jellemző nukleáris fluoreszcenciát (36). Két munkacsoport verifikálta a karyotypus analízissel felvetett Y-kromoszóma jelenlétét vagy hiányát Y-specifikus FISH-próbával (34, 41). Nagy előrelépést jelentett, hogy a citogenetikai eredményeken felül *Witherspoon* (50), valamint *Feig* (14) molekuláris analízist, ún. restrikciós fragment length polymorphism meghatározást (RFLP) végzett a DCL igazolására. Ezt követően igen pontos, ún. short tandem repeat (STR) vagy variable number of tandem repeats (VNTR) vizsgálatokat végeztek a recipiens és donor genom jelenlétének megkülönböztetésére (7–9, 21, 29).

A transzplantáció utáni kimerizmus vizsgálatok gyakorlatából azonban tudjuk, hogy esszenciális egy-nél több genetikai marker használata. Testvérek között ugyanis egy genetikai marker vizsgálatával 1:4 az esély, hogy az eredmény azonos lesz, mivel az adott szekvenciára a testvérek heterozigoták vagy homozigoták lehetnek (46). Három genetikai próba esetén az azonosság 1:32-re csökken (26, 46). A 8 VNTR- vagy STR-analízissel vizsgált esetből 3-nál alkalmaztak 3 vagy több genetikai markert a donor eredet bizonyítására (7–11, 22, 29, 33). Mai tudásunk szerint a legpontosabbnak tartott módszer az immunfenotípus és genotípus vizsgálatok kombinációja, amellyel a kérdéses leukaemia blastsejt genetikai hovatartozása megállapítható (22). Ilyen módszer volt a CD10+ ALL-es blastsejtekben, vagy a CD34+ AML-es sejtekben a nemi kromoszómák FISH analízise (21, 26). Egy CML miatt transzplantáción átesett betegben az új donorsejt leukaemia pontosan bizonyítható volt a morfológiailag azonosított donor blastsejtek MDS-re jellemző 7-es monoszomiájának FISH-vizsgálatával (30). Emellett az eredeti CML-re jellemző bcr-abl onkogén termék reverz transzkripció polimeráz láncreakció (RT-PCR) módszerrel sem volt kimutatható. A kombinált módszerek kiemelkedő lehetőségét az áramlási citometria és sejtszorter alapján nyert CD34+ blastsejtek VNTR- vagy FISH-analízise jelenti, amelyet 3 esetben alkalmaztak (8, 21, 22). A májtranszplantációt követő donorsejt APL-ban a 3 VNTR-markeren kívül morfológiailag, valamint a HLA-inkompatibilitást felhasználva, immunhisztokémia és FISH-vizsgálatok kombinálásával határozták meg a leukaemia eredetét (5). A 3 vagy több STR- vagy VNTR-markerral, illetve kombinált fenotípus és genotípus vizsgálatokkal meghatározott esetek kapcsán megállapítható, hogy a DCL valóban létező klinikai entitás (21, 22, 46).

Terápia

A kemoterápiás eredmények és a túlélési adatok 19 betegnél ismertek. Konvencionális dózisú kemoterápiás indukciós kezelést 16 beteg kapott, melynek hatására 7 beteg komplett remisszióba és 1 parciális

2. táblázat: A donorsejt eredet igazolására használt vizsgálati módszerek

| Referencia | Recipiens kor/nem | Primer diagnózis | Donor nem | DCL | BMT-DCL (hó) | Citogenetika | Quinacrin festés | Y-test | FISH | PCR | RFL P | VNTR /STR | Kombinált vizsgálat* |
|-------------|-------------------|------------------|-----------|-------|--------------|--------------|------------------|--------|------|------|-------|-----------|----------------------|
| Fialkow | 16 év/nő | ALL | férfi | ALL | 2 | + | | + | | | | | |
| Thomas | 7 év/nő | ALL | férfi | ALL | 4 | + | + | + | | | | | |
| Goh | 4 év/férfi | AML | férfi | AML | 22 | + | + | + | | | | | |
| Elfeinbein | 22 év/férfi | AML | nő | AML | 34 | + | + | + | | | | | |
| Newburger | 12 év/férfi | ALL | férfi | ALL | 20 | + | + | | | | | | + |
| Smith | 9 év/férfi | CML | nő | ALL | 21 | + | + | | | | | | |
| Witherspoon | 25 év/nő | ALL | nő | AML | 72 | + | | | | | +(1) | | |
| Smitz | 22 év/nő | T-ALL | férfi | T-ALL | 48 | + | | | | | | | |
| Feig | 3 év/nő | T-ALL | férfi | B-ALL | 24 | + | | | | | +(1) | | |
| Palka | 12 év/nő | ALL | férfi | ALL | 36 | + | | | | | | | |
| Cullis | 30 év/férfi | CML | nő | ALL | 12 | + | | | | | | | |
| Mouratidou | 16 év/nő | AML | férfi | ALL | 12 | + | | | +(1) | | | | |
| Browne | 19 év/férfi | SAA | nő | AML | 9 | + | | | | | | +(8) | |
| Katz | 5 év/férfi | Thalass. | nő | ALL | 60 | + | | | +(1) | | +(3) | | + |
| Cransac | 37 év/nő | AML | nő | B-ALL | 36 | + | | | | | | +(1) | |
| Mc Cann | 21 év/nő | CML | férfi | ALL | 5 | + | | + | | | | +(1) | |
| Lowsky | 43 év/férfi | CML | nő | AML | 36 | + | | | +(1) | +(1) | | | + |
| Cooley | 25 év/férfi | CML | nő | AML | 135 | + | | | +(2) | | | +(3) | |
| Saito | 42 év/férfi | CML | férfi | ALL | 39 | + | | | +(2) | | | | |
| Hambach | 38 év/férfi | CML | férfi | AML | 14 | + | | | +(1) | +(1) | | +(1) | + |
| Gopcsa | 58 év/férfi | CML | nő | AML | 60 | + | | | +(6) | +(1) | | +(3) | + |
| Lawler | 12 év/nő | SAA | nő | AML | 6 | + | | | | | | +(1) | + |
| Brunstein | 45 év/férfi | CLL/MDS | férfi | AML | 42 | + | | | | | | +(1) | + |

* Morfológiai +/- fenotípus +/- genotípus vizsgálat

Thalass = thalassaemia; () = alkalmazott szondák száma; ALL = akut lymphoid leukaemia; AML = akut myeloid leukaemia; T = T-sejtes; B = B-sejtes; CML = krónikus myeloid leukaemia; SAA = súlyos aplaszticus anaemia; MDS = myelodysplasiás szindróma

remisszióba került (összesített reagálási arány 50%). A kemoterápiára adott válaszban az ALL-es és AML-es esetek között nem volt szembetűnő különbség. A 7 komplett remisszióba került beteg között később 2 relapsust figyeltek meg. További 2 betegnél komplett remisszióban, második allogén őssejt-transzplantáció történt a remisszió konszolidálására (egy betegnél az első transzplantációt biztosító testvérdonorról, busulphan + cyclophosphamid előkészítéssel, a másik betegnél az első transzplantációtól eltérő, nem rokon női donortól származó sejtekkel, alacsony dózisu egésztest-besugárzás és fludarabine előkészítés után, „non-myeloablatív” őssejt-transzplantációval) (13, 22). Mindkét beteg betegségmentessé vált. A kemoterápiára nem reagáló betegek prognózisa nagyon rossz volt, mindössze 1 beteg reagált a második vonalbeli kezelésre. Összességében 8 betegnél sikerült remissziót elérni, míg 11 meghalt progresszív betegség, vagy a kemoterápiát követő komplikációk következtében. Az EBMT Krónikus Leukaemia Munkacsoportjának felmérésében szerepelt 6 betegből 2 beteg él remisszióban, alternatív testvérdonoros, illetve nem rokon donoros transzplantációt követően. Négy beteg meghalt (2 kemoterápia, 2 beteg az első transzplantációval azonos testvérdonortól történt allogén csontvelő-átültetés komplikációjában (24).

A fenti adatok alapján jelenleg a DCL optimális kezelése nem határozható meg. Az elérhető terápiás stratégiák (konvencionális dózisu kemoterápia, második allogén csontvelő-átültetés) nem különböznek a recipiens sejt eredetű leukaemia relapsusokban alkalmazottaktól. A DCL patomechanizmusában szereplő hipotézisek között a donorsejt, az onkogén

agens és a gazda stroma kölcsönhatásokat figyelembe véve, talán tanácsos lehet a második allogén csontvelő-átültetés céljára alternatív donort választani. Ugyanakkor a myeloablatív retranszplantáció magas morbiditási és mortalitási eredményeit megfontolva, az ún. nonmyeloablatív őssejt-transzplantáció a túlélés javítására kínálkozó lehetőség (22).

Megbeszélés

A recipiens alapbetegségét képező leukaemia és a transzplantáció után kialakult donorsejt leukaemia összehasonlításakor szembetűnő, hogy az alapbetegség és a donorsejt leukaemia legtöbbször azonos sejtvonalhoz tartozik, azaz mindkettő myeloid, vagy mindkettő lymphoid típusú (13 eset, ebből 7 lymphoid, 6 myeloid leukaemia). Hat olyan recipiens alapbetegség-donorsejt leukaemia kombináció volt, amelyekben a leukaemiák különböző sejtvonalhoz tartoztak. A CML miatt transzplantáción átesett 8 betegben, a kialakult donorsejt leukaemia vizsgálata jobban elvégezhető, mivel a CML citogenetikai, FISH- és RT-PCR-vizsgálatokkal jól és pontosan feltérképezhető. A rendelkezésünkre álló adatok alapján a 8 CML-es betegből háromban Ph-kromoszóma pozitív ALL alakult ki a donorsejtekben (33, 41, 45). Ilyen esetekben szóba jöhet a recipiens eredetű maradék leukaemiás őssejtek és a donorsejtek közötti onkogén átviteli mechanizmus szerepe, mivel mindkét leukaemiában azonos onkogén jelátvitel működik közre a betegség kialakulásában.

Ugyanakkor további 4 CML esetben semmilyen módszerrel sem találtak a bcr-abl onkogén jelenlétére utaló eltérést a kialakuló donor leukaemia sejteiben (9, 21, 22, 30).

A transzplantáció után fellépő donorsejt leukaemiákban számításba kell vennünk az okkult leukaemia lehetőségét a donorban (9, 32, 33). A recipiensben kialakult donorsejt eredetű betegségek ellenére az összes donor egyén egészséges és sejteikben specifikus citogenetikai vagy molekuláris eltérések nem észlelhetők. A transzplantált donorsejtek azonban recipiens mikrokozonyzetbe kerülnek, és számos változáson mehetnek keresztül. Mindenekelőtt a recipiens stromasejtjeitől kapja a donorsejt a szaporodásra és osztódásra vonatkozó jeleket (szabályozó citokinek), és együtt kell működnie a recipiens lokális antigénprezentáló sejteivel is (40). Másrészt, a transzplantációs beavatkozás, a recipiens további tartós immunszuppresszív kezelése, a recipiens mikrokozonyzet és egyéb ismeretlen tényezők azt eredményezik, hogy a beadott őssejtek jól mérhető, telomerhossz-rövidülésen mennek keresztül, vagyis az őssejt „öregszik”, amely teoretikusan kiválthat vagy aktiválhat genomikus szintű eltéréseket (38, 48). Tehát a recipiensben megtapadt donor őssejt különbözhet a donor saját őssejtjeitől. Előfordulhat, hogy a donorsejt a csontvelő-átültetés utáni reexpansió és ismételt stressz kapcsán szerezhet leukaemogen potenciált (30). Nyilvánvaló leukaemia transzmissziót mindeztől csak *Niederwieser* írt le (37). A 29 éves nőbetegnél CML miatt HLA-identikus őssejt-transzplantációt végeztek. Meglepetésre, a donor csontvelő a levételkor 38% myeloblastot tartalmazott, t(1;5) citogenetikai eltéréssel. A transzplantációra előkészített recipiensnek beadták a csontvelőt. A donorban a csontvelővételt követően 1 hónappal klinikailag is dokumentált AML alakult ki. A recipiensben, a várttal ellentétben, csak 5 hónappal később jelent meg ugyanaz az AML. Ez az eset bizonyította, hogy a kóros, leukaemiás sejtek is képesek megtapadni és osztódni a HLA-identikus gazdaszervezetben. Kezdetben azonban normális haematopoieticus sejtalakokat láttak, a leukaemia kifejlődése késleltetett volt, az immunszuppresszió okozta immunhiány ellenére. A szerzők ezt a leukaemia sejtek lassúbb növekedésével, a GVHD profilaxisként adott methotrexate antileukaemiás hatásával, valamint a recipiens radiorezisztens NK-sejtjeinek, vagy a donor szuppresszor sejteinek autoimmunszerű funkciójával magyarázták (37). A CML autológ transzplantációjával szerzett tapasztalatok is arra utaltak, hogy a Ph-kromozómával kontaminált őssejtkészítmény beadása után a kóros sejtek lemaradnak a megtapadási (engraftment) és repopulációs versenyben, így kezdetben gyakran csak Ph negatív haemopoiesis észlelhető (16). Később fokozatosan megjelenik a Ph pozitív klón is. Ismerjük azt is, hogy transzplantáció után, a hosszú távú stabil vérképzésért a beadott készítményben levő el nem kötelezett őssejt kompartment differenciációja a felelős, amely a rövid távú haemopoiesist biztosító ún. elkötelezett progenitorok funkcióját váltja fel. Ezért elképzelhető, hogy a recipiensben, a késleltetett leukaemiamanifestáció a

megtapadási versenyben való „lemaradás” és a normális őssejtkészlethez hasonlóan, a leukaemiaprogenitorok kialakulásához szükséges idő együttes eredménye lehet. További figyelmet felkeltő tanulsággal szolgált a májtranszplantáció után kialakult DCL is. Egyfelől az eset bebizonyította, hogy HLA-inkompatibilis leukaemia klón szaporodni képes a recipiens szervezetében. Másfelől ismert, hogy a donor eredetű lymphoid sejteken kívül egyéb sejtvonal megtapadása nagyon ritka a szolid szerv transzplantáció után, ezért a graftban el nem kötelezett őssejtek jelenlétét kell feltételezni (5).

Az EBMT felmérését is beleszámítva, 3 betegnél idegen donoros csontvelő-átültetés után jelentkezett a DCL (24). Ez a tény arra utal, hogy nem familiáris genetikai predispozícióval állunk szemben DCL-ban.

Számos feltételezés született az „onkogén anyag” átvitelére vonatkozóan a recipiensből a transzplantáció során megtapadt donorsejtbe. A DCL időbeli kialakulása szempontjából *Mc Cann* korai (kevesebb, mint 6 hónap) és késői eseményeket különböztetett meg (32, 33). Az ún. korai DCL morfológiailag és citogenetikailag azonos az eredeti recipiens leukaemiával és kifejlődése valószínűen szoros kapcsolatban áll az eredeti leukaemiás transzformációban közreműködő mechanizmusokkal. A transzformációt domináns onkogén DNS-transzfer okozhatja, amelynek forrása lehet onkogén vírus vagy a degenerált, sugárkezelés által indukált gazda leukaemia sejt. Állatkísérletek megfigyelései szerint a sugárkezelés aktiválni képes a latens vírust (33). Alternatív mechanizmusként szóba jön a reziduális kóros gazdasejt fúziója az ép donorsejttel. 1971-ben *Fialkow* (15), majd 1972-ben *Thomas* (47) által leírt 2 eset kapcsán a Seattle-i munkacsoport azt javasolta, hogy a graft sejt károsodásának megelőzése érdekében az egészséges test-besugárzás után késleltetni kell a csontvelő beadását. A donorsejt leukaemia azonban nagyon ritkán fordul elő, ezért újabb tényezőket kell keresni a kialakulás hátterében (32).

Az utóbbi években, széles körben elterjedté vált egy új transzplantációs eljárás, a non-myeloablatív őssejt-transzplantáció. Ebben a helyzetben viszonylag hosszú ideig vannak jelen párhuzamosan a malignus sejtek, a recipiens normális haemopoieticus sejtei és a beadott donorsejtek a recipiens szervezetében. Egy feltételezett onkogén transzferre tehát bőven volna lehetőség, azonban rajtuk kívül még egyetlen munkacsoport sem számolt be non-myeloablatív őssejtátültetés kapcsán kialakult DCL-ről.

Az ún. késői DCL-ben azt feltételezték, hogy a hajlamosító faktorok egymagukban vagy egymással kombinálva fordulnak elő (32, 42, 50). Azt gondolták, hogy az első onkogén transzfer a transzplantáció idején történik, míg egy második onkogén ágens aktivációja vagy részvétele, amely már a betegség megjelenését váltaná ki, hosszú latenciaperiódus után következik be (32, 33). Az utóbbi lépésben a vírusátvitel szerepe is felmerült. Ezt B-sejtes PTLDBen kimutatott EBV-DNS integráció vagy vírusantigén expresszió indirekt bizonyítékai támaszthatják alá (2, 49). Az onkogéntranszfer kapcsán jogosan

felmerülő kérdés, hogy vajon mennyi ideig perzisztálhat az onkogén a gazdaszervezetben a teljes donor típusú kimerizmus ellenére. A választ a kimerizmus vizsgálatok adatai és a leukaemia relapsusok időbeli megoszlása körvonalazhatja. Molekuláris kimerizmus vizsgálatok alapján a recipiens haemopoeticus sejteinek progresszív eltűnése 2-4 évvel a transzplantáció után várható (31). Nem rokon donoros csontvelő-átültetés után a recipiens sejtek eltűnése gyorsabb, tükrözve a nagyobb genetikai különbséget. A reziduális recipiens genom kimutatása mellett a gazdasejt leukaemia visszatérése ideje (relapsus) is következtetni enged az onkogének feltételezett perzisztálására. A valódi leukaemia relapszusok általában a transzplantáció utáni első 2 évben fordulnak elő és nagyon ritkák 6 év után (28). A haemopoeticus elemek vizsgálata mellett azonban nem szabad szem elől téveszteni a mikro környezet szerepét sem. A stroma hosszú ideig tárolhat reziduális messenger ribonukleinsavat (mRNS) vagy egyéb onkogén anyagot, ami adott esetben transzfektálhatja a donor sejteket (33).

Az immunfelügyelet (surveillance) károsodása jól ismert csontvelő-átültetés után, amely szerepet játszhat a DCL kifejlődésében (1, 9). A recipiens defektív immunválaszában számos faktor közreműködhet: 1. lehet, hogy nem képesek regenerálni a teljes új lymphocytarepertoárt; 2. a graft nem tartalmaz elegendő számú és variációjú önmegújuló lymphoid progenitort; 3. a thymus involúciója esetén a T-sejtek érése nem a szabályos úton halad; 4. az immunosuppresszív gyógyszerek T-sejt-abnormalitást okozta iatrogen immundeficienciát indíthatnak el (1, 40). Az immundeficiencia, főleg a T-sejt alapú celluláris immunhiány, hozzájárulhat, hogy a donorsejtek fogékonnyá váljanak a malignus transzformációban szerepet játszó faktorok iránt. A transzformációban közreműködő faktor lehet az onkogén transzfer, a látens vírusfertőzés vagy a donorsejt rexpanszió okozta stressz, amely sérült T-sejt-kontroll fennállásakor a kóros klón növekedéséhez és végül a DCL klinikai megjelenéséhez vezethet.

A donorsejt leukaemia tanulmányozása azonban kiemelkedő jelentőségű, mert egy rendszeresen ellenőrzött és szorososan monitorozott betegcsoportban jelentkeznek, amely lehetőséget teremthet a leukaemiák kialakulásában szerepet játszó faktorok feltérképezésére és a leukaemogenesis folyamatának megértésére.

Köszönetnyilvánítás: A szerzők köszönetet mondanak az OGYK Hematológiai és Immunológiai Intézet Immunológiai Osztály és Csontvelő-átültető Részleg összes dolgozójának a bemutatott beteg kezelésében és ápolásában nyújtott áldozatos munkájáért. A munkát az NKFP 1/024/2001 pályázat támogatta. A kivonatos esetismertetésben bemutatott beteg részletes kórtörténete a 21. számú közleményben található, amely dr. Pajor László (OTKA T 025812, FKFP 0388/2000) közreműködésével és segítségével készült.

IRODALOM: 1 Abbas, K. A., Lichtman, A. H., Pober J. H. és mtsai: Transplantation Immunology. In Cellular and molecular immunology. Szerk.: Abbas, K. A., Lichtman, A. H., Pober, J. H. W. B. Saunders Company, Philadelphia, 2000, 363-383. old. – 2. Am-

binder, R. F.: Epstein-Barr virus infections. In Hematopoietic cell transplantation. Szerk.: Thomas, E. D., Blume, K. G., Forman, S. J. Blackwell Scientific Publications, Malden, 1999, 607-616. old. – 3. Anastasi, J., Thangavelu, M., Vardiman, J. W. és mtsai: Interphase cytogenetic analysis detects minimal residual disease in a case of acute lymphocytic leukemia and resolves the question of origin of relapse after allogeneic bone marrow transplantation. Blood, 1991, 77, 1087-1091. – 4. Bhatia, S., Ramsay N. K. C., Steinbuch, M. és mtsai: Malignant neoplasms following bone marrow transplantation. Blood, 1996, 87, 3633-3639. – 5. Bodó, I., Peters, M., Radich, J. P. és mtsai: Donor-derived acute promyelocytic leukemia in a liver-transplant recipient. N. Engl. J. Med., 1999, 341, 807-813. – 6. Boyd, C. N., Ramberg, R. C., Thomas, E. D.: The incidence of recurrence of leukemia in donor cells after allogeneic bone marrow transplantation. Leuk. Res., 1982, 6, 833-837. – 7. Browne, P. V., Lawler, M., Humphries, P. és mtsai: Donor cell leukemia after bone marrow transplantation for severe aplastic anemia. N. Engl. J. Med., 1991, 51, 223-233. – 8. Brunstein, C. G., Hirsch, B. A., Hammerschmidt, D. és mtsai: Leukemia in donor cells after allogeneic hematopoietic stem cell transplant. Bone Marrow Transplant, 2002, 29, 999-1003. – 9. Cooley, L. D., Sears, D. A., Udden, M. M. és mtsai: Donor cell leukemia: report of a case occurring 11 years after allogeneic bone marrow transplantation and review of the literature. Am. J. Hematol., 2000, 63, 46-53. – 10. Cransac, M., Boiron, J. M., Merel, P. és mtsai: Burkitt-type acute lymphoblastic leukemia in donor cells after allogeneic bone marrow transplantation: many questions, some answers. Blood, 1998, 91, 1833-1844. – 11. Elfenbein, G. J., Brogaonkar, D. S., Bias, W. B. és mtsai: Cytogenetic evidence for recurrence of acute myelogenous leukemia after allogeneic bone marrow transplantation in donor hematopoietic cells. Blood, 1978, 52, 627-635. – 12. Feig, S. A., Dreazen, O., Simon, M. és mtsai: B cell acute lymphoblastic leukemia (ALL) in donor cells following bone marrow transplantation for T cell ALL. Bone Marrow Transplant., 1988, 3, 331-337. – 13. Fialkow, P. J., Thomas, E. D., Bryant, J. I. és mtsai: Leukaemic transformation of engrafted human marrow cells *in vivo*. Lancet, 1971, 693, 251-255. – 14. Frassoni, F., Podesta, M., Piaggio, G. és mtsai: Normal primitive haemopoietic progenitors are more frequent than their leukemic counterpart in newly diagnosed patients with chronic myeloid leukemia but rapidly decline with time. Br. J. Haematol., 1999, 104, 538-545. – 15. Frassoni, F., Podesta, M., Piaggio, G. és mtsai: Relapse after allogeneic BMT for chronic myeloid leukemia (CML) may be sustained by a small number of leukemic 'stem cells': a hypothesis. Bone Marrow Transplant., 1999, 24, 689-691. – 16. Giralt, S. A., Champlin, R. E.: Leukemia relapse after allogeneic bone marrow transplantation: a review. Blood, 1994, 84, 3603-3612. – 17. Goh, K.-O., Klempner, M. R.: In vivo leukemic transformation: cytogenetic evidence of in vivo leukemic transformation of engrafted marrow cells. Am. J. Hematol., 1977, 2, 283-290. – 18. Gomyo, H., Murayama, T., Kizaki, T. és mtsai: Epstein-Barr virus-negative high grade B cell lymphoma of donor origin developing 19 months after unrelated allogeneic bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplant, 2000, 26, 577-579. – 19. Gopcsa, L., Barta, A., Bányai, A. és mtsai: Acute myeloid leukemia of donor cell origin developing five years after allogeneic bone marrow transplantation for chronic myeloid leukemia. Bone Marrow Transplant., 2002, 29, 449-452. – 20. Hambach, L., Eder, M., Dammann, E. és mtsai: Donor cell-derived acute myeloid leukemia developing 14 months after matched unrelated bone marrow transplantation for chronic myeloid leukemia. Bone Marrow Transplant., 2001, 28, 705-707. – 21. Harris, N. L., Jaffe, E. S., Diebold, J. és mtsai: The World Health Organization classification of neoplastic diseases of the haematopoietic and lymphoid tissues: report the Clinical Advisory Committee Meeting, Airlie House, Virginia, November 1997. Histopathology., 2000, 36, 69-89. – 22. Hertenstein, B., Hambach, L., Niederwieser, D. W. és mtsai: Occurrence of leukemia/ myelodysplasia in donor cells after allogeneic stem cell transplantation - a questionnaire evaluation of the complications subcommittee of the CLWP of EBMT. Bone Marrow Transplant, 2001, 27, S20. – 23. Hoshino, Y., Kimura, H., Kuzushima, K. és mtsai: Early intervention in post-transplant lymphoproliferative disorders based on Epstein-Barr

- viral load. Bone Marrow Transplantation, 2000, 26, 199-201. – 26. Katz, F., Reeves, B. R., Alexander, S. és mtsai: Leukaemia arising in donor cells following allogeneic bone marrow transplantation for thalassaemia demonstrated by immunological, DNA and molecular cytogenetic analysis. Br. J. Haematol., 1993, 85, 326-331. – 27. Kelemen, E., Masszi, T., Remenyi, P. és mtsai: Reduction in the frequency of transplant-related complications in patients with chronic myeloid leukemia undergoing BMT preconditioned with a new, non-myeloablative drug combination. Bone Marrow Transplant, 1998, 21, 747-749. – 28. Kolb, H.-J.: Management of relapse after hematopoietic cell transplantation. In Hematopoietic cell transplantation. Szerk.: Thomas, E. D., Blume, K. G., Forman, S. J. Blackwell Scientific Publications, Malden, 1999, 929-936. old. – 29. Lawler, M., Locasciulli, A., Longoni, D. és mtsai: Leukaemic transformation of donor cells in a patient receiving a second allogeneic bone marrow transplant for severe aplastic anaemia. Bone Marrow Transplant, 2002, 29, 453-456. – 30. Lowsky, R., Fyles, G., Minden, M. és mtsai: Detection of donor cell derived acute myelogenous leukaemia in a patient transplanted for chronic myelogenous leukaemia using fluorescence in situ hybridization. Br. J. Haematol., 1996, 93, 163-165. – 31. Mangioni, S., Balduzzi, A., Rivolta, A. és mtsai: Long-term persistence of hemopoietic chimerism following sex-mismatched bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplant., 1997, 20, 969-973. – 32. Marmount, A., Frasconi, F., Bacigalupo A. és mtsai: Recurrence of Ph1-positive leukemia in donor cells after marrow transplantation for chronic granulocytic leukemia. N. Engl. J. Med., 1984, 310, 903-906. – 33. McCann, S. R., Lawler, M., Gardiner, N. és mtsai: Donor leukemia following allogeneic bone marrow transplantation. Leukemia, 1994, 8 (Suppl 1), 133-135. – 34. Mouratidou, M., Sotiropoulos, D., Deremitzaki, K. és mtsai: Recurrence of acute leukemia in donor cells after bone marrow transplantation: documentation by in situ DNA hybridization. Bone Marrow Transplant., 1993, 12, 77-80. – 35. Naoe, T., Kiyoi, H., Yamanaka, K. és mtsai: A case of cALL relapse after allogeneic BMT: recurrence of recipient cell origin, initially determined as being that of donor cell origin by sex chromosome analysis. Br. J. Haematol., 1989, 73, 420-422. – 36. Newburger, P. E., Latt, S. A., Pesando, J. M. és mtsai: Leukemia relapse in donor cells after allogeneic bone-marrow transplantation. N. Engl. J. Med., 1981, 304, 712-714. – 37. Niederwieser, D. W., Appelbaum, F. R., Gastl, G. és mtsai: Inadvertent transmission of a donor's acute myeloid leukemia in bone marrow transplantation for chronic myelocytic leukemia. N. Engl. J. Med., 1990, 322, 1794-1796. – 38. Notaro, R., Cimmino, A., Tabarini, D. és mtsai: In vivo telomere dynamics of human hematopoietic stem cells. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1997, 94, 13782-13785. – 39. Palka, G., Di Bartolomeo, P., Iacone, A. és mtsai: Cytogenetics and bone marrow transplantation. Cancer Genet. Cytogenet., 1986, 21, 147-158. – 40. Pálóczi, K.: Immune reconstitution: an important component of a successful allogeneic transplantation. Immunology Letters, 2000, 74, 177-181. – 41. Saito, Y., Uzuka, Y., Sakai, N. és mtsai: A Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia of donor origin after allogeneic bone marrow transplantation for chronic myelogenous leukemia in chronic phase. Bone Marrow Transplant., 2000, 25, 1209-1211. – 42. Schmitz, N., Johanason, W., Schmidt, G. és mtsai: Recurrence of acute lymphoblastic leukemia in donor cells after allogeneic marrow transplantation associated with a deletion of the long arm of chromosome 6. Blood, 1987, 70, 1099-1104. – 43. Schouten, H.C., Hopman, A. H. N., Haesvoets, A. M. és mtsai: Large-cell anaplastic non-Hodgkin's lymphoma originating in donor cells after allogeneic bone marrow transplantation. Br. J. Haematol., 1995, 91, 162-166. – 44. Shustik, C., Jamison, B.M., Alfieri, S. és mtsai: A solitary plasmacytoma of donor origin arising 14 years after kidney allotransplantation. Br. J. Haematol., 1995, 91, 167-168. – 45. Smith, J. L., Heerema, N. A., Provisor, A. J.: Leukaemic transformation of engrafted bone marrow cells. Br. J. Haematol., 1985, 60, 415-422. – 46. Stein, J., Zimmerman, P. A., Kochera, M. és mtsai: Origin of leukemic relapse after bone marrow transplantation: comparison of cytogenetic and molecular analyses. Blood, 1989, 73, 2033-2040. – 47. Thomas, E. D., Bryant, J. L., Buckner, C. D. és mtsai: Leukaemic transformation of engrafted human marrow cells in vivo. Lancet, 1972, 1, 1310-1313. – 48. Thornley, I., Freedman, M. H.: Telomeres, X-inactivation ratios, and hematopoietic stem cell transplantation in humans: a review. Stem Cells, 2002, 20, 198-204. – 49. Verschuur, A., Brousse, N., Rajyal, B. és mtsai: Donor B-cell lymphoma of the brain after allogeneic bone marrow transplantation for acute myeloid leukemia. Bone Marrow Transplant., 1994, 14, 467-470. – 50. Witherspoon, R. P., Schubach, W., Neiman, P. és mtsai: Donor cell leukemia developing six years after marrow grafting for acute leukemia. Blood, 1985, 65, 1172-1174.

(Gopcsa László dr., Budapest, Pf. 424, 1519
e-mail: l.gopcsa@ohvi.hu)

A MEDICINA KÖNYVKIADÓ ajánlata



Kassai Tibor

Helmintológia

Az állatok és az ember féregélesztők 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



MEDICINA KÖNYVKIADÓ

ajánlata



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.

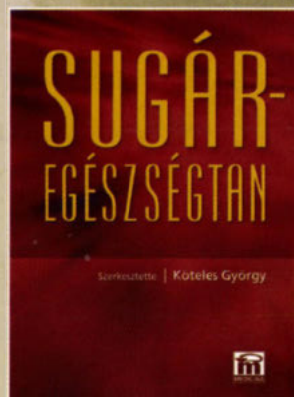
Formátum: 168 × 238 mm Terjedelem: 380 oldal Bolti ár: 6800 Ft

Sugáregészségtan

Szerkesztette: **Köteles György**

Az alig több mint száz éve megismert természetes és mesterséges sugárzás mára civilizált életünk részévé vált. Ezeket széles körben alkalmazzuk az orvostudományban, az iparban, a kutatásban. Közben a felismert biológiai hatások veszélyei is egyre nyilvánvalóbbá lettek. A könyv ismerteti az emberi környezetben előforduló sugárforrásokat, az ionizáló és a nem ionizáló sugárzások biológiai hatásait. Olvashatunk a sztochasztikus és a determinisztikus biológiai hatásokról, az ionizáló sugárzások fizikai jellemzőiről, a sugárvédelemre vonatkozó jogszabályokról.

Formátum: 168 × 238 mm Terjedelem: 364 oldal Bolti ár: 3600 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

Taxol®

(paclitaxel) injekció 30mg/5ml, 100mg/17ml

SerWise Studio

BREASTTAX2002/01



Élet...
Sikerünk ebben mérhető

Az előrehaladott emlőrák kezelésére
-előzetesen eredménytelen kemoterápia esetén is

Kiemelkedően magas válaszadási arány (56% RR)
monoterápiában is

(E. Perez: Paclitaxel in Breast Cancer. The Oncologist 1998,3:373-398)

Biztonságosan és hatékonyan alkalmazható
egyéb citosztatikumokkal

Az OEP által kijelölt centrumokban 100%-ban támogatott kezelés
(a 309/2001 (VI. 21) Kormányrendelet által kihirdetett indikációkban)

További információ az alkalmazási előiratban található.
Alk. előirat száma: 432/41/2001



Bristol-Myers Squibb
Worldwide Medicines Group

Bristol-Myers Squibb Kft., 1054 Budapest, Szabadság tér 7. Tel.: 301-9702 Fax: 301-9701

Paclitaxel első vonalbeli alkalmazásával szerzett kezdeti tapasztalataink ovariumcarcinomák kezelésében

Pete Imre dr.¹, Szánthó András dr.², Mayer Árpád dr.³, Thurzó László dr.⁴ és Pulay Tamás dr.¹

Országos Onkológiai Intézet, Nőgyógyászati Osztály, Budapest

(osztályvezető főorvos: Pulay Tamás dr.)¹

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, I. sz. Nőgyógyászati Klinika, Budapest

(igazgató: Papp Zoltán dr.)²

Fővárosi Önkormányzat Uzsoki utcai Kórház, Onkoradiológiai Központ, Budapest

(osztályvezető főorvos: Mayer Árpád dr.)³

Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Orvos- és Gyógyszerésztudományi Centrum,

Általános Orvostudományi Kar, Onkoradiológiai Klinika, Szeged (igazgató: Thurzó László dr.)⁴

Célkitűzés: A szerzők a petefészek-daganatok kezelésében Magyarországon első vonalbeli kezelésként újonnan bevezetése került paclitaxel alapú kombinált kemoterápiás kezelés kezdeti eredményeit vizsgálták. **Módszer:** Négy magyarországi kemoterápiás centrumban 1999. július 1. és 2000. december 31. között petefészek-daganat miatt megoperált, majd 135 mg/m² paclitaxel alapú kombinált kemoterápiás kezelésben részesült 67 beteg adatait elemezték retrospektív módon. Elsősorban a kezelésre adott válaszokat és a kezelése alatt jelentkezett mellékhatásokat vizsgálták. **Eredmények:** Valamennyi beteg a hetedik posztoperatív napon kezdte a kemoterápiát. Összesen 430 kemoterápiás ciklust elemezték. A kezelésre adott válasz a kezelés befejezésekor 76,1% volt (CR: 68,6% + PR: 7,4%). A tanulmány lezárásakor 41 beteg tumormentes volt (61,1%), 12 beteg (17,9%) maradék tumorral élt, 10 (14,9%) beteg meghalt és 4 (6%) beteg a szerzők látóköréből eltűnt. Az átlagos túlélési idő (OS) a betegkövetés során 16,82 hónap volt. A szuboptimálisan operált betegcsoportban a 3. kemoterápiás ciklus után 12 betegben második, intervallum laparotomiát végeztek, ami során 8 beteget optimálisan megoperáltak. A betegek kezelését 3 esetben szakították meg súlyos mellékhatások miatt, 13 betegnél pedig szupportív kezelést alkalmaztak, a vérképzőszervi mellékhatások enyhítése céljából. Közülük 11 beteg vért kapott, két beteg pedig eritropoetin adása mellett folytatta a kezelést. **Következtetések:** A kezelésre adott válasz jobbnak bizonyult a primeren optimálisan operált betegek között. Két beteg meghalt ebben a csoportban, míg a szuboptimálisan operált betegek közül 8 halt meg. Az optimálisan operált csoportban hosszabb volt a recidívák kialakulásáig eltelt idő (8 hónap/6,54 hónap), és hosszabbnak bizonyult az átlagos túlélési idő is (17,11 hónap/16,54 hónap). A betegkövetés befejezésekor is az optimálisan operált betegek között találtak több tumormentes beteget (29 vs. 12). Vérképzőszervi mellékhatás csaknem kizárólag a szuboptimálisan operált és kemoterápiában részesült betegek között

“Up-front” paclitaxel based chemotherapy in patients with ovary cancer: preliminary data. Objective: The purpose of this study was to investigate the possible benefit of the paclitaxel based combined chemotherapy introduced as an „up front” chemotherapy in Hungary for the treatment of ovary cancer. **Methods:** Data of four Hungarian Ovary Cancer Treatment Center was collected, evaluated and presented here as a preliminary retrospective study. Data of 67 patients was included into the investigation who underwent laparotomy followed with paclitaxel/carboplatin or paclitaxel/cisplatin combined chemotherapy between 1st of July 1999 and 31st of December 2000. The paclitaxel was administered as 135 mg/m² iv. infusion for 3 hours. The main attention was payed on the response rate and the side effect occurred during the administration of the anticancer drugs. **Results:** 34 out of 67 patients underwent optimal surgery, and 33 out of 67 had got suboptimal procedure only. The chemotherapy was started at the 7th postoperative day. 430 cycles of chemotherapy was evaluated. The overall response rate (RR) at the end of the treatment was 76,1% (CR 68,65%. PR 7,46%). At the end of the follow up there was 41 patients free of disease (61,19%), 12 patients alive with residual disease (17,91%), 10 patients (14,9%) died of disease, and there was 4 (6%) patients lost. The overall survival (OS) during the follow up periode was 16,82 months. In the suboptimally operated group, 36,3% of the patients (12/33) underwent second laparotomy after the 3rd cycle of chemotherapy. Optimal operation was done in 8 out of this 12 patients and all of optimally operated patients remained free of disease at the end of the follow up. Three treatment out of 67 was interrupted because of major side effect, and 13 patients needed supportive treatment. Eleven blood transfusions was performed during the chemotherapy and erythropoetin (EPO) was administered in two patients. **Conclusions:** The outcome of patients during of follow up period was better in the optimally operated group. There was 2 death compared

volt megfigyelhető (11 beteg), míg a másik csoportban mindössze két eset fordult elő. A paclitaxel kezelés kezdeti eredményei azt sugallják, hogy továbbra is a primer sebészi ellátás marad a petefészek-daganatok kezelésének legfontosabb prognosztikai faktora. Ugyanakkor a paclitaxel alapú kezelés hatására a 33 szuboptimálisan operált beteg 36,3%-ában (12 beteg) lehetett második sejtcsökkentő műtétet végezni. Ennek során 8 betegben optimális második műtétet végeztek, és ezen betegek a tanulmány lezárásakor is daganatmentesek voltak. Az új paclitaxel alapú kemoterápia tehát első vonal kezelésként alkalmazva is hatékony az ovariumtumrok ellátásában.

Kulcsszavak: paclitaxel, petefészek-daganat, mellékhatások, eritropoetin

to 8 in suboptimally operated group, the progression free survival (PFS) was longer (8 vs. 6,54 months), and so was the OS (17,11 vs. 16,54 months). More disease free patients was registered at the end of follow up in the optimally operated group (29 vs. 12). The haematological side effect was also more frequent in the suboptimally operated group (12 vs 1). The data suggest that the quality of initial surgical procedure remains the main prognostic factor even if paclitaxel based combine chemotherapy is administered. On the other hand due to the paclitaxel based chemotherapy seems to be a promising „up front” treatment in patients with ovary cancer with few major side effect generally, and quite a lot haematological side effect in the suboptimally operated group only.

Key words: paclitaxel, ovarian cancer, side effect, EPO

Az ovariumcarcinoma a második leggyakoribb női daganat. Nyugat-Európában 82 000 nő hal meg évente a betegségben. Miután nincs megfelelő eszköz a korai esetek felfedezésére, a betegség még ma is előrehaladott stádiumban kerül felismerésre. Így gyakorlatilag a kezelési stratégiák sem változtak az elmúlt évek folyamán. Változatlanul a műtét és kemoterápia maradt a kezelés két legfontosabb eszköze. Az előrehaladott stádiumú daganatok esetében a megfelelő citoredukció alapjaiban határozza meg a betegség kimenetelét, annak ellenére, hogy ezen betegekben a primer sebészi beavatkozást mindig adjuváns kemoterápia követi. Éveken keresztül a petefészek-daganatos betegeket cisplatin és cyclophosphamid (CP) vagy cisplatin, adriamycin és cyclophosphamid (CAP) kombinált kemoterápiában részesítették (10). Három tanulmány azonban 1995-ben, 1996-ban és 1998-ban (11, 13, 16) arra hívta fel a figyelmet, hogy a paclitaxel és cisplatin kombináció kedvezőbb kimenetelt biztosított a betegek számára, a kezelésre adott válasz mértékét (RR), a betegség kiújulásáig eltelt idő hosszát (PFS) és a túlélést (OS) tekintve, a hagyományos „arany standardnak” tartott CP kezeléssel szemben. Kezdetben kétséges volt, hogy a cisplatin-e a megfelelő hatóanyag, amit a paclitaxellel együtt kell adni. Azok a tanulmányok, amelyek a cisplatin-paclitaxel kezelés eredményeit hasonlították össze a carboplatin-paclitaxel kombináció eredményeivel azt mutatták, hogy a két kombináció tumorelles hatáskörében nem volt különbség, azonban a kezelés mellékhatásai (toxicitás) lényegesen kedvezőbbek voltak a carboplatin alkalmazása esetén (1, 5, 6, 15). A cisplatin mellett ugyanis gyakran találkozunk neurológiai szövődményekkel, melyek egy része a kezelés befejezése után is megfigyelhető. Miután az életminőség a daganatos betegek kezelése során alapvető szempont, fontos

megjegyezni, hogy a carboplatin-paclitaxel kombináció szignifikánsan jobban tolerálható, mint a cisplatin tartalmú (7, 14, 17). A cisplatin azonban olcsóbb, ami a hazai egészségügyi állapotát figyelembe véve nem elhanyagolható szempont.

Hazánkban ovariumdaganatos betegek kezelésére, első vonal kezelésként 1999-ig CAP/CP kombinációt alkalmaztunk, míg az egészségügyi kormányzat döntése alapján 1999-től a carboplatinnal vagy cisplatinnal kombinált paclitaxel kezelést vezettük be, több erre kijelölt kemoterápiás centrumban, mint első vonalbeli kezelést. Jelen közleményünkben ezen nagy reményekkel bevezetett új kombinált kezelés kezdeti tapasztalatait összegezzük négy centrum adatai alapján, eredményeiket interim analízisnek szánjuk.

Betegek és módszer

Betegbeválogatási szempontok

A jelen tanulmányba a címben felsorolt centrumokban 1999. július 1. és 2000. december 31. között petefészek-daganat miatt műtéten átesett minden olyan beteg adatai bekerültek, akiknél szövettanilag hám eredetű petefészek-daganat igazolódott. Ezek a betegek, függetlenül a visszamaradt tumor méretétől, ha a feltételeknek egyébként megfeleltek, paclitaxel alapú kombinált kezelésben részesültek. Beválogatási szempont volt az életkor (18–70 év), valamint hogy a betegek korábbi kemoterápiás kezelést más daganat miatt sem kaptak. A betegek belgyógyászati, kielégítő cardialis állapotát a kezelés megkezdése előtt szakorvossal ellenőriztettük. Minden betegnél EKG- és ha szükséges volt, szív-ultrahangvizsgálat történt. Minden beteget, akinél szívritmuszavart észleltünk, vagy ilyen betegség miatt gyógyszert szedett, a kezelésből kizártuk.

A kezelésbe bevont betegek általános állapotát a WHO (19) által javasolt performance státussal jellemeztük, és ennek 0, 1 vagy 2-nek kellett lenni. A fehérvérsejtszám kezelés előtt meg kellett haladja a 3000/mm³-t, a trombocytaszám pedig a 100 000/mm³-t. A szérumkreatininszint nem haladhatta meg a 177 µmol/l-t, a bilirubin-, illetve a májenzimértékek pedig a normális felső szint kétszeresét. A betegek a kezelést a műtét hetedik napján kapták.

Rövidítések: CR = komplett remisszió; PR = parciális remisszió; OS = overall survival (teljes túlélési idő); EPO = eritropoetin; CP = cisplatin és cyclophosphamid; CAP = cisplatin, adriamycin, cyclophosphamid; RR = response rate (terápiára reagálók aránya); PFS = progression free survival (progresszió mentes túlélés); AUC = area under curve (görbe alatti terület)

Minden betegnél a kezelés megkezdése előtt (műtét után) képalkotó eljárásokkal (CT, MR) a hasi státust rögzítettük, és a vizsgálatot a kezelés alatt háromhavonta a válasz megítélése céljából megismételtünk.

Kemoterápia

Alapkezelésként minden beteg háromórás infúzió formájában 135 mg/m²/paclitaxelt kapott. A platinaszármazékok közül a cisplatin 75 mg/m² dózisban iv. infúzió formájában, a carboplatin AUC 5 dózisban alkalmaztuk. A carboplatin dózisának kiszámításához a Calvert-formulát (3) vettük alapul (AUC5), és miután a glomerulusfiltráció mértékének kiszámítása a kreatininclearance felhasználásával történt (Crockcroft-formula), a dózist 10%-kal csökkentettük.

Valamennyi paclitaxel (Taxol®) kezelésben részesülő beteg a kezeléssel együtt járó mellékhatások (allergia) megelőzése céljából bevezető medikációban részesült. Ennek részeként a kezelést megelőző napon 14 órakor 100 mg Medrolt kaptak szájon át, melyet a kezelés napján 2 órakor megismételtünk. A paclitaxel kezelés előtt 30 perccel Salsol infúzióban 300 mg cimetidint (v. 50 mg Zantac), 1 amp. Tagvegyt, és 50 mg Di-Adreson-F-aquosumot kaptak.

Valamennyi beteg a kezelés megkezdése előtt részletes tájékoztatást kapott a kezelés természetéről és a várható mellékhatásokról, és a tájékoztatás után valamennyien a beleegyező nyilatkozatot aláírták. A betegek a kezelést háromhetes időközökben kapták, és valamennyi betegnél minimum 6 kezelést terveztünk.

Mellékhatások

A mellékhatások vizsgálata és rögzítése a GOG ajánlása alapján történt (2). Minden beteg, akinek a fehérvérsejtszáma 3000/mm³ és a trombocytaszáma 100 000/mm³ volt, dózismódosítás nélkül kapta a következő kezelést. Ellenkező esetben a kezelést felfüggesztettük, amíg a fehérvérsejt- és/vagy trombocytaszám a fenti értéket elértek. Ha a vérkép egy hónapon belül sem rendeződött, a beteg kezelését más kemoterápiás kombinációval folytattuk. Nem került sor a kezelés felfüggesztésére, ha 1 vagy 2-es fokozatú gastrointestinalis mellékhatást vagy perifériás neurotoxicitást észleltünk, ha enyhe vesefunkcióromlás (szérumkreatinin \leq 177 μ mol/l, kreatininclearance \geq 50 ml/min) volt megfigyelhető, vagy ha kiskofa hallásromlás jelentkezett (\leq 10 dB halláscsökkenés, a magas frekvencia tartományban). Ennél súlyosabb nephro-, oto-, cardio- vagy neurotoxicitás, mely a következő kezelés megkezdésének idejére nem normalizálódott, a kezelés felfüggesztését, ill. másfajta kemoterápiás kombináció alkalmazását tette szükségessé. Amennyiben a kezelés alatt súlyos bronchospasmust, hypotensiót vagy urticariát észleltünk, a kezelést azonnal felfüggesztettük, és megfelelő medikáció alkalmazása és a tünetek megszűnte után reindukcióval próbálkoztunk. Amennyiben újabb allergiás reakciókat észleltünk, úgy a kezelést felfüggesztettük, ill. más kombinációval folytattuk a beteg további kezelését. A paclitaxel kezelés mellett az esetek 1%-ában előforduló syncope, tünetmentes ventricularis tachycardia, bigemina vagy akár pacemacerbeületést igénylő AV-block lehetőségére is felkészülve a kezelés állandó EKG-, ill. orvosi felügyelet mellett folyt.

Klinikai válasz meghatározása

A kezelésre adott válasz leírása a WHO ajánlása alapján történt (19). A klinikai válasz meghatározására képalkotó eljárásokat (CT, MR) alkalmaztunk minden olyan esetben, ahol a primer műtét után tumorszövet maradt vissza.

Optimálisan operált betegeknél a válasz monitorozása a kezelések előtt levett tumormarkerek (CA125) értékelésével történt, de ezen betegcsoportban is háromhavonta képalkotó eljárások alkalmazásával zártuk ki (vagy igazoltuk) a recidívák kialakulását. Second look műtétet és ezzel a kezelésre adott válaszok patológiai vizsgálatát rutinszerűen nem végeztük. Intervallumlaparotomiát azonban minden olyan esetben végeztünk, amikor a primer műtéti beavatkozás során a tumort nem sikerült maradéktalanul eltávolítani, de a harmadik, vagy későbbi kezelés után úgy ítéltük meg, hogy a beteg tumora operábilis lett.

Primer műtéti beavatkozás

A has megnyitása minden esetben alsó median laparotomiával történt, és a műtéti terv a méh és a kétoldali adnexum, a cseplesz eltávolítását, és a sebészi staginget foglalta magában (2). Ennek alapján a műtétet optimálisnak tekintettük, ha a primer daganat eltávolítható volt és egy cm-nél nagyobb tumorszövet nem maradt vissza. Szuboptimális volt a műtét, ha a visszamaradt tumor átmérője meghaladta az egy cm-t. Tumormegkisebbitő műtét során csak daganatresectio történt, így a kiindulási daganat nagy része visszamaradt. Exploráció során pedig csak szövettani mintavétel történt.

A kezelés értékelése

A tanulmányt 2002. júniusban zártuk le. A vizsgált időszakban a beválogatási feltételeknek megfelelő betegek esetében az adatokat retrospektív módon értékeltük. Meghatároztuk a vizsgált időszakra vetíthető átlagos túlélési időt (OS). A recidív daganatok esetében a tumoros progresszióig eltelt időt (PFS) vizsgáltuk. A kezelésre adott válasz, az intervallumlaparotomiák lehetősége, a kezelés alatt jelentkező és a kezelés felfüggesztését szükségesé tevő mellékhatások vizsgálata, valamint a kezelést késleltető, elsősorban vérképzőszervi mellékhatások elemzése is a jelen feldolgozás része volt. Az átlagos túlélési idő (OS) kiszámítása a kezelés elkezdésétől a tanulmány lezárásáig, vagy a beteg haláláig, vagy az utolsó megjelenésig eltelt idő alapján történt. A progressziómentes időszak (PFS) kiszámítása pedig a kezelés elkezdésétől a klinikai progresszió megjelenéséig, vagy a beteg haláláig, vagy az utolsó megjelenésig eltelt idő meghatározása alapján történt.

Eredmények

A négy kemoterápiás centrumban 75 beteg részesült paclitaxel alapú első vonalbeli kezelésben. Ezen betegek adatait az Országos Onkológiai Intézetben értékeltük. A betegek átlagos életkora 50,8 év volt. A legfiatalabb beteg 25 éves, a legidősebb beteg 71 éves volt. Valamennyi beteg laboratóriumi és belgyógyászati státusa alapján megfelelt a beválogatási feltételeknek.

A betegek 20%-a klinikailag FIGO 1-es stádiumú, 8%-a kettes, 62,7%-a hármas és 9,3%-a 4-es stádiumú volt.

Szövettani típusok alapján valamennyi, a kezelésben részt vett betegnek hám eredetű ovariumdaganata volt. Ezen belül a betegek 78,6%-a serosus, 8%-a endometrioid, 5,3%-a mucinosus, 4%-a clear-

cell és 4%-a nem azonosítható anaplasticus carcinómában szenvedett. A szövettani grade az esetek 22,6%-ban nem ismert (17 beteg).

A vizsgált betegek 52%-ában optimális műtét elvégzésére került sor, míg 42%-ukban csak szuboptimális műtét, vagy csak exploratio (6%) történt.

A vizsgált 75 beteg összesen 430 ciklus paclitaxel tartalmú, kombinált kemoterápiás kezelésben részesült. Tizenegy beteg (14,6%) a paclitaxel cisplatinnal 62 beteg (82,6%) pedig carboplatinnal együtt kapta, míg 2 beteg paclitaxel monoterápiában részesült. A kemoterápiás ciklusok számának átlaga 5,73 volt, az alkalmazott kezelések száma 1 és 12 ciklus között változott. A betegek 69,3%-a megkapta a tervezett 6 ciklust, 10 beteg (13,3%) hatnál több, 13 beteg (17,3%) pedig hatnál kevesebb kezelésben részesült.

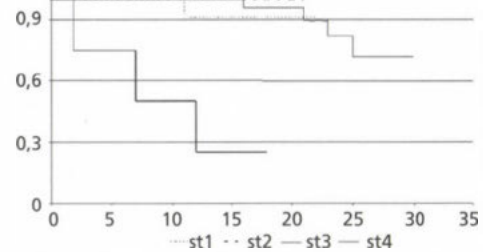
Az eredmények értékeléséből kizártunk 3 beteget, mert az első kezelés után többet nem jelentkezett, illetve két másik beteget is, akik a kezelést paclitaxel monoterápia formájában kapták.

Az így fennmaradt 70 betegből 9 cisplatin/paclitaxel, 61 pedig carboplatin/paclitaxel kezelésben részesült. Közülük két esetben a kezelést az első ciklus után felfüggesztettük súlyos allergiás szövődmény, ill. bradycardia miatt, míg egy betegnél ugyanerre a második kezelés után került sor. Ezt a három beteget a további értékelésből szintén kizártuk, így a kezelésre adott válasz értékelése a továbbiakban csak 67 betegre vonatkozik. Egyéb szövődményt, elsősorban anaemiát 13 betegnél (18,6%) figyeltünk meg, ami miatt 11 beteg (15,7%) transzfúzióban, egyikük 5 alkalommal), a másik két beteg pedig eritropoetin (EPO) támogatásban részesült. Két betegnél a vérkép romlása olyan súlyos fokú volt, hogy a kezelést átmenetileg szüneteltetni kellett.

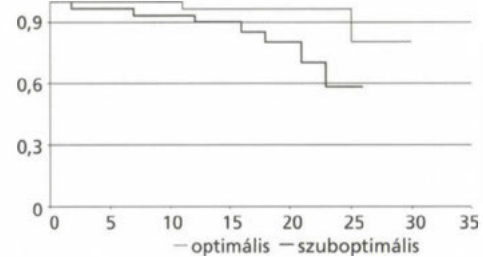
A kezelésre adott választ a WHO klasszifikáció alapján értékeltük. A 67 beteg közül 46 betegben (68,6%) klinikai tumormentesség (CR), 5 betegnél (7,5%) a daganat kismértékű megkisebbedése (PR), és 6 betegben (9%) változatlan státusz (ST) volt megfigyelhető. Összességében tehát a betegek 76,1%-ában tudtunk valamilyen mértékű választ (RR = CR + PR) regisztrálni, ami egyértelműen az alkalmazott kemoterápiás kezelésnek volt köszönhető. Progresszió a kezelése alatt 10 betegben (13,9%) figyeltünk meg.

A követési időszakra vonatkoztatott átlagos túlélési idő (OS) 16,82 hónap volt. A vizsgálat lezárásakor daganatmentes volt 41 beteg (61,1%) 10 beteg (14,9%) meghalt, tumorral élt 12 (17,9%) és a követés számára elveszett 4 beteg (6%). Ez utóbbi 4 beteg a kemoterápiás kezelés befejezésekor daganatmentes volt, azonban a továbbiakban nem jelentkezett ellenőrző vizsgálatra. Az átlagos túlélés alakulását stádiumok szerint az 1. ábrán, míg a kiindulási műtét típusa szerint a 2. ábrán szemléltetjük. A különbség az egyes csoportok között mindkét esetben szignifikáns ($p = 0,0000$ és $p = 0,0550$).

A vizsgálat befejezéséig a 67 betegből 29 betegben a daganat recidivált vagy progrediált. A progresszióig eltelt idő (PFS) átlagosan 6,62 hónap volt, az egyes értékek 1 és 13 hónap között ingadoztak.



1. ábra: A paclitaxellel kezelt betegek stádium szerinti Kaplan-Meier-féle túlélési függvényei



2. ábra: A paclitaxellel kezelt betegek műtét minősége szerinti Kaplan-Meier-féle túlélési függvényei

Megbeszélés

A paclitaxel egy új daganatellenes szer, amely elősegíti a sejtosztódásban fontos szerepet játszó microtubulus polimer képződését a tubulin dimerekből. Fokozza a létrejött polimer stabilitását, és megakadályozza annak depolimerizálódását. A fenti mechanizmussal megakadályozza az osztódási orsóképződésének és elbomlásának ciklikus folyamatát, aminek az eredménye a sejtosztódás gátlása lesz. A paclitaxel elsőként második vonal kezelésként került alkalmazásra, és ezen betegekben a farmakokinetikai és élettani hatások vizsgálata kétféle koncentráció (135 mg/m² és 175 mg/m²) és adagolási idő (3, ill. 24 óra) alkalmazása mellett történt.

Az eredményeket az alkalmazott dózisok (függetlenül az alkalmazási időtől) és az alkalmazott idő (függetlenül az alkalmazott dózistól) alapján vizsgálva a következőket találták. Azon betegek körében, akik 175 mg/m² dózisban kapták a paclitaxelt, a kezelésre adott válasz aránya statisztikailag nem különbözött a 135 mg/m² dózist kapott betegektől (18% vs. 14%, $p = 0,28$). A kezelésre adott válaszok mértéke akkor sem mutatott különbséget, amikor a kezelési időket (3 vs. 24 óra) hasonlították össze (15% vs. 17%, $p = 0,50$). A tumorprogresszióig eltelt idő azonban különbözött a dózisok függvényében, a magasabb dózis javára (4,2 hó vs. 3,1 hó, $p = 0,03$), míg az alkalmazási idő összehasonlításakor a progresszióig eltelt idő a 3 órás infúzió esetében hosszabb volt, de a különbség nem volt szignifikáns (4,0 hó vs. 3,7 hó). Az átlagos túlélési idő a 175 mg/m² csoportban 11,6 hónap, a 135 mg/m² cso-

1. táblázat: A paclitaxel alapú kemoterápiás kezelésben részesült 67 beteg adatai a primer műtét típusa szerint

| | Optimálisan operált betegek | | | | Szuboptimálisan operált betegek | | | |
|------------|--|---------------------------------------|--|-----------------------------------|--|---------------------------------------|--|-----------------------------------|
| | a kezelésre adott válasz a kezelés befejezése után | beteg állapota a dolgozat lezárásakor | progresszióig eltelt idő (PFS) (hónap) | átlagos (OS) túlélési idő (hónap) | a kezelésre adott válasz a kezelés befejezése után | beteg állapota a dolgozat lezárásakor | progresszióig eltelt idő (PFS) (hónap) | átlagos túlélési idő (OS) (hónap) |
| CR | 32 | 29 | | | 14 | 12 | | |
| PR | | | | | 5 | | | |
| ST | | 2 | | | 5 | 2 | | |
| Progr. | 2 | | | | 9 | 8 | | |
| Meghalt | | 2 | | | | 8 | | |
| Elvesztett | | 1 | | | | 3 | | |
| Összes | 34 | 34 | 8 (3–13) | 17,11 (6–30) | 33 | 33 | 6,54 (1–13) | 16,54 (2–26) |

CR = komplett remisszió; PR = parciális remisszió

portban 11,0 hónap volt ($p = 0,92$). A háromórás infúziók esetén 11,7 hónap, míg a 24 órás infúziók esetében 11,2 hónap átlagos túlélési időt találtak ($p = 0,91$) (5, 10).

Első vonalbeli kezelésként a paclitaxelt széles dózis- és időhatárok között próbálták ki (12), azonban terápiás megfontolások tekintetében mértékadó az a GOG prospektív randomizált tanulmány, mely során 135 mg/m² dózisban és 24 órás infúziós kezelés formájában cisplatinnal (75 mg/m²) kombinálva alkalmazták (14, 15, 17). A vizsgálatokba 400 harmadik és negyedik stádiumú ovariumdaganatos beteget vontak be. A betegekben a műtét utáni reziduális daganat méretre minden esetben nagyobb volt, mint egy centiméter. Az eredményeket a klasszikus CP kezeléssel hasonlították össze. A paclitaxel csoportban hosszabb volt a betegség kiújulásáig eltelt idő (PFS), mint a kontrollcsoportban (16,6 hónap vs. 13,0 hónap), és közel egy évvel hosszabb átlagos túlélési időt regisztráltak ($p = 0,0002$), mint a CP csoportban.

Hazánkban 1999-től van lehetőség arra, hogy a paclitaxel első vonalbeli kezelésként alkalmazzuk petefészek-daganatos betegek kezelésében. Jelen esetben 135 mg/m² dózisban és cisplatinnal vagy carboplatinval kombinálva, háromórás infúzió formájában alkalmaztuk. A szerrel kapcsolatos kezdeti eredmények biztatóak. A 67 paclitaxellel kezelt betegből 33-at csak szuboptimálisan tudtak megoperálni. Közülük 12-ben a kezelés hatására intervallumlaparotomia elvégzésére nyílt lehetőség (36,3%). A 12 ismételten megoperált beteg több mint felében (8 beteg) az újonnan elvégzett műtėti beavatkozás során optimális műtétet lehetett végezni, ami a szuboptimális eredménnyel operált betegcsoport 24,2%-a. Az optimálisan operált betegek között a kezelés befejezésekor 32 beteg volt remisszióban, és mindössze 2 beteg állapota progrediált a kezelés befejezéséig. Ezzel szemben a szuboptimálisan operált csoportban (33 beteg) a paclitaxel kezelés befejezésekor 14 beteg tumormentes volt, 5 betegben pedig lényegesen megkisebbedett a daganat. A daganat kiújulásáig eltelt idő (PFS) 6,54 hónap volt a szuboptimálisan operált betegek között, szemben az optimálisan ope-

rált betegek 8 hónapjával. A halálesetek száma is a szuboptimálisan operált betegcsoportban volt magasabb, 8 beteg, amíg az optimálisan operált betegek közül a tanulmány lezárásáig csupán 2 beteg halt meg. A tanulmány lezárásakor a szuboptimálisan operált betegcsoportban 12 beteg volt tumormentes (36,36%), az optimálisan operált betegek között pedig 29 (85,29%). Az átlagos túlélési idő (OS) 16,54 hónap volt a szuboptimálisan operált betegekben, míg 17,11 hónap az optimálisan operált betegcsoportban (1. táblázat). A vérképzőszervi mellékhatások egy kivételével a szuboptimálisan operált betegek csoportjában voltak megfigyelhetők (12 beteg). A szuboptimális eredményű műtéten átesett betegek csoportjában 10 alkalommal kellett transfúziót alkalmazni, és két betegnél lehetett a kezelést EPO adása mellett folytatni. Az adatok azt mutatják, hogy a szuboptimálisan operált beteg kemoterápiája során az esetek 36,3%-ban kellett szupportív kezelést alkalmazni, míg az optimális műtéten átesett betegcsoportban csak az esetek 2,9%-ában (1 beteg).

Egyenlőre eredményeinket más hazai első vonal paclitaxel alapú kombinált kezelés tapasztalataival összehasonlítani nem tudjuk, mert ilyen beszámoló még nem jelent meg. *Lehoczky és mtsai* második vonal paclitaxel kezeléssel szülő munkája, tekintve hogy betegek korábban már más kemoterápiás kezelést kaptak, nem hasonlítható jelen beteganyagunkhoz (8, 9). A nemzetközi irodalomban sincsenek összemérhető tanulmányok, mivel az elfogadott kezelési protokoll más. Hasonló dózisú kezeléssel mindössze *Ozols* jelentetett meg tanulmányt (12). Így közleményünk az első olyan tanulmány, amely több centrum eredményeit összegezve, megpróbálja a fenti dózisban alkalmazott kombinált kemoterápiás kezelés kezdeti eredményeit felvázolni. Tanulmányunk interim tanulmány, további eredmények várhatók. Az azonban jelenleg is egyértelmű, hogy az életet veszélyeztető mellékhatások száma nem magas, a betegek jól tolerálják a kezelést, kevés súlyos szövődményre kell számítanunk. Azon betegek körében, ahol az első sejtsökkenítő műtét a daganatot csupán megkisebbitettük, de optimális sejtsökkenést nem tudtunk végezni, az alkalmazott kemoterá-

piás kezelésnek köszönhetően megnőtt a második sejtsökkenő műtét elvégzésének esélye. Ezzel, mint ahogy adataink bizonyítják, a szuboptimálisan operált betegek egy része ezen rövid követési időszakban is, az optimálisan operált betegekkel azonos esélyt kapott a gyógyulásra. Az adatokat azonban hamisan értékelnénk, ha ebből azt a következtetést vonnánk le, hogy a paclitaxel bevezetésével az elégtelen primer sejtsökkenő műtétek kedvezőtlen prognosztikai hatását lehet kiküszöbölni. A szuboptimálisan operált betegek között ugyanis mindezek ellenére a PFS rövidebbnek bizonyult (6,54 hónap) az optimálisan operált betegekéhez képest (8 hónap). Ebben a csoportban több progresszió és a vizsgált időszakon belül bekövetkezett exitus volt megfigyelhető, mint az optimálisan operált betegek körében.

Az elmondottak alapján leszögezhetjük, hogy a paclitaxel kezelés kezdeti tapasztalatai bizalomkeltők, azonban az általunk eddig is hangsúlyozott primer betegellátási szabályokat e kezelés mellett is be kell tartani. A primer műtét, a primer betegellátás, vagy a betegek centrumokban való primer ellátásának fontossága nem változott, sőt a szuboptimálisan operált betegek adatai alapján az intervallumlaparotomiák (18) jelentősége a paclitaxel kezelés bevezetése mellett felértékelődött.

Külön szeretnénk felhívni a figyelmet azon megfigyelésünkre, miszerint a vérképzőszervi mellékhatások elsősorban a carboplatin/paclitaxel csoportban, és ezen belül is a szuboptimálisan operált betegcsoportban fordulnak elő nagyobb számmal. Ezen betegek körében kell gyakrabban vérkészítményt vagy stimuláló faktort (EPO) alkalmazni.

IRODALOM: 1. Adams, M., Calvert, A. H., Carmichael, J. és mtsai: Chemotherapy for ovarian cancer—a consensus statement on standard practice. *Br. J. Cancer*, 1998, 78, 1404-1406. – 2. Blessing, J. A.: Design, analysis and interpretation of chemotherapy trial in gynecologic cancer. In Deppe G, ed. *Chemotherapy of gynecologic cancer*. 2nd ed. Wiley-Liss, New York, 1990, 63-97. old. – 3. Calvert, A. H., Newell, D. R., Gumbrell, L. A. és mtsai: Carboplatin dosage: prospective evaluation of simple formula based on renal

function. *J. Clin. Oncol.*, 1989, 7, 1748-1756. – 4. Conte, P. F., Cienci, C., Gaducci, A.: Up date in management of advanced ovarian carcinoma. *Oncol. Hemat.*, 1999, 32, 49-58. 5. DuBois, A.: Treatment of advanced ovarian cancer. *Eur. J. Cancer*, 2001, 37, S1-S7. – 6. Harper, P.: A Randomised comparison of paclitaxel (T) and carboplatin (J) versus a control arm of single agent carboplatin (J) or CAP (cyclophosphamide, doxorubicin and cisplatin): 2075 patients randomised into the 3rd Internacional Collaborative Ovarian Neoplasma Study (ICON3) *Proc. Annu. Meet. Am. Soc. Clin. Oncol.* (abstract 1375), 1999. – 7. ICON2.: randomised trial of single-agent carboplatin against three-drug combination of CAP (cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin) in women with ovarian cancer. *Lancet*, 1998, 352, 1571-1576. – 8. Lehoczy O., Bagaméri A., Udvary J. és mtsai: Kétfázisú petefészekrák második vonalú kemoterápiás kezelése paclitaxellel. *Orv. Hetil.*, 2001, 142, 2299-2301. – 9. Lehoczy O.: Az epithelialis petefészekrákok paclitaxel- (PTXL) kezelése. Irodalmi áttekintés. *Magy. Nőorv. L.*, 2002, 64, 149-154. – 10. GICOG (Gruppo Iterregionale Cooperativo Oncologico Ginecologia). Long-term results of a randomized trial comparing cisplatin with cisplatin and cyclophosphamide with cisplatin, cyclophosphamide, and adriamycin in advanced ovarian cancer. *Gynecol. Oncol.*, 1992, 45, 115-117. – 11. McGuire, W. P., Hoskins, W. J., Brady, M. F. és mtsai: Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer. *N. Engl. J. Med.* 1996, 334, 1-6. – 12. Ozols, R. F.: Combination regimens of paclitaxel and the platinum drugs as first-line regimens for ovarian cancer. *Semin. Oncol.*, 1995, 226, (Suppl. 15), 1-6. – 13. Ozols, R. F.: Gynecologic Oncology Group trials in ovarian carcinoma. *Semin. Oncol.*, 1997, 24, (Suppl. 2), 10-12. – 14. Piccart, M. J., Bertelsen, K., Stuart, G. és mtsai: Is cisplatin-paclitaxel (P-T) the standard in first-line treatment of advanced ovarian cancer (Ov Ca)? The EORTC-GCCG, NOVACA, NCIC and Scottish intergroup experience (Meeting abstract). *Proc. Annu. Meet. Am. Soc. Clin. Oncol.*, 1997, 16, A1258. – 15. Sandercock, J., Parmer, M. K. B., Torri, V.: First-line chemotherapy for advanced ovarian cancer: paclitaxel, cisplatin and the evidence. *Br J. Cancer*, 1998, 78, 1471-1478. – 16. Stuart, G., Bertelsen, K., Mangioni, C. és mtsai: Update analysis a highly significant improved overall survival (OS) for cisplatin-paclitaxel as first line treatment of advanced ovarian cancer. Mature result of the EORTC-GCCG, NOVACA, NCIC CTG and Scottish Intergroup trial. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 1998, 17, A1394. – 17. Trope, C., Kaern, J., Vergote, I. és mtsai: Randomized trial on adjuvant carboplatin versus no treatment in stage I high risk ovarian cancer by the Nordic Ovarian Cancer Study Group (NOCOVA). (Meeting abstract). *Proc. Annu. Meet. Am. Soc. Clin. Oncol.*, 1997, 16, A1260. – 18. Vergote, I., DeVeve, L., Tjalma, W. és mtsai: Interval debulking surgery: an alternative for primary surgical debulking? *Semin. Surg. Oncol.*, 2000, 19, 49-53. – 19. WHO handbook for reporting results of cancer treatment. World Health Organisation, Geneva, 1989.

(Pete Imre dr., Budapest, Ráth Gy. u. 79. 1125)

Kórházak, egészségügyi intézmények, tudományos társaságok

szakmai programjait, valamint
egészségüggyel, orvostudománnyal kapcsolatos pályázatokat,
ösztöndíjak felhívásait

15 sor terjedelmig
térítésmentesen közöljük
az Orvosi Hetilap előfizetői részére.

A pályázati hirdetmények ugyancsak térítésmentesek, 10 sor terjedelmig.



EPREX[®]
epoetin alfa

EP00301AD02

SerWise Studio

100 %-os TB támogatással * rendelhető⁺

- Emlődaganat adjuvans-, neoadjuvans-, vagy első vonalú, platina- és nem platinabázisú
- Ovarium daganat platinabázisú,
- Here daganat cisplatin alapú kemoterápiája mellett
- FIGO II/B-III/B stádiumú cervix daganat,
- II-III stádiumú fej-nyak daganat radioterápiája előtt és közben
- Myeloma multiplex és kis malignitású non-Hodgkin lymphoma terápiája során kialakult krónikus anaemia kezelésére.

* 2. sz. melléklet az I/2003 ESZCSM rendelethez, 9/o. pont

+ onkológus, haematológus, sugárterápiás szakorvos



JANSSEN CILAG

division of Johnson & Johnson Kft.
West Gate Business Park
H-2045 Törökbálint, Tó park
Tel.: 06-23-513-858 Fax: 06-23-510-939
E-mail: janssen@jn.hu, jnj.com

ORPHIC BIOTECH

MEDICINA KÖNYVKIADÓ

ajánlata



Kathryn M. Lewis

Az EKG alkalmazásának zsebkönyve

Szerkesztette: Kathleen Handel

Fordította: Jancsó Ágnes

Elfogadott tény, hogy az EKG megbízható eszközünk az arrhythmiai 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 arrhythmiai 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: 2780 Ft

Gyermekkori légzőszervi megbetegedések

Szerkesztette: Cserhádi Endre, Gyurkovits Kálmán, Nagy Béla

A könyv általános része a légzőrendszer fejlődését, élettani működését, elváltozásainak anamnéziséit, diagnosztikáját, a gyógyszeres és a nem gyógyszeres terápiaformák általános ismertetését tartalmazza. A második rész az újszülöttkori, a harmadik a csecsemő- és gyermekkori légzőszervi működészavarokat veszi sorra. A negyedik nagy fejezet a kóros immunválaszon alapuló – sajnos egyre gyakoribb – gyermekkori légzőszervi megbetegedéseket ismerteti, az ötödik, Egyéb légzőszervi betegségek cím alatt foglalja össze az akut sürgősségi ellátást igénylő állapotokat, a krónikus progresszív betegségeket, a mediastinum megbetegedéseit, a gyógyszerek és mérgezések okozta légzőszervi betegségeket, a neuromuskuláris megbetegedések légzőrendszert érintő, valamint a csontos mellkas rendellenességeiből eredeztethető pulmonális következményeket. Tárgyalja az apnoéval járó csecsemőkori szindrómákat, a tüdőembóliát, az atelectasiát és a pulmonológiai érintettséggel járó szisztémás betegségeket. A hatodik rész a gyermekkorban előforduló légzőszervi tumorokat mutatja be. A könyv három, szakterületén nagy elismertségnek örvendő szerkesztője mellett a részterületek 23 specialistája vett részt az összefoglaló munka megírásában.

Formátum: 202 × 285 mm Terjedelem: 404 oldal Bolti ár: 6200 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

Piracetam infúziós alkalmazása adjuváns kezelésként alkoholmegvonásos delirium kezelésében

Kalmár Sándor dr.

Semmelweis Kórház, Pszichiátriai Osztály, Kiskunhalas (osztályvezető főorvos: Kalmár Sándor dr.)

A szerző az osztályára 193 alkoholmegvonásos delirium kórismével beutalt beteg piracetam infúzióval történő kezelésének eredményéről számol be. A delirium tremens komplex anyagcserezavar, az idegrendszer legmagasabb integratív működésének zavara, amelyet az agyi oxidatív metabolizmus károsodása okoz. A piracetam a központi idegrendszer legtöbb neurotranszmitter rendszerével specifikus receptoragonizmus vagy -antagonizmus nélkül lép kölcsönhatásba, növeli a különböző biogénamin rendszerek hatékonyságát, hatással van a membránpermeabilitásra, a károsodott agyban növeli az NMDA-receptor (N-metil-D-aszpartát) sűrűségét, és javítja a kognitív funkciókat. Alkoholdependens betegeknél az agyban pozitív morfológiai elváltozásokat idéz elő a piracetam azáltal, hogy csökkenti a lipofuszin felhalmozódását. A korai szakaszban adva kivédi a delirium kialakulását. A deliriumok kezelésére mintegy 150 féle gyógyszer kipróbálása ellenére még ma sincs ideális gyógyszer. A szerző a rendelkezése álló terápiás lehetőségek közül kereték azon új módszereket, amelyek hatékonyabbá teszik az alkoholmegvonásos delirium kezelését. Az osztályon alkalmazott terápiás protokollba beépítették a parenteralis piracetam alkalmazását. Az infúziós piracetam kezelés bevezetése – az irodalmi adatokkal megegyezően – a komplex terápiában hatékonynak bizonyult a delirium tremens kezelésében. Tekintettel a jelenlegi finanszírozási rendszer insufficiens voltára, nem elhanyagolható szempont, hogy bár az új terápiás protokoll gyógyszerköltsége magasabb a hagyományos meprobamatos protokollnál, mégis kevesebb mellékhatást okozva, az ápolási napok számának csökkentésével gazdaságosabb, s azáltal, hogy lerövidíti a delirium lezajlásának idejét, humánusabb a beteg szempontjából is.

Kulcsszavak: delirium tremens, infúziós piracetam, meprobamat, lorazepam, midazolam, hatékonyság, gazdaságosság

Adjuvant parenteral piracetam treatment in alcohol withdrawal delirium. The author reports his results of parenteral piracetam treatment in 193 patients admitted to the Psychiatric Department of Semmelweis Hospital with alcohol withdrawal delirium. Alcohol withdrawal delirium is a complex metabolic disorder, the disturbance of the highest cerebral integrative functions, which is caused by the impairment of cerebral oxidative metabolism. Piracetam is effective on most neurotransmitter systems, without a specific receptor agonism or antagonism, increases the effectiveness of different biogenic amine systems, has also an effect on membrane permeability, increases the concentration of NMDA (methyl-D-aspartate) receptors in the impaired brain and improves cognitive functions. In the patients suffered from alcohol dependence piracetam produces positive morphologic changes, by decreasing lipofuscin accumulation. In early stage it prevents the development of delirium. Despite of the great number (approximately 150) of medication that were tried in the treatment of delirium, the ideal one still has not been found. Among the accessible therapeutic possibilities the author searched for methods which make the treatment more effective. The administration of parenteral piracetam, therefore was brought into his therapeutic protocol. Parenteral piracetam – similarly to literature data – proved to be effective in the treatment of alcohol withdrawal delirium. Considering the present – insufficient – hospital financing, it is remarkable that though the costs of the new therapy are higher than the traditional meprobamat therapy, through less side effect it is more economical (overall costs lower) and by decreasing the time of delirium it is more humane to the patients.

Key words: alcohol withdrawal delirium, parenteral piracetam treatment, meprobamat, lorazepam, midazolam, effectiveness, economical

A delirium: ködös állapot, organikus eredetű tudatboulás (8). Az alkoholmegvonási szindróma deliriummal, vagy más néven delirium tremens alkoholmegvonás hatására kialakuló, súlyos, gyakran életveszélyes

lyes organikus pszichotikus állapot. Komplex anyagcserezavar, amelyben kiemelkedő jelentősége van többek között az agyi oxidatív metabolizmus károsodásának, az idegsejtek membránartalmának, neurotranszmitter-zavaroknak, a NMDA-receptorok és a Ca-csatornák számbeli növekedésének, az agyi és egyéb folyadékok elektrolitváltozásainak, az agyi vér-

Rövidítések: DT = delirium tremens

átáramlás zavarainak, amelyek együttesen hozzájárulnak az agykárosodás kialakulásához (4, 22). A delirium tremens előfordulása különböző gyakoriságú az ország egyes területein (1). A Duna-Tisza között kialakult gyümölcs- és szőlőtermelő kultúra, valamint az ezen a területen előforduló nagy mennyiségű, mesterségesen előállított és borként, pálinkaként forgalmazott alkoholtartalmú italok fogyasztása bőségesen biztosítja az ezen a területen lévő pszichiátriai osztályok számára a túlzott alkoholfogyasztásból eredő pszichiátriai kórképekben szenvedő betegeket, így az alkohol okozta delirium tremens is gyakran fordul elő.

A DT patofiziológiája jelenleg még nem tekinthető tisztázottnak (4, 22, 24). A 60-as évekig a DT kialakulását elsősorban a májkárosodással hozták összefüggésbe, de az Mg, Ca, katecholaminok anyagcserezavarát szintén felelőssé tették a DT kialakulásáért. A különböző hipotézisek szerint a DT mindig komplex anyagcserezavarral jár, de az idegrendszeri ártalom jelentősége sem hagyható figyelmen kívül, amely annak direkt károsodásából és a sérült szabályozó mechanizmusok következményeiből is eredhet (12). Közismert a DT-ben végzett agyi keringésvizsgálatok, képalkotó eljárások eredményei, amelyek az agyi átáramlás csökkenését mutatják kifejezettebben a jobb oldali, nem domináns féltekében és a frontális lebenyekben. Számos egyéb, biokémiai és képalkotó eljárásokkal bizonyított neurotranszmitter- és egyéb anyagcsere-változásokat is leírtak különböző szerzők, amelyekre csupán azért utalok, mert a DT terápiájában olyan szert kezdtünk alkalmazni, amely nemcsak eltér az eddig alkalmazott szerekétől, de a hatásmechanizmusa elsősorban az agyi anyagcsere-zavar javítását célozza (2, 7, 14, 15, 21).

Módszer

1997-ben végzett célzott vizsgálat során 20 delirium tremensben szenvedő betegben a nagy dózisú – 12 g/die – intravénás piracetamot hatékonyan találtuk (7). Ezt követően módosítottuk a delirium tremens kezelésére vonatkozó protokollunkat, és lehetővé tettük az osztályon dolgozó orvosok számára – belátásuk szerint – a delirium kezelésében a piracetam infúzió (Nootropil infúzió) alkalmazását a terápiás protokoll részeként. Közleményünkben az azóta szerzett tapasztalatainkról számolunk be.

A delirium meghatározásánál a BNO-10 által előírt öt tünetcsoportból a tünetek mindegyikéből jelen kellett lennie egynek, enyhe vagy súlyos formában. Amennyiben a tünetek megszűntével ezen kritériumok már nem teljesültek, a deliriumot lezajlottnak tekintetük (10).

A beválasztási és kizárási kritériumokat az Országos Gyógyszerészeti Intézet által jóváhagyott alkalmazási előírat alapján határoztuk meg.

A delirium tremensnek az osztályon alkalmazott terápiás protokollja:

1. A nyugtalanság, az autonóm idegrendszer hiperaktivitásának csökkentése, ill. megszüntetése benzodiazepin-származékkal (midazolam, chlórdiazepoxid).

2. A neuronális károsodás csökkentése, az agyi anyagcsere javítása: 12–24 g infúziós piracetam, thiaminum, pyridoxinum, magnesium, multivitaminok.

3. A neuronális izgalom következtében fenyegető epilepsziás roham kialakulásának megakadályozása: benzodiazepin (l. 1. pont), piracetam (a piracetam anticonvulsív hatású is, és erősíti más anticonvulsív szer hatását).

4. Az agyödéma csökkentése, ill. megszüntetése: per os vagy parenterális glicerin vagy mannitol.

5. A tudatzavar, a figyelemzavar, a percepciózavar, az alvás-ébredlét zavarainak megszüntetése: piracetam (l. 2. pont), benzodiazepin (l. 1. pont).

6. A folyadék- és ionháztartás rendezése: napi 2500–3000 ml folyadék bevétele per os vagy parenterálisan. A keringés kisebb megterhelése érdekében a per os bevittet részesítjük előnyben.

7. Májvédelem: folsav, ascorbinsav (23), hepatológus által javasolt egyéb terápia.

8. A szív- és érrendszeri állapotváltozás célzott kezelése, valamint az egyéb szomatikus és vegetatív tünetek kezelése.

9. Egyéb betegségek, fertőzések, sérülések kezelése.

Minőségbiztosítási kézikönyvünkben, amely a Joint Commission minőségbiztosítási rendszerre épül, terápiás protokolljainkat évente felülvizsgáljuk, és módosítjuk az újabb terápiás lehetőségek alkalmazásával.

Retrospektív, nyílt vizsgálatunk szerint az osztály orvosi a piracetam infúzió lehetőségének biztosítását követően nagyjából alkalmazták azt, így az elmúlt két év alatt a deliriumos betegek nagy része, 193 beteg részesült infúziós piracetamkezelésben (175 férfi és 18 nő).

Az alkalmazott parenterális piracetam mennyisége betegenként: a delirium lezajlásáig, 3–4 napig adtuk a piracetamot infúzió formájában, napi 12–24 grammos dózisban, az infúziós piracetam kezelés mellett a betegek a delirium lezajlásáig kaptak benzodiazepint, amelynek dózisa a választott benzodiazepintől függött. A delirium fennállásának és súlyosságának megítélésénél „A mentális és viselkedészavarok BNO-10 szerinti osztályozása” című WHO-kiadvány deliriumra vonatkozó diagnosztikus útmutatója alapján készített értékelő skálát alkalmaztuk (10).

Eredmények és következtetések

Vizsgálatunkban 193 piracetammal kezelt beteg (175 férfi, 18 nő) közül 97 betegnél (83 férfi 14 nő) sikerült megelőzni a delirium kialakulását. Ez a szám az összes infúziós piracetammal kezelt deliriumos beteg 50,26%-a.

A betegek megoszlását életkor és nemek szerint az 1. táblázat mutatja. A legtöbben – a férfi betegek 44%-a – a 41–50 éves korcsoportból kerültek ki, a betegek 86,9%-a 31–60 éves volt, 9,7% 60 évnél idősebb. Megdöbbentő, hogy volt hat 21–30 év közötti fiatal férfi betegünk. A nőknél az 51–60 éves korúak közül került ki a betegek 50%-a, 30 évnél fi-

1. táblázat: A parenterális piracetammal kezelt alkoholgérvonásos tünetegyüttesben szenvedő betegek megoszlása életkor és nemek szerint (n = 193)

| | Életkor (év) | | | | | | |
|-------|--------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| | 0–20 | 21–30 | 31–40 | 41–50 | 51–60 | 61–70 | 71–80 |
| Férfi | 0 | 6 | 35 | 77 | 40 | 15 | 2 |
| Nő | 0 | 0 | 4 | 4 | 9 | 1 | 0 |

atalabb nőbetegünk nem volt és 60 év feletti mind-össze egy nőbeteg volt.

A betegek megoszlása családi állapot szerint a 2. táblázaton látható. Férfi betegeink 31,4%-a nőtlen volt, 14,86%-a elvált. Mindössze 44,57%-a volt házas. Nőbetegeink közül 38,88% volt házas. Férfi betegeink 5,7%-a, női betegeink 16,7%-a volt özvegy. Ez az eredmény további szociológiai vizsgálatokat igényel.

2. táblázat: A parenteralis piracetammal kezelt alkoholemegvonásos tünetegyüttesben szenvedő betegek megoszlása családi állapot és nemek szerint (n = 193)

| | Családi állapot | | | | |
|-------|-----------------|-------|------------------|--------|--------|
| | nőtlen/hajdon | házas | élettársi kapcs. | elvált | özvegy |
| Férfi | 55 | 78 | 6 | 26 | 10 |
| Nő | 1 | 7 | 1 | 6 | 3 |

Meglepő, hogy a legtöbb alkoholemegvonási szindrómával áprilisban és májusban találkoztunk. A legkevesebb beteget novemberben és decemberben vettük fel. Elgondolkodtató a tavaszi csúcs, amely területünkön jellemző az öngyilkosságokra is, és alkoholorosztályunknál affektív érintettségre enged következtetni.

A delirium lezajlása során egy beteg átlagosan 48,9 g piracetamot kapott. Az elhúzódó esetekben, főleg szomatikus megbetegedések társulása esetén a piracetamot nemcsak a delirium lezajlásáig, hanem utána is adtuk. A kezelések során jelentősebb mellékhatást nem tapasztaltunk.

Ha figyelembe vesszük, hogy az esetek jelentős részében sikerült megelőzni a delirium kialakulását, akkor az összes beutalt betegnél a delirium lezajlása ideje csupán 1,71 nap. A kialakult deliriumok legnagyobb részénél a delirium 2–4 nap alatt zajlott le, átlagosan három nappal megrövidítette a betegek akut kórházi kezelését. Az ápolási napok számának csökkenése a megnövekedett gyógyszerköltség ellenére gazdaságossá tette ezt a betegek szempontjából humánusabb gyógykezelési módszert, ezért ezt javasoljuk minden olyan osztálynak, amely nemcsak humánusabb, gyorsabb, de gazdaságosabb módszert keres deliriumos betegek gyógyítására.

Megbeszélés

A DT terápiajában az irodalom és a tapasztalat szerint elsősorban olyan gyógyszereket alkalmaznak, amelyek rendelkeznek elegendő szedatív hatással, csökkentik a pszichomotoros nyugtalanságot, csökkentik a szorongást, csökkentik a vegetatív izgalmi állapotot, rendelkeznek anticonvulsiv hatással.

Bár ezen kritériumoknak az 1946 óta Magyarországon is forgalomban lévő meprobamat (2-methyl-2 propyl-1,3-propanediol dicarbamate) nem mindenben felel meg, és az OGYI előírataiban az indikációk között nem szerepel a delirium, mégis sokáig

mi is, a magyarországi pszichiátriai gyakorlatnak megfelelően, a nagy dózisu meprobamat adását részesítettük előnyben (7, 19, 20). A meprobamat mellett számos más gyógyszert is alkalmaznak a DT-ben szenvedők nyugtalanságának kezelésére: butirofenon, benzodiazepinek, bromocriptin, carbamazepine, chlometiazol, haloperidolum, tiapridum, adrenerg szerek, GABA-erg szerek, Ca-csatorna-gátlók, triciklusos antidepresszánsok stb. (2–7, 9, 22–18, 22, 24). A meprobamat alkalmazásának megítélésre a DT kezelésében a magyarországi pszichiátriai irodalomban ellentmondásos. Az anxiolyticumok konszenzuskonferenciáján született állásfoglalás szerint a meprobamat „alkoholelvonási szindróma kezelésében sem alkalmazandó.” Mindezek ellenére a meprobamat kiválóan alkalmas a különböző nyugtalanságok, idegességek, feszültségek, fiatal és időskori alvászavarok, vegetatív izgalmi tünetek, pszichoszomatikus megbetegedések kezelésére. A konferencia a DT kezelésében elsősorban a lorazepamot javasolta, amely Magyarországon nincsen forgalomban. A fenti szempontok figyelembevételével a lorazepam helyett elsősorban a rövid hatású midazolamot alkalmazzuk. A benzodiazepinek alkalmazása csupán a terápia egy része, amely a DT esetében a pszichiátriai tünetegyüttes kezelésére szolgál: a nyugtalanság, az autonóm idegrendszer hiperaktivitásának csökkentése, a neuronális izgalom eredményeként kialakuló epilepsziás roham megelőzésére, a tudat, a figyelem, a percepció és az alvás zavarainak kezelésére (4).

Tekintettel azonban ezen anyagcserezavar komplex voltára, szükséges egyéb terápia alkalmazása is a benzodiazepinek mellett. *Fischer és Környei* tapasztalatai és közleményei, valamint saját jó tapasztalataink alapján választottuk terápiainkban a piracetam infúziót, amely az agyi oxidatív folyamatokat kedvezően befolyásolja, és a DT tüneteinek viszonylag gyorsabb javulását eredményezi kevesebb benzodiazepin alkalmazásával (2, 14, 15, 17).

A piracetam alkalmazásának elméleti alapjai jól ismertek az irodalomból (21). A piracetam a központi idegrendszer legtöbb neurotransmitter rendszerével specifikus receptoragonizmus vagy -antagonizmus nélkül lép kölcsönhatásba, növeli a különböző biogén amin rendszerek hatékonyságát, hatásos van a membránpermeabilitásra, károsodott agyban növeli az NMDA-receptor sűrűségét és javítja a kognitív funkciókat. Hypoxiás körülmények közt javítja az ATP-termelést, javítja az agyi vérátáramlást. Alkoholdependens betegeknek az agyban pozitív morfológiai elváltozásokat idéző elő a piracetam azáltal, hogy csökkenti a lipofuszcinfelhalmozódást, ezzel is javítva a kognitív funkciókat (3, 7, 21).

Korábban is alkalmaztuk a piracetamot adjuváns terápiaként per os, kis adagban, számottevő effektus nélkül.

Ha csak a kialakult deliriumos eseteket számoljuk, akkor a delirium lezajlásának átlagos ideje 3,4 nap. Ez a szám megegyezik korábbi vizsgálataink eredményével, és ez a meprobamatos protokoll szerint kezelt betegek delirium lezajlási idejének, a 6,2 napnak mindössze 54,8%-a (9).

IRODALOM: 1. *Bodrogi A.*: Integrált pszichiátriai ellátás az alkoholbetegek kezelésében. *Pszichoterápia*. 1998, *Suppl. 1*, 65-75. – 2. *Fischer F.*: A kórházi kezelés időtartamának lerövidítése a tranquillánsok használatának csökkentése mellett, alkoholisták elvonási szindrómájára és praedélríumos állapot esetén. Az 1995. október 11-i „Az alkoholizmus kezelése Nootropillal” című tudományos ülésen elhangzott előadás. Budapest, 1995. – 3. *Fodor M. és mtsai*: Carbamazepinum CR monoterápia az alkoholmegvonási szindróma kezelésében. *PH-6. IX.* 1994, 561-565. – 4. *Füredi J., Németh A., Tariska P.*: A pszichiátria magyar kézikönyve. *Medicina*, Budapest, 2001. – 5. *Hall, W., Zador, D.*: The alcohol withdrawal syndrome. *Lancet*, 1997, 349, 1897-1900. – 6. *Juhász P., Pethő B.*: Általános pszichiátria II. kötet Betegségtan és terápia. *Medicina*, Budapest, 1983. – 7. *Kalmár S.*: A Nootropil alkalmazása a delírium tremens kezelésében. II. Országos Addiktológiai Kongresszus, Balatonfüred, 1997. október 17. – 8. *Kalmár S.*: Pszichiátriai szótár. *Janssen-Cilag Hungary*, Budapest, 1988. – 9. *Kalmár S.*: Az Andaxin és a Dormicum alkalmazásának összehasonlítása az alkoholdependencia talaján kialakuló delírium tremens kezelésében. II. Országos Addiktológiai Kongresszus, Balatonfüred, 1997. október 17. – 10. *Kalmár S.*: A Pszichiátriai Osztályon alkalmazott Pszichiátriai Propedeutika. *Egis Gyógyszergyár Rt., Kiskunhalas*, 2001. – 11. *Kaplan, H. I., Sadock, B. J.*: *Comprehensive Textbook of Psychiatry*. *Wand W*, 1989. – 12. *Környei E.*: A delírium tremens aktuális kérdései. *Ideggyógyászati Szemle*, 1991, 1, 1-9. – 13. *Kör-*

nyei E., Kassai Farkas Á.: Az alkoholbetegség és neuropszichiátriai szövődésményei. *Medicina*, Budapest, 1997. – 14. *Környei E.*: Alkoholmegvonásos tünetegyüttes kezelése Nootropillal. Az 1995. október 11-i „Az alkoholizmus kezelése Nootropillal” című tudományos ülésen elhangzott előadás. Budapest, 1995. – 15. *Környei E.*: Alkoholmegvonásos tünetegyüttes kezelése Nootropillal. *Szenvedélybetegségek*, 1996, *IV*, 170-173. – 16. *Környei E.*: Az alkoholbetegség gyógyszeres kezelésének új lehetőségei. *Szenvedélybetegségek*, 1998, *VI*, 84-87. – 17. *Környei E., Magyar I., Pándy L. és mtsai*: Alkoholos kognitív károsodás gyógykezelése nootropikumokkal. *Szenvedélybetegségek*, 1999, *VII*, 252-259. – 18. *Lipscsei A., Szentistványi I., Janka Z.*: A pszichiátria biológiai alapjai. *Akadémiai Kiadó*, Budapest, 1986. – 19. *Magyar, I.*: A pszichiátria alapjai. *Egyetemi jegyzet*. Budapest, 1989. – 20. *Nyíró Gy.*: *Pszichiátria*. *Medicina*, Budapest, 1967. – 21. *Packard B., Deberdt W., Vleyen B. V.*: *Nootropil monográfia*. *UCB Magyarország Kft.*, Budapest, 1996. – 22. *Szabó Gy.*: Az alkoholizmus farmakoterápiájának elméleti vonatkozásai. *Szenvedélybetegségek*, 2000, *VIII*, 244-251. – 23. *Tierney, L. M., McPhee, S. J., Papadakis, M. A.*: *Korszerű orvosi diagnosztika és terápia*. *Melania Kft.*, Budapest, 2000, 2001. – 24. *Trixler M. és mtsai*: Az alkoholmegvonási tünetcsoport kezelésének alternatív lehetőségei. *PH. 4. IX.* 1994, 339-348.

(Kalmár Sándor dr., Kiskunhalas, dr. Monszpart L. u. 1. 6400)

Somogyi Award

To commemorate the considerable debt owed to *Mihály Somogyi* for his outstanding achievements the Hungarian Diabetes Association proudly announces the establishment of the Somogyi Award.

The aim of the Somogyi Award is to recognise internationally the scientific achievement of a person who significantly contributed – either experimentally or clinically – to the better understanding of hypoglycaemia and counterregulatory mechanisms, performed investigations in order to prevent or to decrease the risk of hypoglycaemia in diabetic patients.

The Somogyi Award (a diploma with a honorarium) will be given biannually and the first winner of the 2004 year Somogyi Award will be invited to the 2004 Scientific Meeting of the Hungarian Diabetes Association (Tihany – at lake Balaton, 22-25 April, 2004) to present a lecture, participate at a Meet-the-Expert session and will be asked to provide a concise review paper based on their lecture to be published in *Diabetologia Hungarica*.

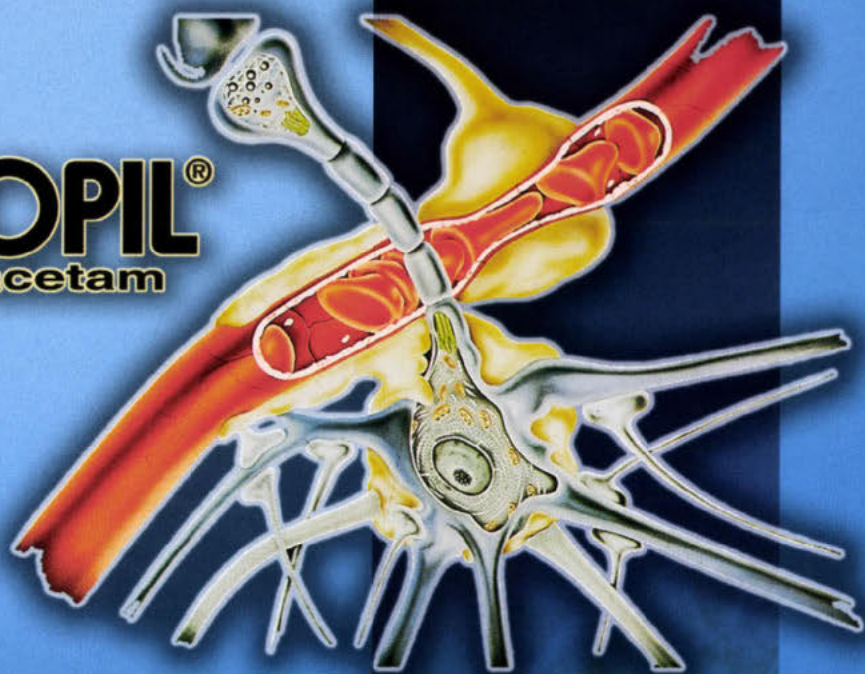
Applications (deadline: 31 Oct 2003) should be sent to the president of the Hungarian Diabetes Association. These should include the CV of the applicant with a full list of publications. The most prestigious original papers published in the field of hypoglycaemia in diabetes are asked to be sent in extenso.

The recipient of the 2004 Somogyi Award will be selected by the Executive Board of the Hungarian Diabetes Association by 30 Nov 2003.

Prof. Gyula Soltész
President of the Hungarian Diabetes Association

H-7623 Pécs, József Attila u. 7., Hungary
Phone: 36-72-535970
Fax: 36-72-535971
E-mail: gyula.soltesz@aok.pte.hu

NOOTROPIL®
az eredeti piracetam



A piracetam kettős hatásmechanizmusa:

1 *Neuronalis hatások*
Javítja a neurotranszmissziót
Javítja a sejtmembrán fluiditását
Neuroprotektív hatása van

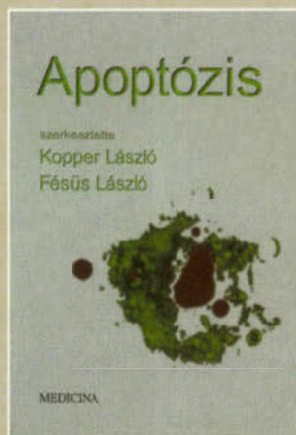
2 *Vascularis hatások*
Csökkenti a thrombocyta aggregációt
Növeli a vörösvértestek deformabilitását
Csökkenti a kapillárisok spazmusát
Csökkenti a vörösvértestek adhézióját az érfalakhoz
Csökkenti a vér viszkozitását



UCB Magyarország Kft.
1021 Budapest, Hűvösvölgyi út 54.
Telefon: 391-0060, Fax: 275-2998

MEDICINA KÖNYVKIADÓ

ajánlata



Apoptózis

Szerkesztette: Kopper László, Fésüs László

Az utóbbi évek biomedicinális kutatásainak egyik "sztárja" a programozott sejthalál: az apoptózis. Kiderült, hogy a sejtrendszer, a szövetek és az egész szervezet szerkezeti és funkcionális egyensúlyában a sejtek szabályozott keletkezése és differenciált működése mellett alapvető szerepet játszik az ugyancsak szabályozott sejthalál. A szabályozás, a program jelátviteli utakon, végrehajtható eseménysorozatokon keresztül valósul meg, a halálreceptoroktól és ligandjaiktól a kaspázkaskádig és tovább. Az apoptózis nem csak a normális egyedfejlődés egyik feltétele, és szabályozott körülmények között a feleslegesség vált sejtek eltávolításának legfontosabb útja, de hibája számos betegség kialakulásában és lefolyásában kulcsszerepet játszik vagy azért, mert elégtelenül, vagy mert fokozottan, de mindenképpen szabálytalanul működik (pl. daganatos betegségek, autoimmun betegségek, neurodegeneratív és kardiovaszkuláris megbetegedések, fertőzések stb.). Érthető, hogy az utóbbiak miatt az apoptózis egyes lépései ma már terápiás célpontnak számítanak. A kutatás

ezen a területen is rohamléptekkel halad, így a könyv szerzői is csak arra vállalkozhatnak, hogy a legújabb adatok tükrében bemutassák az apoptózissal kapcsolatos legfontosabb jelenségeket: a sejthalál normális programját, annak egyes betegségekben bekövetkező hibáit és ismeretük felhasználhatóságát a terápia tervezésében. Eközben képet alkothat az olvasó arról, hogy milyen csodálatos logika vezérli a sejtek működését, hogyan függ össze a sejtek szaporodása és pusztulása, és miként lehet a sejt halála az élet záloga.

Formátum: 168 × 238 mm Terjedelem: 474 oldal Bolti ár: 4780 Ft

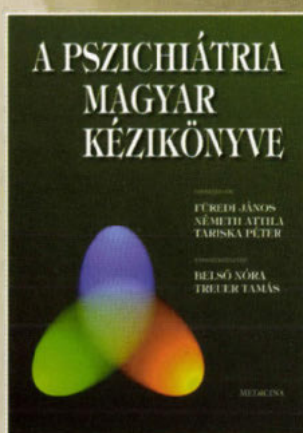
A pszichiátria magyar kézikönyve

Szerkesztette: Füredi János, Németh Attila, Tariska Péter

Harmadik kiadás

A könyv megjelenését a szakterület rohamos fejlődése és az ugyancsak fejlődő magyar pszichiátria növekvő információszükséglete tette szükségessé. A harmadik kiadás nemcsak a klasszikus pszichiátria ismereteit foglalja össze (pszichopatológia, szemléleti modellek, vizsgálómódszerek, betegségmódszerek, terápiák), hanem áttekintést ad a korszerű neurobiológiai, pszichofarmakológiai és társadalomtudományi kutatásokról és fejleményekről is. A kötet a korszerű nozológiai rendszerekre (DSM-IV, BNO-10) támaszkodik. Az egyes fejezeteket a legjobb magyar szakemberek írták. Elsősorban szakorvosoknak és szakvizsgára készülőknek ajánljuk, de a kézikönyv jellege miatt hasznosítani tudja minden gyakorló orvos és az elmeegészségügy, a mentálhigiéné területén dolgozó szakember is.

Formátum: 202 × 285 mm Terjedelem: 978 oldal Bolti ár: 7200 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

Akut porphyriák kezelése. A betegek és hordozók gondozásának jelentősége

Tasnádi Gyöngyi dr., Bor Márta dr. és Pusztai Ágnes dr.

MÁV Kórház és Központi Rendelőintézet Budapest (főigazgató főorvos: Korom Gyula dr.)
Országos Porphyria Központ (részlegvezető főorvos: Tasnádi Gyöngyi dr.)

Az akut porphyriák a hembioszintézisében szereplő enzimek örökös csökkenett aktivitása következtében alakulnak ki. Attól függően, hogy melyik enzim aktivitása csökken, négy fajtát különböztetjük meg, gyakorisági sorrendben: akut intermittens porphyria, variegata porphyria, hereditær coproporphyria és delta-aminolevulinsav defekt porphyria. A klinikai kép a négy akut porphyria-fajtánál lényegében azonos. Leggyakoribb panaszok és tünetek: görcsös hasi fájdalmak, hányinger, hányás, végtaggyengeség, majd előrehaladott fázisban a bíborvörös vizelet ürítés, hyponatraemia, tachycardia, hypertonia, ileus, akut psychosis, Landry típusú paralysis. Ha a megfelelő gyógykezelés elmarad, a légzésbénulás vagy a súlyos ritmuszavar halálhoz vezet. Akut porphyria gyanúja esetén el kell végezni azokat a vizsgálatokat, melyekkel az akut porphyria fajtája és az aktuálisan fennálló állapot pontosan meghatározható. Utóbbi dönti el, milyen kezelést kell alkalmazni. Akut fázisban a korai hemarginatkezelés a választandó terápia. Mivel a klinikai manifesztáció mindig valamilyen belső vagy külső indukáló tényező – leggyakrabban gyógyszer – hatására alakul ki, már akut porphyria gyanúja esetén is azonnal el kell hagyni minden olyan gyógyszert, amely a hembioszintézist kedvezőtlenül befolyásolja. Ez a további progresszió megelőzésének alapfeltétele. Az akut porphyriák időben történő felismerése, a betegek és hordozók gondozása teszi lehetővé az indukáló tényezők elkerülését, és ezzel az akut fázis megelőzését. Ezért a betegeket és hordozókat betegségükről szóló igazolással (igazolvánnyal) kell ellátni, és rendszeresen biztosítani kell számukra az alkalmazható gyógyszerek jegyzékét. Bármilyen megbetegedésük esetén csak az akut porphyriás betegek számára engedélyezett gyógyszereket kaphatják.

Kulcsszavak: akut porphyria, kezelés, megelőzés, gondozás

Treatment of acute porphyrias. The importance of the follow up of patients and carriers. Acute porphyrias are caused by the inherited decreased activity of the enzymes of the heme biosynthesis pathway. Depending on the affected enzyme there are 4 types of them: acute intermittent porphyria, porphyria variegata, coproporphyria and δ -aminolevulinic acid dehydratase deficient porphyria, listed in order of their frequency. Basically the clinical picture is the same in the four types of acute porphyria. The most frequent complaints and symptoms are: cramping abdominal pain, nausea, vomiting, muscle weakness of the limbs then, in the advanced phase, there is a red-colored urine, hyponatremia, subileus, acute psychosis and Landry-type paralysis. Without proper treatment death is caused by respiratory paralysis or serious arrhythmia. In case of suspicion of acute porphyria it is mandatory to identify the type of the acute porphyria and the actual status of the patient. The later indicates what kind of treatment should be used. In the acute phase the early therapy with heme arginate is the treatment of choice. Since the clinical symptoms are precipitated by endogenous or exogenous inducing factors – most often by drugs –, the drugs negatively affecting the heme biosynthesis should be omitted at once even in the suspicion of acute porphyria. The role of the inducing factors in the manifestation of the clinical symptoms makes possible the prevention. It is possible to avoid the inducing factors and this way to prevent the acute attack if the acute porphyrias are recognized in time and the patients and the carriers are under regular control. The patients receive special identification card and the up-to-date list of safe drugs. They can use only these drugs in any kind of illness. Other drugs should be considered as porphyrinogenic since it is impossible to predict based on their chemical structure if they negatively affect the heme biosynthesis.

Key words: acute porphyria, therapy, prevention, follow-up

A szerkesztőség felkérésére írt tanulmány.

Rövidítések: HPLC = magas nyomású folyadékkromatográfia; LHRH = luteotrop hormon „releasing” hormon; NSAID = nem szteroid gyulladáscsökkentő

Az akut porphyriák patogenézisét, klinikumát és diagnosztikáját korábbi közleményünkben ismertettük (19), jelen bevezetésünket rövid emlékeztetőnek szánjuk.

Az akut porphyriák a hembioszintézisben szereplő enzimek örökös csökkenett aktivitásának követ-

kezményei. Attól függően, hogy melyik enzim működése csökkent négy fajtáját különítik el:

1. akut intermittens porphyria, melynél a porfobilinogén deamináz enzim,

2. variegata porphyria, melynél a protoporfirinogén oxidáz enzim,

3. hereditær coproporphyria, melynél a koproporfirinogén oxidáz enzim és a

4. delta-aminolevulinsav dehidratáz defekt porphyria (4), melynél a delta-aminolevulinsav dehidratáz enzim aktivitása csökkent.

Az enzimaktivitás csökkenése miatt felszaporodnak az enzim előtt termelődő metabolitok, és csökken az intracelluláris szabad hem pool mennyisége (1).

A felszaporodó metabolitok közül elsősorban a direkt neurotoxikus hatású delta-aminolevulinsavnak tulajdonítanak fontos szerepet a betegség patogenezisében, de egyértelműen elfogadott az intracelluláris szabad hem pool csökkenésének szerepe is. (1, 22, 23) Klinikai manifesztáció akkor alakul ki, ha az alacsony enzimaktivitás mellett valamilyen belső vagy külső tényező, ún. indukáló tényező is hat, fokozza a hem felhasználását, esetleg az enzim működését tovább rontja. Az indukáló tényezők ezen szerepe magában hordozza a klinikai manifesztáció megelőzésének lehetőségét is (13, 21).

Indukáló tényezők:

– endogén: pubertás praemenstruum, graviditas,
– exogén: alkohol, vegyszerek, éhezés, stressz, súlyos infekciók, gyógyszerek.

A klinikai tünetek autonóm, szenzoros és motoros neuropathia keretében értékelhetők (13, 23).

Az akut porphyriák körlefolysa során Doss, a gyakorlatban jól bevált, négy fázist különít el (5).

1. *Genetikus fázis*, amelyben csak enzimaktivitás-csökkenés mutatható ki, panasz és tünet nincs.

Ha tartósan vagy ismételt indukáló tényező hat, fokozatosan a következő fázisok alakulnak ki.

2. *Kompenzált látens fázis*: időnkénti hasi fájdalmak, gyengeség jelentkezik. Fizikális vizsgálattal és a szokásos eszközös vizsgálatokkal kóros eltérés nem mutatható ki. A porfirin-előanyagok, elsősorban a porfobilinogén ürítése mérsékelten emelkedett, de a vizelet színe normális.

3. *Dekompenzált látens fázis*: gyakori, később állandósuló hasi fájdalmak, hányinger, hányás, székrekedés áll a klinikai kép előterében. A beteg nagyfokú gyengeséget panaszol, végtagfájdalmak, zsibbadás jelentkezhetnek. Tachycardia, meteorismus észlelhető. A szokásos vizsgálatok ebben a fázisban sem segítenek, de a reggeli első vizelet bíborvörös színe akut porphyriára hívja fel a figyelmet, s már feltűnhet a hyponatraemia, amely szintén jellemző tünet.

4. *Acut fázis*: igen heves hasi fájdalmak, gyakori hányás, befolyásolhatatlan székrekedés, nagyfokú gyengeség, aluszékonyság, zavartság jelentkezik. Hypertonia, tachycardia mellett paralyticus ileus lép fel. Gyakoriak az epilepsziás rohamok, akut psychosis tünetei jelentkezhetnek, majd fokozatosan Landry-típusú paralysis alakul ki, melyet bulbarparalysis követ. A halált légzésbénulás vagy súlyos ritmuszavar okozza.

Az akut porphyriák kezelése

Ha akut porphyria lehetősége felmerül, az első teendő az indukáló tényezők azonnali kiiktatása, mely elsősorban a hembioszintézist kedvezőtlenül befolyásoló gyógyszerek elhagyását jelenti. Gondoskodni kell a megfelelő szénhidrát- és energiabevitelről. Genetikus és kompenzált látens fázisban így a további progresszió megállítható, de a betegek rendszeres ellenőrzésre, gondozásra szorulnak.

Ha a klinikai kép alapján dekompenzált vagy akut fázis lehetősége jön szóba, a porphyrinogen gyógyszerek elhagyása mellett a beteget haladéktalanul olyan osztályra kell irányítani, ahol azonnal lehetőség van a diagnózis megerősítésére vagy kizárására, az aktuálisan fennálló állapot meghatározására és ha szükséges, a megfelelő kezelés bevezetésére. Súlyos, tartósan fennálló akut fázisban a halálozás még a mai kezelési lehetőségek mellett is 10% (13).

Dekompenzált fázisban iv. glukózt alkalmazunk nagy dózisban, általában 20%-os glukózt, lassú cseppinfúzióban (5, 6). A kezelés ideje alatt a porfobilinogénürítés monitorozása elengedhetetlen. Ha a beteg állapota javul, a porfobilinogénürítés csökken, a kezelést érdemes tovább folytatni, általában 10–14 napon át. A glukóz direkt gátolja az ALA szintetáz enzimet, annak specifikus mRNS szintézisét visszacsorítja a májban, másrészt gátolja az enzim transzportját cytosomalis keletkezési helyéről a mitochondriumba (22). Ebben a fázisban a fájdalom csillapítására NSAID készítmények (ibuprofen, nifluminsav) általában elegendők. Ha a kezelés alatt a porfobilinogénürítés tovább nő, vagy a beteg klinikai állapota progressziót mutat, akut fázis kezelésére kell áttérni.

Acut fázis kezelése

Ha a klinikai kép és a pár órán belül elvégzett vizsgálatok akut fázis fennállását igazolják, azonnal hemarginatkezelést vezetünk be („korai” hemarginatkezelés (7, 14)). Az elmúlt években szerzett tapasztalataink ugyanis egyértelműen igazolták a korai hemarginatkezelés előnyét a korábbi, 48 órás, bevezető glukózkészítéssel szemben (18). Irodalmi adatok alapján az időben bevezetett hemarginatkezeléssel az akut fázis halálozása 1%-ra csökkenthető (21). A hemarginatot 3 mg/tskg dózisban alkalmazzuk 4 napon át (20). Nagy perifériás vénába is adható, de thrombophlebitist okozhat. A kezelés ideje alatt a porfirin-előanyagok ürítését naponta ellenőrizni kell (6).

A hemarginat feltölti a kiürült szabad hem poolt a májban, helyreáll a hem gátló hatása a delta-aminolevulinsav szintetáz enzimre, és ezáltal csökken a porphyrin előanyagok és porfirinek termelése.

Ebben a fázisban a fájdalom csillapítása már csak pethidinnel vagy morfínnal biztosítható. Mivel ma általánosan elfogadott, hogy a nagy hasi fájdalom valójában vasospasmus következtében fellépő abdominalis angina, vasodilatátorok adásával is próbálkozunk, melyek a hypertoniát is kedvezően befolyá-

solják. *Lithner* a doxazosin kedvező hatásáról számolt be (12). A tachycardia kezeléseként propranololt alkalmazunk. A hyponatraemia általában spon-tán rendeződik a hemarginatkezelés alatt, de a folyadékbevitelt az első napokban korlátozni kell, 500–800 ml-t tartanak megengedhetőnek (6).

A beteg állapota már a kezelés 3–4. napjára jelentősen javul, a hányinger, hányás megszűnnek, fájdalmi jelentősen mérséklődnek, vérnyomása normalizálódik. Ha a paresis csak pár napja állott fenn, a végtagok mozgása gyorsan megindul, pár hét alatt teljes remisszió alakulhat ki. Ha a diagnózis felállításakor az akut fázis már tartósan fennállott, hosszan tartó rehabilitációra kell számítani, de ilyen esetekben is jó funkcionális gyógyulás várható.

A rehabilitáció ideje alatt benfotiamin adása kedvezőnek bizonyult, s a delta-aminolevulinsav oxidatív stresszt okozó hatása miatt az antioxidáns alfa liponsav kúraszerű alkalmazásával is próbálkozunk, 10 napon át 600 mg/nap dózisban, infúzióban. Javítja az endoneurális véráramlást is, és ezzel csökkentheti az idegszövet ischaemias károsodását.

Hemarginatkezelés után a porfirin-előanyagok ürítését hetenként ellenőrizzük, mivel elhúzódó akut fázis kezelése után a porfobilinogénürítés pár nap múlva újra emelkedhet, s ilyenkor gyakori, hogy a hemarginátkezelést több alkalommal ismételni kell. A kompenzált fázis kialakulása, a hem-bioszintézis stabilizálódása súlyos akut fázis lezajlása után általában másfél-két évet vesz igénybe.

Ha az akut szindróma praemenstruálisan lép fel, a tünetek megelőzése céljából a menstruáció várható ideje előtt 1 héttel 1–2 ampulla hemarginátot adunk (7).

A hemarginat terhesség alatt is sikeresen alkalmazható, az elmúlt években már kellő tapasztalat gyűlt össze arról, hogy magzati károsító hatása nincs (6). Így, ha a porfirin-előanyagok ürítése nő, azonnal, még a klinikai tünetek megjelenése előtt megkezdjük a kezelést, mivel a delta-aminolevulinsav átmehet a placentán és neurotoxicus hatású lehet a magzatra (21).

A klinikai manifesztáció megelőzése

Ha időben, a betegség minél korábbi fázisában felismerjük az akut porphyriákat, az indukáló tényezők elkerülésével a klinikai tünetek kialakulása megelőzhető.

Feltételei:

- a differenciáldiagnosztika során mindig gondoljunk akut porphyria lehetőségére,
- a már ismert betegek családjában a lehető legzélesebb körben végezzük el a szűrővizsgálatokat.

Szűrővizsgálatok: akut intermittens porfiria esetén a porfobilinogén deamináz enzim, delta-aminolevulinsav dehidratáz defekt porphyria esetén a delta-aminolevulinsav dehidratáz enzim aktivitásának meghatározását, variegata és hereditær coproporphyria esetén

az széklettel ürülő porphyrinek kvantitatív meghatározását és elválasztását HPLC-módszerrel, valamint a plazmaporfirin vizsgálata (15, 17). Gyermekekben és genetikus fázisban gyakran csak a genetikai vizsgálatok vezetnek eredményre (3, 16).

Az indukáló tényezők elkerülése

Endogén indukáló tényezők: a pubertás, praemenstru-um és graviditas alatt előforduló progresszió megelőzése megfelelő időben történő rendszeres ellenőrzéssel, s ha kell gyógykezeléssel történik. A porfirin-előanyagok ürítésének emelkedése ugyanis általában megelőzi a klinikai tünetek kialakulását.

Pubertás: minden akut porphyriát hordozó gyermeknél a pubertás alatt elvégezzük a porphyrin előanyagok kvantitatív meghatározását 24 órás gyűjtött vizeletből. Tapasztalataink szerint a pubertással járó hormonális változások önmagukban nem okoznak klinikai manifesztációt. Gyógykezelésre csak azoknál a gyermekeknél volt szükség, akiknél exogen indukáló tényező (gyógyszer) tartós hatása is szerepelt (epilepszia).

Praemenstruálisan jelentkező klinikai tünetek gyakoriak. Főként akut fázis lezajlása után fordulhat elő gyors, pár nap alatt bekövetkező progresszió, mely újabb akut fázis kialakulásához is vezethet. Ezért tanácsoljuk a szénhidrátbevitel jelentős növelését menstruáció előtt 10 nappal. Ha a betegnél már előfordult praemenstruálisan fellépő progresszió, a menstruáció várható ideje előtt 1 héttel ellenőrző vizsgálatot végzünk, s ha a porfobilinogénürítés jelentősen emelkedett, még a klinikai tünetek jelentkezése előtt a beteg kezelésben részesítjük (nagy dózisban iv. alkalmazott glukóz vagy hemarginat a klinikai állapottól és a porfobilinogénürítés mértékétől függően). Próbálkozások folynak LHRH-agonista készítménnyel is (2), mellyel valóban elkerülhető a progresszió, de a kezelés mellett kialakuló amenorrhoea és osteoporosis miatt ez a terápia fiatal betegeknek nagyon meggondolandó (6). A mellékhatások elkerülése céljából kiegészítésként alkalmazott kis dózisú oestradiolkészítmény pedig egyértelműen porphyrinogen, ezért a kombinált kezelés eredménye kiszámíthatatlan.

Graviditas alatt előfordulhat klinikai manifesztáció, de inkább csak akkor, ha az anamnézisben 2–3 éven belül súlyos akut fázis szerepel, és a hem-bioszintézis még nem stabilizálódott. Ezért terhesség vállalását akut fázis lezajlása után 2 éven belül nem ajánljuk, egyébként nyugodtan vállalható (21). *Kauppinen és munkatársai* 76 asszony 176 terhességét elemezve megállapították, hogy a terhességek 92%-ában tünetek nem alakultak ki (7). A terhesség alatt 3 alkalommal végzünk ellenőrző vizsgálatokat. Ha a porfobilinogénürítés nő, vagy panaszok jelentkeznek, a hemarginatkezelést azonnal elvégezzük.

Exogén indukáló tényezők: akut porphyriás betegnek kerülnie kell a vegyszereket és nehézfémeket.

Éhezés, böjt, fogyókúra: már a XIX. század végén megfigyelték, hogy böjti időszakban gyakrabban alakul ki akut fázis, melyet a szénhidrát- és energiabevitel hiánya okoz. Az éhezés porphyrinogen hatását alkohol fogyasztása megsokszorozza, mivel indukál-

1. táblázat: Akut porphyriákban alkalmazható gyógyszerek

| | | | | |
|----------------------|------------------|-------------------|---------------------|------------------|
| Acetazolamid | Clomiphene | Glucagon | Naltrexone | Ranitidin |
| Acetylsalicylsav | Clonazepam | Glucos | Naproxen | Reserpin |
| Actinomycin D | Cloxacillin | Glycerin | Narcanti | Ribavirine |
| Acyclovir | Clozapine | Goserelin | Neostigmin | Risperidone |
| Adenosin monofoszfat | Codein | Guanfacin | Netilmycin | Rocuronium br. |
| Adrenalin | Colchicin | | Nicorandil | |
| Alendronate | Corticotropin | Hemarginat | Nifluminsav | Salbutamol |
| Alfuzosine | Cumarinok | Heparin | Nilutamide | Selegiline |
| Alimemazin | Cyclizin | Heptaminol | Nitrogenoxydul | Senna |
| Amantadine | Cyproheptadine | Hexamin | Nitroglycerin | Sildenafil |
| Amethocaine | | Hydroxycobalamin | Nitroprussid | Sorbit |
| Amikacine | Desferrioxamin | | Noradrenalin | Spiramycine |
| Amiloridium chlor. | Deslanoside | Ibuprofen | Norfloxacin | Streptomycin |
| Aminocaproinsav | Dexamethason | Indomethacin | | Sucralfat |
| Aminoglycosidok | Diazoxid | Insulin | Ofloxacin | Sulindac |
| Amoxicillin | Dibekacine | Interferon | Olanzapine | Suxamethonium |
| Amphotericin B | Diflunisal | | Omeprazol | |
| Ampicillin | Digoxin | Josamycin | Orlistat | Talampicillin |
| Atenolol | Dimercaprol | | Oxolinsav | Teicoplanine |
| Atorvastatin | Dimeticon | Ketoprofen | Oxprenolol | Temazepam |
| Atracurium | Diphenoxylat HCl | Ketotifen | Oxybuprocain | Tenoxicam |
| Atropin | Dipyridamol | | Oxytocin | Terazosine |
| Azathioprin | Dobutamin | Labetalol | | Terbutalin |
| | Domperidone | Lactulose | Papaverinum | Tetracosactid |
| | Donepezil | Lansoprasol | Parabenzolate br. | Thiouracil |
| Beclomethazon | Doxazosin | Liothyronine | Paracetamol | Thyroxin |
| Benzhexol HCl | Doxorubicin | Lithiumsók | Paroxetin | Tianeptine |
| Béta carotin | Droperidol | Loperamide | Pefloxacin | Tiaprofensav |
| Betaxolol | | Loratadine | Penicillamin | Timolol |
| Biquanidok | Ephedrin | Losartan | Penicillin | Tolazolin |
| Bleomycine | Ethacrinsav | | Pethidin | Tranexaminsav |
| Buflomedil HCl | Ethanbutol | Magnézium szulfát | Phenformin | Triamteren |
| Bumetanid | Etidronate | Maprotilin | Phentolamyn mesylat | Trifluoperazin |
| Bupivacain | Etoposide | Mebendazole | Phloroglucinol | Trihexyphenidyl |
| Buprenorphin | | Mecamylamin | Phytomenadione | Trimebutine |
| Buserelin | Famotidin | Meclofenoxat | Pinaverium | Trimetazidin HCl |
| Butacain sulfat | Fenoprofen | Meclozin | Pipotiazine | Tripelenamin HCl |
| | Fentanyl | Mefloquine HCl | Piracetam | Tubocurarine |
| | Finasteride | Melatonin | Pirbuterol | |
| Calciumsók | Flucytosine | Melphalan | Pirenzepine | Vaccinák |
| Carbimazol | Flumazenil | Mequitazin | Pizotifen | Vancomycin |
| Carbo medicinalis | Fluorouracil | Metformin | Primaquin | Vas |
| Cetirizine | Fluoxetin | Methylphenidate | Pristinamycin | Vecuronium |
| Chinidin | Flupentixol | Methyluracil | Probucof | Vitaminok |
| Chinin | Flutamide | Metoprolol | Procain | |
| Chlorpheniramin | Fólsav | Mianserin | Procainamid HCl | Warfarin |
| Chlorpromazin | Fosfomycin | Midazolam | Propofol | |
| Ciprofloxacin | Fructos | Misoprostol | Propranolol | Zidovudine |
| Cisapride | FSH | Molsidomine | Propylthiouracil | Zolmitriptan |
| Citalopram | Fusidinsav | Morphin | Psyllium | Zopiclone |
| Clarithromycin | Gallamine | Naftidrofuryl | | |
| Clavulansav | Gentamycin | Naloxone | Quanetidin | |

Csak genetikus és kompenzált látens fázisban alkalmazhatók

| | | | | |
|-----------------|--------------------|--------------|--------------|-------------------|
| Acetylcystein | Chenodesoxycholsav | Disopyramide | Natamycine | Ursodesoxycholsav |
| Allopurinol | Chlordiazepoxid | Gabapentin | Prazosin | Vigabatrin |
| Beclomethasone | Chlorthalidon | Ketamin | Promethazin | Vinblastin |
| Carpipramin HCl | Colestipol | Lorazepam | Pyrimethamin | |
| | Colestyramin | | | |

ja a delta-aminolevulininsav szintetáz és a citokróm P 450-t. Ezért szénhidrátokban gazdag diétát, gyakori étkezést, a napi energiaszükséglet egyenlő mennyiségekre történő elosztását javasoljuk. Minden betegnél és hordozónál a napi energiaszükségletet úgy kell meghatározni, hogy összhangban legyen szervezete energiaigényével, meg tudja őrizni normális testsúlyát. A napi energiaszükséglet 63–65%-át szénhidrátokból és csak 20–23%-át javasoljuk zsírokból fedezni. Általában napi 400 g szénhidrát fo-

gyasztását ajánljuk, mely tartós fizikai megterhelés, stressz, infekció vagy panaszok jelentkezése esetén még növelhető. Az étrend legyen rostokban gazdag, a napi folyadékbevitel bőséges, legalább 2 liter. Igen fontos az alkoholasztinencia.

Fogyókúra csak gyakori orvosi ellenőrzés mellett engedélyezhető genetikus és kompenzált fázisban lévő betegeknek. A napi energiabevitel 1200–1400 kalóriára csökkenthető, melyet 13–15%-ban fehérjékből, túlnyomórészt szénhidrátokból fedezünk. Az

energiabevitel csökkentését a zsírok részarányának további csökkentésével érjük el. Az egyenletes elosztás, a napi 5–6-szori étkezés fogyókúra esetén is fontos.

Ha az akut porphyria mellett diabetes mellitus is fennáll, egyedi diétát alakítunk ki, az étrend szénhidrát-tartalma a napi energiaszükséglet 50%-át fedezze.

Infekciók: minden súlyos infekció magában hordozza akut fázis veszélyét, ezért az infekció ellátását lehetőleg kórházi osztályon végezzük, s közben a porfirin-anyagcserét is ellenőrizzük.

Dohányzás: Lip megfigyelései szerint dohányosoknál lényegesen gyakrabban alakul ki visszatérő akut fázis. A cigarettában lévő anyagok indukálják a citokróm P 450-t (11).

Gyógyszerek a legfontosabb indukáló tényezők. Az esetek 70–80%-ában felelősek az akut fázis kialakulásáért. A gyógyszerek nagy része ugyanis metabolizációja során citokróm P 450-t használ fel, s ezzel a hemdeficitet fokozza. Más gyógyszerek fokozzák a Δ -aminolevulinsav szintetáz enzim aktivitását (pl. phenylbutazon), vagy a hem-bioszintézisben szereplő enzimeket gátolják (pl. a carbamazepin, amely gátolja a porfobilinogén deaminázát). Mindezek eredményeképpen a veleszületett enzimaktivitás-csökkenés miatt labilis hem-bioszintézis relatív egyensúlya felborul, és a gyógyszer dózisától, alkalmazásának idejétől függően klinikai manifesztáció, akut fázis alakul ki. Ennek megelőzése céljából 2 évenként egy nemzetközi bizottság (The Committee On the Review of Porphyrinogeneity) – felhasználva az időközben szerzett klinikai tapasztalatokat – összeállítja azon gyógyszerek listáját, amelyek a hem-bioszintézist nem befolyásolják, s így akut porphyriás betegeknél is alkalmazhatók (8, 13). Minden más gyógyszer porfirinogénnek kell tekinteni, kémiai szerkezete alapján ugyanis nem lehet megállapítani, hogy a hem-bioszintézist befolyásolja-e vagy nem. Ez a magyarázata annak, hogy az utóbbi években tilalmi listát már nem adnak ki, hiszen a teljes tilalmi lista elkészítése szinte lehetetlen.

Tehát minden akut porphyriás beteg és hordozó bármilyen megbetegedése esetén csak az akut porphyriás betegek számára engedélyezett gyógyszereket kaphatja (1. táblázat).

Ha mégis olyan gyógyszer adására kényszerülünk, amelynek a porfirin-anyagcserére gyakorolt hatása bizonytalan, a beteg kezelése csak olyan kórházi osztályon végezhető, ahol a porfirin-előanyagok, a porfobilinogén és delta-aminolevulinsav örökítő kvantitatív meghatározására naponta lehetőség van és a hemarginat azonnal rendelkezésre áll.

Gondozás

Ma már kétségtelen, hogy a hordozók egy részénél klinikai manifesztáció sohasem alakul ki (7), de egyelőre nem rendelkezünk olyan vizsgálómódszerrel, amellyel azonosíthatók lennének. Így a hordo-

zók gondozásától nem tekinthetünk el. A gondozás során legfontosabb feladat a betegek és hordozók rendszeres ellenőrzése.

Ellenőrző vizsgálatok szükségeselek:

betegeknél:

- akut fázis lezajlása után havonta, majd 2–3 havonta, 2 éven át,
- dekompenzált fázisban is előbb havonta, majd fokozatosan 3–4 havonta,
- kompenzált fázisban évenként 1 alkalommal.

Betegeknél és hordozóknál:

- a pubertás idején,
- terhesség alatt 3 alkalommal és szülés után,
- minden műtét előtt és után, valamint
- súlyos infekció után.

Minden ellenőrzés során el kell végezni a 24 órás gyűjtött vizeletről a porfirin-előanyagok kvantitatív meghatározását, variegata porphyria és hereditaer coproporphyria esetén pedig a székletről ürülő porfirinek és izomérjeik kvantitatív meghatározását is (9, 10.).

Igen fontos az ismeretterjesztő munka is a gondozás során, a hordozók és betegek részletes felvilágosítása a betegségéről, a megelőzés lehetőségéről. Segítséget kell nyújtani a megfelelő életmód és diéta kialakításához, ezért a betegeket ismeretterjesztő kiadványokkal látjuk el, rendszeresen biztosítjuk számukra az alkalmazható gyógyszerek jegyzékét. Betegségükről szóló igazolványt kapnak, hogy baleset vagy sürgős orvosi beavatkozás alkalmával az ellátó orvos azonnal tudomást szerezzen a betegségről, és a mellékelt gyógyszerjegyzék segítségével nyújtson a beteg ellátásánál.

Prognózis

Ha sikerül minél több hordozót és akut porphyriás beteget időben felismerni, és mindnyájan komolyan vesszük a megelőzés lehetőségeit, az akut porphyriák prognózisa jó, akut fázis nem alakul ki. A betegek egész életükben lényegében panasz- és tünetmentesek, munkaképesek maradhatnak.

IRODALOM: 1. Anderson, K., Sassa, S., Bishop, D. F. és mtsai: Disorders of heme biosynthesis: X-linked sideroblastic anaemia and the porphyrias. In The metabolic and molecular bases of inherited disease. Szerk.: Scriver, C. R., Beaudet, A. L., Vale, D., Sly, W. S., Childs, B., Kinzler, K. W., Vogelstein, B. 8th edn., Vol. 2. Mc Graw-Hill, New York, 2001, 2991-3062. – 2. De Block, C. E. M., De Leeuw, I. H., Van Gaal, L. F.: Premenstrual attacks of acute intermittent porphyria: hormonal and metabolic aspects – a case report. Eur. J. Endocrinol., 1999, 141, 50-54. – 3. Bor, M., Balogh, K., Pusztai, Á. és mtsai: Identification of acute intermittent porphyria carriers by molecular biologic methods. Acta Physiologica Hungarica, 1999, 86, 147-153. – 4. Doss, M., Von Tiepermann, R., Schneider, J. és mtsai: New type of hepatic porphyria with porfobilinogen synthase defect and intermittent acute clinical manifestation. Klin. Wochenschr., 1979, 57, 1123-1127. – 5. Doss, M.: Clinical biochemistry of acute hepatic porphyrias. In Porphyrins and Porphyrias. Szerk.: Nordmann, Y. John Libbey Company Ltd. 80/84 Bondway, London SW8 1SE, England, 1986, 175-187. – 6. Elder, G. H., Hift, R. J., Meissner, P. N.: The acute porphyrias. Lancet, 1997, 349, 1613-

1617. – 7. *Kauppinen, R., Timonen, K., Mustajoki, P.*: Treatment of the porphyrias. *Ann. Med.*, 1994, 26, 31-38. – 8. *Kunitz, O., Frank, J.*: Anesthesiologisches management bei patienten mit akuten porphyrien. *Anaesthesist*, 2001, 50, 957-969. – 9. *Kühnel, A., Gross, U., Jacob, K. és mtsai*: Studies on coproporphyrin isomers in urine and feces in the porphyrias. *Clin. Chim. Acta.*, 1999, 282, 45-58. – 10. *Lim, C. K., Peters, T. J.*: Urine and faecal porphyrin profiles by reversed-phase high performance liquid chromatography in the porphyrias. *Clin. Chim. Acta.*, 1984, 139, 55-63. – 11. *Lip, G. Y. H., McColl, K. E. L., Goldberg, A. és mtsai*: Smoking and recurrent attacks of acute intermittent porphyria. *BMJ*, 1991, 302, 507. – 12. *Lithner, F.*: Could attacks of abdominal pain in cases of acute intermittent porphyria be due to intestinal angina? *J. Intern. Med.*, 2000, 247, 407-409. – 13. *Moore, M. R., Mc Coll, K. E. L., Rimington, C. és mtsai*: Disorders of Porphyrin Metabolism. Plenum Medical Book Company, New York, London, 1987, 21-167. old. – 14. *Mustajoki, P., Nordmann, Y.*: Early administration of heme arginate for akute porphyric attacks. *Arch. Intern. Med.*, 1993, 153, 2004-2008. – 15. *Nordmann, Y., Puy, H., Deybach, J. C.*: The Porphyrias. *J. Hepatol.*

1999, 30, 12-16. – 16. *Petrides, P. E.*: Akute intermittierende porphyrie. *Handbuch der Molekularen Medizin*. Szerk.: Springer Verlag, Berlin, Heidelberg. Band 6. 2000, 442-453. old. – 17. *Da Silva, V., Simonin, S., Deybach, J. C. és mtsai*: Variegata porphyria: diagnostic value of fluorometric scanning of plasma porphyrin. *Clin. Chim. Acta.*, 1995, 238, 163-168. – 18. *Tasnádi Gy., Nagy L.*: Akut porphyriák. *LAM*, 1992, 2, 1124-1131. – 19. *Tasnádi Gy., Bor M., Pusztai Á. és mtsai*: Akut porphyriák a differenciáldiagnosztikában. *Orv. Hetil.*, 2003, 144, 811-818. – 20. *Tenhunen, R., Mustajoki, P.*: Acute porphyria: Treatment with heme. *Seminars in Liver Disease.*, 1998, 18, 53-55. – 21. *Thadani, H., Deacon, A., Peters, T.*: Diagnosis and management of porphyria. *BMJ*, 2000, 320, 1647-1651. – 22. *Thunell, S.*: Porphyrins, porphyrin metabolism and porphyrias. I. Update. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, 2000, 60, 509-540. – 23. *Thunell, S., Harper, P., Brock, A. és mtsai*: Porphyrins, porphyrin metabolism and porphyrias. II. Diagnosis and monitoring in the akute porphyrias. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, 2000, 60, 541-560.

(Tasnádi Gyöngyi dr., Budapest, Podmaniszky u. 111. 1062)

A Semmelweis Egyetem
Doktori Iskolájának

JELENTKEZÉSI FELHÍVÁSA

szervezett doktori képzésre

A Semmelweis Egyetem felvételt hirdet a Doktori Iskolában folytatott nappali képzés szerinti – ösztöndíjas vagy költségtérítéses – tanulmányokra a 2003/2004. tanévtől induló képzési időre az

orvostudomány és bölcsészettudomány területén akkreditált doktori iskolákba

(elméleti-, klinikai orvostudomány; gyógyszer tudomány; egészség tudomány; idegtudomány; molekuláris orvostudomány; patológiai tudományok; nevelés- és sporttudomány).

A Doktori Iskola tevékenységéről információk a <http://phd.sote.hu> honlapról nyerhetők.

A doktori képzésre egyetemi végzettséggel rendelkezők vagy olyan egyetemi hallgatók jelentkezhetnek, akik okleveleiket 2003. december 31-ig megszerzik.

Részletes tájékoztatás a Doktori Titkárságon kapható
(1085 Budapest, Üllői út 26. fsz. 14., Tel: 266-2343, 266-7483).

Jelentkezési lap a Doktori Titkárságon kapható, vagy letölthető erről a címről:
<http://phd.sote.hu/Letoltes/jelentkezesilap2003.rtf>.

Jelentkezési határidő: 2003. május 28.

A felvételi beszélgetésekre 2003. június 10–20. kerül sor. A felvétellel az Egyetem és az állami ösztöndíjasok, valamint költségtérítéses doktoranduszok között hallgatói jogviszony jön létre. Az ösztöndíjak folyósítása 2003. szeptember 1-től 36 hónapon keresztül történik.
(Az ösztöndíj jelenleg havi 79 200 forint)

Dr. Kopper László
a Doktori Tanács elnöke

Dr. Sótónyi Péter
rektor

A magzat urológiai rendellenességei és a tüdő hypoplasiája

Jakobovits Ákos dr.

Toldy Ferenc Kórház, Cegléd, Szülészeti és Nőgyógyászati Osztály
(osztályvezető főorvos: Szekeres Lajos dr.)

Egyetemi Kórház, Zürich Szülészeti Klinika (igazgató: Huch, Albert dr.)

A szerző a tüdőhypoplasiát előidéző uropathiákat tárgyalja. Ezek a rendellenességek előfordulhatnak az uropoeticus rendszerben (vesében) és a kivetítő utakban (húgyvezetőben, húgyhólyagban és a húgycsőben). A normális fejlődés után nagy vonalakban tárgyalja a fejlődési rendellenességeket. Az abnormalitások a vizeletkiválasztás és/vagy -elvezetés gátlását, illetve megszűnését okozzák, aminek oligohydramnion a következménye. A magzatvíz térfogatának csökkenése a mellkasmozgásokat gátolja és a tüdőfejlődést lassítja vagy megakasztja. Világrajövetel után a tüdő fejlettségének állapotából következtethetünk a hypoplasia kezdetének időpontjára. A terápiás lehetőségek nagyon korlátozottak a méhen belüli beavatkozások anyai és magzati veszélyei miatt. A rendellenességek között a legtöbb reményt a sikerre a valvula urethrae posterior esetében a vesico-amnialis shunt nyújtja.

Kulcsszavak: tüdőhypoplasia, uropathiák

Fetal uropathies and pulmonary hypoplasia. The author discusses the role of fetal uropathies in the development of pulmonary hypoplasia. The predisposing abnormalities may occur at various locations, including the kidneys and the efferent urinary ducts (ureters, urocyst, urethra). Following a brief general overview of the normal development of the urinary system, the developmental abnormalities are discussed. These anomalies interfere with the secretion of urine or, alternatively, may hinder or obstruct its elimination through the urinary ducts, thus leading to oligohydramnios. Inadequate production of amniotic fluid hinders the respiratory movements and unfavourable affects or even arrests pulmonary development. The stage of lung maturity at the time of birth offers a key to the determination of the time of initial occurrence of pulmonary hypoplasia. Regrettably, the therapeutic options are rather limited, due to the substantial maternal and fetal risks of in utero fetal surgery. In case of valvula urethrae posterior, a vesico-amniotic shunt offers a realistic chance for success.

Key words: pulmonary hypoplasia, uropathies

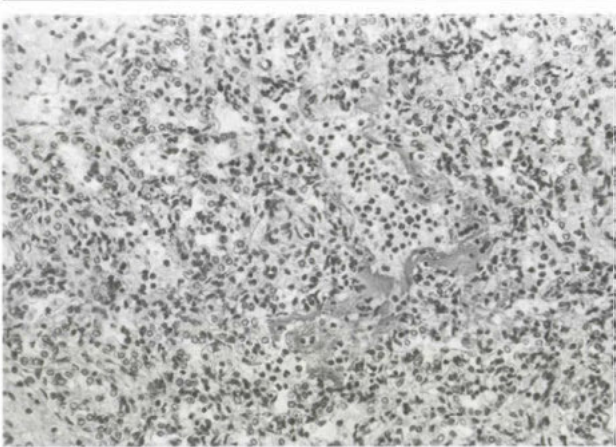
A perinatalis halálozás egyik fő oka a tüdő fejletlensége, aminek két oka lehet: 1. a tüdő kifejlődésére nem volt elegendő idő (a korai világrajövetel miatt), vagy 2. nem volt elegendő mozgástér. A magzat tüdejének fejlődését és növekedését, a megfelelő mozgást lehetővé tevő elegendő mennyiségű magzatvíz és térfogat biztosítja.

A tüdő mozgástérét koros folyamatok szűkíthetik, és fejlődését gátolhatják a mellkason belül (rekeszsérv, tüdő adenomatoid dysplasia), a mellkason (csontelváltozások) és a mellkason kívül (oligohydramnion). A magzatvíz mennyiségét a vese és a vizeletkivetítő rendszer épsége biztosítja. Ezek koros elváltozásai: a vizelet kiválasztásának és elvezetésének zavarai befolyásolják a magzatvíz mennyiségét, a tüdők fejlődését és ezáltal sorsdöntő hatással vannak a magzat életére. Ez utóbbiakat tárgyaljuk az alábbiakban.

A tüdő fejlődése

Az emberi tüdő a terhesség 5. hetében látható először, mint az előbél ventralis vetülete. A tüdő fejlődésének 3 stádiuma van: 1. a pseudoglandularis szak a terhesség 6–16. hete között, 2. a canalicularis szak a 16–26. hét között és 3. a saccularis fázis a 26–40. héten (12).

Az 1. szakaszban a légutak a végső bronchiolusokig fejlődnek ki, belső felszínük magas henger- vagy köbsejtes hámmal fedett. A 2. fázisban a légutak differenciálódnak, elágazódnak, a hámba capillarisk nőnek. A 3. periódusban a hámszövet alacsonyabbak lesznek, hólyagsákaikat képeznek. Az alveolusok a világrajövetel után fejlődnek ki, és nyolcvees korig növekszik a számuk. A fejlődés szakaszainak ismeret-



1. ábra: Kétoldali veseagenesissel, a terminusban világrajött, 4 órát élt újszülött tüdőmetszete. A testsúly 2800 g volt. A tüdők a normális nagyság $\frac{2}{3}$ -át tették ki. Az alveolusokat köbhám borítja és mirigykivezető-csövek benyomását keltik: pseudo-glandularis fázis (hematoxilín-eozin festés, 225-szeres nagyítás)

te azért fontos, mert a tüdőfejlődés gátlásának kezdetére ezekből lehet következtetni (1. ábra).

A magzat mellkas- vagy légzőmozgásai a rekesz és a bordaközi izmok kifejlődésével, az anya utolsó vérzése utáni 11. héttől kezdődnek. A magzat légzőmozgásai szakaszosak, eleinte a testmozgásokkal egyidejűleg lépnek fel, később azoktól függetlenül következnek be. A központi idegrendszer az irányító központjuk. Gyakoriságuk 40–70 lehet percenként. Leginkább szabályosak és hullámszerűek. Előfordulnak hirtelen, a csukláshoz hasonlóak is, amelyek sorozatosan is jelentkezhetnek. Az anya dohányzása után sorozatos csuklás figyelhető meg (17).

A légzőmozgások alkalmával a légutakba belégzéskor folyadék áramlik be-, kilégzéskor pedig kifelé, ami a tracheában ultrahanggal ki is mutatható (20). A kilégzéskor kikerülő magzatvízhez még a tüdő által kiválasztott felszínaktív foszfolipidek is keverednek. Ezeknek az anyagoknak a magzatvízbe jutását ki is tudjuk mutatni. A lecitin/szfingomielin hányados vékonyréteg-kromatográfiás meghatározásával nagy valószínűséggel következtethetünk a magzat, illetve tüdejének érettségére.

A folyadékmozgás a terhesség 20. hetétől kezdve a magzatok minden korcsoportjában előfordul. A 28–32. héttől a szabályos áramlás kétszer gyakoribb, mint előtte volt. Ez talán az érettség függvénye, és arra utal, hogy a tüdő szerkezete a gázcsere ez idő előtt még nem alkalmas.

A magzat 30 perces megfigyelési idő alatt észlelhető bármilyen légzőmozgása a magzat veszélytelen állapotára utal (27).

A vese fejlődése és működése

A magzat uropoeticus szervei a terhesség folyamán nemcsak növekednek, fejlődnek, hanem a működésük is bekövetkezik, ami ultrahangkészülékkel szá-

mos vonatkozásban nyomon követhető. Az urológiai rendellenességek a magzatvíz mennyiségét befolyásolják, így közvetve a tüdő fejlődésére és a magzat életére is kihatással.

A kifejlett vese elődje, a metanephros az 5. héten keletkezik, és kezdetben csupán két sejtfeleségből áll: az ureterbimbó hámból és a metanephrogen blastema mesenchymájából. A veseifejlődés, a nephrogenesis a nephron tubulusainak differenciálódását jelenti. A metanephros 1. az ureterbimbót, 2. a mesonephron vezetékeit és 3. a vese mesenchymát tartalmazza. A bimbó csúcsából keletkeznek a gyűjtővezetékek, a kocsányból a vesemedence és a húgyvezető urothelium (50). A vese organogenesise a terhesség 12–14. hetében fejeződik be. Az új glomerulusok a terhesség 8. és 34. hete között jönnek létre (34).

A magzat vizeletet a 10. héttől kezdve produkál. A tubularis funkció a 14. hét után fejlődik ki. A vizeletkiválasztás a terhesség 12–14. hete között már annyi, hogy ultrahanggal a hólyag telődése látható. A terhesség későbbi szakaszában a magzat veséje képezi a magzatvíz 90%-át (36). A megfelelő mennyiség teszi lehetővé a magzat szabad mozgását és a tüdő fejlődését. A kifogástalanul működő vesék és átjárható húgyutak egyik előfeltétele az élettani magzatvíztérfogatnak, ami viszont kihatással van a magzat normális fejlődésére.

A magzat vizeletkiválasztása egyenletesen fokozódik a terhesség folyamán: a 18. héten 7–17 ml/nap, a terminusban pedig 800 ml naponta, megközelíti a magzatvíz mennyiségét. Stigter (39) becslése szerint a magzat óránkénti vizeletprodukciója 12–15 ml, azaz 4–5 ml/kg/óra. A fokozódó renális perfúzió is ezt tükrözi (44). A magzat húgyhólyagja 30–155 perces ciklusokban telődik és ürül (3). A hólyag ürülése akkor következik be, amikor a feszülése egy kritikus küszöbértéket elér, ami a sacralis gerincvelő reflexét váltja ki (2). A magzat a terminusban az újszülötthöz hasonlóan naponta mintegy húszszor vizeletet ürít.

Stigter és mtsai (40) szerint az átlagos telődési ciklus hossza a terminusban kb. egy óra, ha nem történik parciális vizelet. Saját tapasztalataink szerint az eseteknek mintegy $\frac{1}{3}$ -ában a hólyag csak részlegesen ürül ki, ezért a következő vizeletig rövidebb az intervallum. Ez esetleg az éretlen detrusor-sphincter koordinációra utal. A hólyag ürülése az esetek 59%-ában a 2F, vagyis az aktív alvás stádiumában következik be (11). Az 1F stádiumban hólyagürülés nincs.

Az oligo- vagy anhydramnion esetek közel felében a kórkép háttérében urológiai rendellenesség van. A 20. hét előtti oligohydramnion veseabnormalitásra kelt gyanút. A terhesség közepe táján bekövetkezett súlyos oligohydramnion tüdőhypoplasia vagy veseelégtelenség miatt mindig halálos. A veseifejlődési rendellenességeinek előfordulása 0,39 és 0,46% között ingadozik (19, 46).

A morphogenesis rossz irányba haladása különböző fejlődési rendellenességeket okozhat: agenesis (vesehiány), dysplasia (tökéletlen differenciáció gyakran cystákkal) és hypoplasia (túl kevés a nephron). A vesemalformatiók, mint az agenesis, kettőzöttség gyakran társulnak alsó húgyúti rendellenességekkel vagy a vizeletürülés zavarát okozó hydro-

ureter vagy vesicoureteralis refluxszal. A nephronok átlagos számának jelentős csökkenését mutatták ki hirtelen bölcsőhalál-szindrómás újszülöttekben, illetve csecsemőkben (14).

A magzat urológiai betegségei

Felismerésükben nagy segítséget jelent az ultrahangvizsgálat, amit a mágneses rezonancia vizsgálat kiegészíthet (28).

A *hydronephrosis* viszonylag gyakran társul refluxszal vagy alsó húgyúti elzáródással, vesedysplasiával és/vagy hypoplasiával. A vesemedence-tágulat később számos esetben visszafejlődik (13). A vesemedence-tágulat a vizeletelvezető rendszer rendellenességét vagy vesicoureteralis refluxot tükröz (22, 41). *Tóth* (42) a vesék üregrendszerét a terhesség 20. hete után 5 fokozatba osztályozta. Az 5., a súlyos tágulat kéregsorvadással és valószínűleg tüdőhypoplasiával társul.

A legsúlyosabb veserendellenesség a kétoldali agenesis, amit *Potter* (29) írt le először renofaciális dysplasia néven. A fenotípust még ugyanabban az esztendőben kiterjesztette a vesedysplasiára, hypoplasiára és a polycystás vesebetegségekre (30). A kétoldali veseagenesis gyakorisága 0,3/1000 élve és 4/1000 a halvaszületettek vonatkozásában. A veseagenesisben szenvedő újszülöttek $\frac{2}{3}$ -a fiú. A vezető tünet az oligo-, illetve anhydramnion, ami az arc és a végtagok kompressziójával, valamint tüdőhypoplasiával társul (*Potter*-szindróma). A magzatok légzőmozgásokat a kisebb tér és a kompresszió miatt alig vagy egyáltalán nem végeznek. A magzatok többsége a terminus táján is medencevégű fekvésben van, nyilván a korlátozott mozgási lehetőség miatt. A kórkép szonográfiai vizsgálattal a terhesség 14. hetében gyanítható, a 15–17. hetében pedig bizonyítható. Gyakori kísérőjelenség az alsó végtag anomáliája, sirenomyelia is előfordul. A „sellőszindróma” néven is ismeretes rendellenességben az alsó végtagok összeolvadtak, majdnem minden esetben kétoldali vesehiány van (5, 37).

A *dysplasiás* vesében gyakoriak az ureterbimbó végű tágult ampullájából származó cysták. A vese különböző nagyságú cystákat tartalmaz (21). A kétoldali súlyos dysplasia csökkent vizeletkiválasztással, oligohydramnionnal, tüdőhypoplasiával és *Potter*-féle arccal társul. *Potter* (31) a cysták nagysága alapján két csoportba osztotta ezeket: 1. a „multicystás dysplasiás” vesék nagy cystákat tartalmaznak, amelyek atresiás ureterekhez vezetnek, kiválasztásuk nincs, míg a 2. a „cystás dysplasiás” vesék kisebbek, és ha nem is mindig, de van összeköttetésük az abnormális alsó húgyutakkal. Kevés vizeletet termelhetnek, különösen ha a dysplasia gócos (7). A multicystás dysplasiás betegek 60%-a fiú (32).

A *hypoplasiás vese* kicsi és a normálisnál kevesebb benne a nephron (7). A primer vesedysplasia fő szövettani jellegzetessége a mesenchymalis szövet vagy magzati porc, éretlen glomerulusok és tubulusok.

A polycystás dysplasiás vesékben a tömlők a nyomás folytán egyre jobban sorvasztják a vese állományát. Az autoszomális domináns öröklődésű polycystás vesebetegség már a terhesség 12. hetében kezdődhet. A 16-os kromoszóma rövid karjának distalis részén van a hibás gén locusa (43). A betegség gyorsan előrehaladó alakjában az egész veseparenchyma már a méhen belül elpusztul, és az újszülött a világrajövetel után röviddel meghal.

Előfordul egyoldali multicystás vese is, amivel gyakran társul a másik oldali vizeletelvezető rendszer fejlődési zavar, mint pl. pyeloureteralis vagy vesicoureteralis szűkület (43). A prognózis a másik oldali vese állapotától függ (45). A multicystás vese a polycystástól patológiai és genetikai szempontból különbözik.

A húgyhólyag fejlődésének első stádiuma a cloaca szétválasztódása. A fertilisatio utáni 28. nap táján alakul ki a cloacalis membrán. A cloacalis membránból a 6. hét folyamán alakul ki az urorectalis septum, ami a mellő urogenitalis és a hátsó anális membránt elválasztja. Az urogenitalis membrán lefelé terjedésével a 7. héten fejlődik ki a vizeletelvezető traktus, valamint az összeköttetés az amnialis térrel.

A magzat húgyhólyagja az utolsó menstruáció utáni 11–12. héten mutatható ki (4, 35). A hólyag hiánya a terhesség 15. hetétől kórosnak tekintendő (48). A nem telődő hólyag veseagenesis vagy nem funkcionáló polycystás vese, a nem ürülő hólyag pedig a húgycsőelzáródás gyanúját kelti (18).

A húgyvezető-szűkület, illetve -obstrukció leggyakoribb helyei: a vesemedence-ureter és a húgyvezető-húgyhólyag szájadék (26). Az ureteropelvicus junctio szűkülete lehet egy-, vagy 21–36%-ban kétoldali (33).

A húgyutak alsó részének elzáródását okozhatja: valvula urethralis posterior, ritkábban anterior, urethraatresia és húgycsőagenesis. A *húgycső atresiája* lányokban egyedül vagy perzisztáló cloacával fordul elő. Az előfordulás 4,5-ször ritkább, mint a valvula urethralis posterior. A vizeletürítés képtelensége oligohydramnionnal társul, aminek tüdőhypoplasia a következménye. A húgycsőagenesis penisagenesis-szel társul, aminek végső kimenetele tüdőhypoplasia korai elhalással.

A *valvula urethralis posterior* billentyű a fiúk húgycsővének prostatában lévő részében. A vizeletürítés zavarához vezet, és nagyfokban tágult hólyaggal (megavesica vagy megacystis) társul (16). Később a hólyagfal izomzata túlteng, mivel a vizeletürítés akadályát igyekszik leküzdeni. Az ureterovesicalis szájadék a refluxot a nagy nyomás miatt nem képes megakadályozni, ezért hydroureter és hydronephrosis következik be. Megfelelő kezelés nélkül a betegek legtöbbször egy éven belül meghalnak. Ezt a rendellenességet legkorábban a terhesség 11. hetében fedezték fel. Ezek a fiúk az élveszületett és praenatalisan kórismézett uropathiás magzatok 10%-át teszik ki.

Az „aszalt szilva” (prune belly) has szindróma egyik tünete a húgyúti rendellenesség. *Parker* (25) hármasszületett rendellenességet írt le: a hiányzó hasizomzatot, a rejtettheréjűséget és húgyúti rend-

ellenességet. *Osler* (24) nevezte a betegséget aszalt szilva has szindrómának, mivel a has bőre jellegzetesen ráncos. A betegek leggyakoribb halál oka a vesedysplasia következtében előálló veseelégtelenség, a tüdőhypoplasia és a fertőzések. A kórkép veseelégtelenséggel (*Pottler*-szindrómával), máskor húgycsőelzáródással és kitágult hólyaggal társul. A megacystis esetek $1/4$ részében aneuploiditas és $1/3$ -ában egyéb fejlődési rendellenesség volt kimutatható (8).

A vese és a vizeletvezető rendszer eltérései teszik ki a fejlődési rendellenességek 18–30%-át. *Scott* (37) 14 487 szülésből származó 2880 (19,88%) magzatban és újszülöttnél talált urológiai anomáliát. A 2880-ból 323-an (11,22%) haltak meg: 221 (68,42%) méhen belül és 102 (31,58%) a születést követően. A 102 világrajövetel után elhalt közül 76 (74,51%) halál oka tüdőhypoplasia volt. Viszonylag gyakran társulnak kromoszomális rendellenességekkel (1). A terhesség során felfedezett rendellenességek miatt végzett interruptiók lényegesen csökkentik a halális fejlődési anomáliával születettek számát.

Az uropathiákban szenvedő magzatok $1/2$ – $2/3$ -a meghal. A legtöbb urológiai abnormalitás a terhesség 17. és 20. hete között ultrahangvizsgálattal kimutatható, de a kevésbé súlyosak csak a 28. hét táján vagy még később ismerhetők fel. A veleszületett uropathiák a fiúkban gyakrabban fordulnak elő és gyakrabban halálosak, szemben a túlélő lányokkal.

Terápiás beavatkozások

A szonográfiával kórismézett magzati urológiai rendellenességek 34%-ában műtéti beavatkozásra lenne szükség. Nagy nehézséget képez a dysplasiás, hydronephrosis és polycystás vesék elkülönítése. Az oligohydramnion gyenge vagy hiányos veseműködésre utal, de tesztként nem eléggé érzékeny, hogy megbízható legyen. A magzat húgyhólyagjának punkciójával kapott vizelet vizsgálata viszont elfogadható eredményt ad.

A hólyag drainálásának csak vizeletvizsgálat céljából van létjogosultsága. A magzati vizelet jó prognózist jelentő küszöbértékei: ozmolalitás < 200 mOsm/l, nátrium < 100 mmol/l, klór < 90 mmol/l, kalcium < 8 mg/dl, teljes protein < 20 mg/dl és β_2 -mikroglobulin < 6 mg/l (10,47). A 100 mmol/l-nél kisebb nátrium-, a 90 mmol/l-nél kisebb klórtartalom és a 210 mOsm/l-nél kevesebb ozmolalitás normális veseműködésre enged következtetni. A magzati vizeletben a β_2 -mikroglobulin a terhesség második felében csökken. A köldökzsinórvér szérumában a β_2 -mikroglobulin megnövekedett szintje (> 7 mg/l) a glomerulus filtrációs képességének károsodására utal (6). A fent említettek magasabb értékei kedvezőtlen vesefunkció-csökkenésre utalnak, aminek oka a többnyire cystás vesedysplasia.

Elzáródás esetén sorsdöntő a magzat veséjének funkciója, aminek megőrzésére végezhető a korai punkciók (vesicocentesisek) és vesicoamniális shunt

(47, 49). A beavatkozásokat illetően a vélemények eltérnek. A siker nyilván a vese- és a tüdőelváltozások súlyosságától függ.

A valvula urethrae posterioris esetén a funkciót javítja ugyan a méhen belüli húgyhólyag-drenázs, de a túlélés nem jobb a beavatkozás után, a műtétnek ugyanis el nem fogadható gyakoriságú a szövődménye. A magzati halálozás 43%. Hosszú távon a prognózist a beavatkozás nem változtatja meg. A vese- és a tüdőelváltozások a kórisme megállapítása-kor már irreverzibilisek lehetnek. A méhen belüli beavatkozások után a túlélés 41–57%, a legjobb valvula urethralis posterior eseteiben, amikor elérheti a 76–92%-ot. A húgycsőbillentyű az egyetlen világrajövetel előtt kórismézett uropathia, amelynél jelenleg a sebészeti beavatkozás (vesicoamniális shunt) hasznos lehet. A magzatsebészet obstruktív uropathiában csak gondosan válogatott betegeknek alkalmazható: súlyos oligohydramnion és normálisnak látszó vesék esetén (15). A vesicoamniális shunt kritériumai: ne legyen cystás vesedysplasia, a karyotipus és a vesicocentesissel kapott magzati vizelet biokémiai vizsgálatának eredménye legyen normális. A méhen belüli műtét hatástalan és helytelen súlyos congenitalis anomália vagy kromoszomális rendellenesség esetén. Társbetegségek az esetek negyed részében fordulnak elő.

Végül, de nem utolsósorban a beavatkozásokkal kapcsolatos anyai morbiditást is meg kell említeni. A transzfúziót is szükségessé tevő vérzés kockázata közel 10%. A korai posztoperatív szakban közel 40%-ban fordul elő a nem cardiogen tüdőödéma. Ez a legtöbb esetben enyhe, csak oxigénpótlást tesz szükségesé, de elég jelentős, mert szükségessé válhat a reintubatio, a tocolysis felfüggesztése és a mesterséges lélegeztetés (9). A szövődmények miatt csak egyöntetű és drámai magzati előny eseteiben indokolt a magzati sebészeti beavatkozás. Fejlődési rendellenességek veszélye esetén kromoszómavizsgálat javasolt amniocentesis vagy chorionboholyminta-vétel útján. A negatív lelet azonban nem jelenti azt, hogy „minden rendben”, mert még genetikai rendellenesség, mint cystás fibrosis, vagy szervi elváltozás, mint veleszületett szívbetegség előfordulhat (23).

IRODALOM: 1. *Arthur, R. J., Irving, H. C., Thomas, D. P. M. és mtsai:* Bilateral fetal uropathy: What is the outlook? *Br. Med. J.*, 1989, 289, 1419-1420. – 2. *Austin, P. F., Ritchey, M. L.:* Dysfunctional voiding. *Pediatr. Res.*, 2000, 21, 336-340. – 3. *Bronshstein, M., Zimmer, E. Z.:* Early sonographic detection of fetal intestinal obstruction and possible diagnostic pitfalls. *Prenat. Diagn.*, 1996, 16, 203-206. – 4. *Campbell, S., Wladimiroff, J. W., Dewhurst, C. V.:* The antenatal measurement of fetal urinary production. *J. Obstet. Gynaecol. Br. Cwlt.*, 1973, 80, 680-686. – 5. *Carbillon, L., Seince, N., Largillière, C. és mtsai:* First trimester diagnosis of sirenomelia. *Fetal Diagn. Ther.*, 2001, 16, 284-288. – 6. *Ciardelli, V., Rizzo, N., Farina, A. és mtsai:* Prenatal evaluation of fetal renal function based on serum beta₂-microglobulin assessment. *Prenat. Diagn.*, 2001, 21, 586-588. – 7. *Cuckow, P. M., Nyirádi, P., Wingard, P. J. D.:* Normal and abnormal development of the urogenital tract. *Prenat. Diagn.*, 2001, 21, 908-916. – 8. *Favre, R., Kohler, M., Gasser, B. és mtsai:* Early fetal megacystis between 11 and 15 weeks gestation. *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, 1999, 14, 402-406. – 9. *Flake, A. W.:* Prenatal intervention: Ethical considerations for lifethreatening and non-life-threatening abnormalities. *Sem. Pediatr. Surg.*, 2001, 10,

212-221. – 10. Glick, P. L., Harrison, M. R., Golbus, M. S. és mtsai: Management of the fetus with congenital hydronephrosis. II: Prognostic criteria and selection for treatment. J. Pediatr. Surg., 1985, 20, 376-387. – 11. Harding, R.: Textbook of Fetal Physiology. Oxford University Press, Oxford, 1994, 140-167. old. – 12. Hedriana, H. L.: Ultrasound measurement of fetal urine flow. Clin. Obstet. Gynecol., 1997, 40, 337-351. – 13. Harmat Gy., Jójárt Gy., Rubecz I. és mtsai: Újszülöttek és csecsemők ultrahanggal végzett szűrővizsgálata. Orv. Hetil., 2002, 143, 1135-1143. – 14. Hinchcliffe, S. A., Howard, C. V., Lynch, M. R. és mtsai: Renal developmental arrest in sudden infant death syndrome. Paediatr. Pathol., 1993, 13, 333-343. – 15. Holmes, N., Harrison, M. R., Baskin, L. S.: Fetal surgery for posterior urethral valves: Long-term postnatal outcomes. Pediatrics, 2001, 107, 169. – 16. Jakobovits A.: Az urethra posterior hydronephrosist okozó veleszületett billentyűiről 15 éves fiúgyermek esete kapcsán. Orv. Hetil., 1952, 93, 1265-1267. – 17. Jakobovits A.: A dohányszás hatása a magzat mellkasmozgásaira. Kísérl. Orvostud., 1982, 34, 68-70. – 18. Jakobovits A.: A magzat húgyivarszerveinek működése és betegségei. Gyermekgyógy., 1991, 42, 175-180. – 19. Jakobovits A., Viski A., Jakobovits A.: Húgyúti fejlődési rendellenességek a perinatálisan elhalt magzatokban és újszülöttekben. Gyermekgyógyászat, 1985, 36, 380-384. – 20. Kalache, K. D., Chaoui, R., Bollmann, R.: Doppler assessment of tracheal and nasal fluid flow during fetal breathing preliminary observations. Ultrasound Obstet. Gynecol., 1997, 9, 257-261. – 21. Kiss É., Verebély T., Várkonyi I. és mtsai: Multicystás dysplasiás vese: kórlefolyás, az ellenoldali vese összehasonlítása a solitaer és a normális vese működésével. Orv. Hetil., 2002, 143, 19-23. – 22. Langer, B.: Fetal pyelectasis. Ultrasound Obstet. Gynecol., 2000, 16, 1-5. – 23. Langford, K.: Prenatal diagnosis. Curr. Obstet. Gynecol., 2001, 11, 313-314. – 24. Osler, W.: Congenital absence of abdominal muscle with distended and hypertrophied bladder. Bull. John Hopkins Hosp., 1901, 12, 331. – 25. Parker, R. W.: Absence of abdominal muscle in an infant-extensive degenerating nevus of bladder-gastric ulcer treated by laparotomy. Lancet, 1895, 1, 1252. – 26. Pintér A., Weisenbach I., Gyódi Gy. és mtsai: Obstruktív uropathiák és újszülötkorban. Orv. Hetil., 1978, 119, 2429-2432. – 27. Platt, L. D., Manning, F. A., Lemay, M. és mtsai: Human fetal breathing: Relationship to fetal condition. Am. J. Obstet. Gynecol., 1978, 132, 514-518. – 28. Pontano, K., Vanninen, R., Partanen, K. és mtsai: Diagnosing fetal urinary tract abnormalities: benefits of MRI compared to ultrasonography. Acta Obstet. Gynecol. Scand., 2000, 79, 65-71. – 29. Potter, E. L.: Bilateral renal agenesis. J. Pediatr., 1946, 29, 68-76. – 30. Potter, E. L.: Facial characteristics of infants with bilateral renal agenesis. Am. J. Obstet. Gynecol., 1946, 51, 885-888. – 31. Potter, E. L.: Normal and Abnormal De-

velopment of the Kidney. Year Book Medical Publishers Inc., Chicago, 1972. – 32. Ranke, A., Schmitt, M., Didier, F. és mtsai: Antenatal diagnosis of multicystic renal dysplasia. Eur. J. Pediatr. Surg., 2001, 11, 246-254. – 33. Reddy, P. P., Mandell, J.: Prenatal diagnosis. Therapeutic implications. Urol. Clin. N. Am., 1998, 25, 171-180. – 34. Risdon, R. A., Woolf, A. S.: Development of the kidney. In: Jeanette, J. C., Olson, J. L., Schwartz, M. M., Silva, F. G. (szerk.): Heptinstall's Pathology of the Kidney. 5th ed. Lippincott-Raven, Philadelphia, New York, 1998, 67-84. old. – 35. Rosati, P., Guariglia, L.: Transvaginal sonographic assessment of the fetal urinary tract in early pregnancy. Ultrasound Obstet. Gynecol., 1996, 7, 95-100. – 36. Roth, J. A., Diamond, D. A.: Prenatal hydronephrosis. Curr. Opin. Pediatr., 2001, 13, 138-141. – 37. Scott, J. E. S.: Fetal, perinatal, and infant death with congenital renal anomaly. Arch. Dis. Child, 2002, 87, 114-117. – 38. Sirtori, M., Ghidini, A., Romero, R. és mtsai: Prenatal diagnosis of sirenomelia. J. Ultrasound. Med., 1989, 8, 83-88. – 39. Stigter, R.: Fetal urine production and accuracy when estimating fetal urinary bladder volume. Ultrasound Obstet. Gynecol., 2002, 19, 315-316. – 40. Stigter, R. H., Van Schelven, L. J., Bruinse, H. W. és mtsai: On the measurement of fetal bladder volume and urine production: methodological considerations. Prenat. Neonat., 2000, 5, 169-176. – 41. Szőke B., Vitéz Á., Tóth J.: Foetalis hydronephrosis ultrahang diagnózisa. Gyermekgyógyászat. 1978, 29, 483-486. – 42. Tóth Z.: Obstruktív uropathiák. In Klinikai Genetika. Szerk.: Papp Z. Golden Book Kiadó, Budapest, 1995, 545-551. old. – 43. Tulassay T.: Cysticus veseelváltozások. In Klinikai Genetika. Szerk.: Papp Z. Golden Book Kiadó, Budapest, 1995, 538-544. old. – 44. Vajda Gy., Pál A.: A magzati arteria renalis keringés vizsgálata a terhesség harmadik trimeszterében. Orv. Hetil., 1995, 135, 1751-1753. – 45. Van Eijk, L., Cohen-Overbeek, T. E., Der Hollander, N. S. és mtsai: Unilateral multicystic dysplastic kidney: a combined pre- and postnatal assessment. Ultrasound Obstet. Gynecol., 2002, 19, 180-183. – 46. Veleszületett Rendellenesség Felügyelet, OKI, Humángenetikai Laboratórium 1983. évi végleges és 1984. évi előzetes adatai. Budapest, 1985. – 47. Walsh, D. S., Johnson, M. P.: Fetal intervention for obstructive uropathy. Sem. Perinatol., 1999, 23, 484-495. – 48. Wilcox, D. T., Chity, L. S.: Non-visualisations of the bladder: aetiology and management. Prenat. Diagn., 2001, 21, 977-983. – 49. Wissner, J., Kurmanavicius, J., Laufer, U. és mtsai: Successful treatment of fetal megavesica in the first half of pregnancy. Am. J. Obstet. Gynecol., 1997, 177, 685-689. – 50. Woolf, A. S.: The life of the human kidney before birth: Its secrets unfold. Pediatr. Res., 2001, 49, 8-10.

(Jakobovits Ákos dr., Cegléd, Pf. 63. 2701)

A MEDICINA KÖNYVKIADÓ

ajánlata

A klinikai endokrinológia és anyagcsere-betegségek kézikönyve

Szerkesztette: Leővey András

A klinikai endokrinológia és anyagcsere-betegségek kézikönyve

SZERKESZTETTE: LEŐVEY ANDRÁS

Medicina

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 képzőanyagdiagnosztika újabb, fontos ismereteket. Ez a felépítése követte az endokrinológia 14 részletes, gyakorlati jellegű fejezetének, amelyek ismertetik a gyermek- és idősor, 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



UVEK VESE-EPEKŐZÚZÁS

VESEKŐ



EPEKŐ

LITHOTERÁPIÁS (ESWL) KEZELÉS

MI MEGYÜNK A BETEGHEZ

A MOBIL DORNIER COMPACT LITHOTERÁPIÁS RENDSZERE MÁR MŰKÖDIK
AZ ALÁBBI KÓRHÁZAKBAN:

| | |
|--|-----------------------|
| 1. BUDAPEST: F. Ö. Újpesti Városi Kórház | Tel.: 06 (1) 369-0666 |
| 2. BUDAPEST: Semmelweis Egyetem, Budapest Á.O.K. Urológiai Klinika | Tel.: 06 (1) 210-0330 |
| 3. BUDAPEST: F. Ö. Bajcsy-Zsilinszky Kórház | Tel.: 06 (1) 432-7600 |
| 4. BUDAPEST: F. Ö. Uzsoki utcai Kórház | Tel.: 06 (1) 251-7333 |
| 5. PÉCS: Pécsi Tudományegyetem Á.O.K. Urológiai Klinika | Tel.: 06 (72) 507-300 |
| 6. SZEGED: Szegedi Tudományegyetem Á.O.K. Urológiai Tanszék) | Tel.: 06 (62) 490-590 |
| 7. BAJA: Városi Kórház | Tel.: 06 (79) 422-233 |
| 8. DEBRECEN: Kenézy Gyula Megyei Kórház | Tel.: 06 (52) 511-777 |
| 9. DOMBÓVÁR: Szent Lukács E. Ü. Kht. | Tel.: 06 (74) 465-844 |
| 10. EGER: Markhot Ferenc Megyei Kórház | Tel.: 06 (36) 411-422 |
| 11. GYŐR: Petz Aladár Megyei Kórház | Tel.: 06 (96) 418-244 |
| 12. GYULA: Pándy Kálmán Megyei Kórház | Tel.: 06 (66) 361-833 |
| 13. HÓDMEZŐVÁSÁRHELY: Erzsébet Kórház - Rendelőintézet | Tel.: 06 (62) 244-211 |
| 14. KAPOSVÁR: Kaposi Mór Megyei Kórház | Tel.: 06 (82) 501-300 |
| 15. KISKUNHALAS: Városi Ö. Semmelweis Kórház | Tel.: 06 (77) 522-000 |
| 16. KISTARCSA: Flór Ferenc Megyei Kórház | Tel.: 06 (28) 506-600 |
| 17. KECSKEMÉT: Bács-Kiskun M. Ö. Kórháza | Tel.: 06 (76) 481-781 |
| 18. MAKÓ: Dr. Diósszilágyi Sámuel Városi Kórház | Tel.: 06 (62) 511-151 |
| 19. NAGYKANIZSA: Nagykanizsa M. J. V. Kórháza | Tel.: 06 (93) 311-500 |
| 20. OROSHÁZA: Orosháza V. Ö. Kórháza | Tel.: 06 (68) 411-166 |
| 21. PÁPA: Gróf Esterházy Kórház | Tel.: 06 (89) 324-444 |
| 22. SALGÓTARJÁN: Szent Lázár Megyei Kórház | Tel.: 06 (32) 311-222 |
| 23. SOPRON: Sopron M. J. V. Erzsébet Kórház | Tel.: 06 (99) 312-120 |
| 24. SZÉKESFEHÉRVÁR: Fejér Megyei Szent György Kórház | Tel.: 06 (22) 535-500 |
| 25. SZEKSZÁRD: Tolna Megyei Ö. Balassa János Kórháza | Tel.: 06 (74) 501-500 |
| 26. SZENTES: Csongrád M. Ö. Területi Kórház | Tel.: 06 (63) 313-244 |
| 27. SZOLNOK: MÁV Kórház | Tel.: 06 (56) 426-633 |
| 28. SZOMBATHELY: Vas Megyei Markusovszky Kórház | Tel.: 06 (94) 311-542 |
| 29. TATABÁNYA: Szent Borbála Megyei Kórház | Tel.: 06 (34) 515-488 |
| 30. VÁC: Jávorszky Ödön Városi Kórház | Tel.: 06 (27) 317-000 |
| 31. VESZPRÉM: Csolnoky Ferenc Megyei Kórház | Tel.: 06 (88) 420-211 |
| 32. ZALAEGERSZEG: Zala Megyei Kórház | Tel.: 06 (92) 507-500 |

Az EPEHÓLYAG-EPEÚT köves megbetegedések ESWL kezelése:

Budapesten a Bajcsy-Zsilinszky Kórház Sebészeti Osztályán történik. Tel.: 06 (1) 432-7600, 06 (1) 260-5460

A köves megbetegedések Lithoterápiás gyógyítását az OEP finanszírozza.

A berendezés várható beosztásáról információ:

UVEK Kft.

1015 Budapest, Hunfalvy u. 8. Telefon/fax: 06 (1) 201-3783, 06 (1) 201-3909

Dr. Batthyány-Strattmann László herceg, a „szegények orvosa” (1870–1931)



1. ábra: Dr. Batthyány-Strattmann László herceg

A róla való megemlékezést az teszi időszerűvé, hogy II. János Pál pápa *Batthyány László dr.*-t március 23-án ünnepélyesen az ún. „boldogok” sorába avatta. Ezen egyházi esemény hazai jelentőségét mi sem bizonyítja jobban, minthogy *Mádl Ferenc* köztársasági elnök, *dr. Csehák Judit* eu. szoc. és családügyi miniszterasszony, *Görgey Gábor* nemz. kult. örökség miniszter és egy népes delegáció (köztük e sorok írója is) részt vett a római ünnepélyes szertartáson. Miután Batthyány személyében egy ma sem közismert magyar orvosról van szó, a hazai orvostársadalom kitüntetett kötelessége, hogy életútját megismerje, fellevenítse, értékelje.

Batthyány László gróf – családja hatodik gyermekeként – 1870-ben született Dunakilitin, ahol kisgyermekkorát töltötte, de a család a nagy dunai árvíz elől 1876-ban Köpcsénybe (a magyar-osztrák-szlovák határszögletben fekvő mai Kittsee-be) költözött. Szüleit korán „elvesztette”, ami mély sebet hagyott benne. Apja ui. elvált, újranősült, édesanyja Brightkórban szenvedett (1882-ben halt meg), ő pedig 1879-ben előbb a híres kalksburgi, majd 1885-ben a nem kevésbé kitűnő kalocsai jezsuita konviktusba került. Diákkorában igen sokirányú érdeklődést mutatott, különösen a zene (zongora, harmonium, hegedű) és nyelvek iránti vonzalma gyümölcsözőtt, de

tanulmányi eredményei inkább közepesek voltak. Egyik pap tanárát megsértette (őt „disznó porosznak” titulálta), emiatt az érettségi előtt álló ifjút kicapták Kalocsáról, ezért Ungváron érettségizett „jó” eredménnyel. Édesapja a családi vagyon kezelésére szánta, ezért Bécsben az egyetem mezőgazdasági szakára iratkozott, de ezzel egy időben kémiát, fizikát, filozófiát is tanult, sőt még csillagászattal, irodalommal és zenével is foglalkozott. Tanulmányait félbeszakítva a *Radeczky*-ezrednél leszolgált egyéves ún. önkéntesi évét, majd a bölcsészkarra iratkozott. Ám hat szemeszter után ezen tanulmányait is félbeszakította, s régi vágyát váltotta valóra, amikor 1896-ban – 25 évesen másodévesként – beiratkozott az orvosi karra. Apja halála után egy évvel medikusként 1898-ban vezette oltárhoz az orosz és osztrák szülőktől származó *Coreth Mária Terézia* grófnőt, akivel haláláig boldog, harmonikus házasságban élt, s aki 13 gyermekkel ajándékozta meg. Ifjúkora óta vallásos nevelésben részesült, de hite igazán csak a szintén mélyen vallásos feleségével folytatott eszményi családi életközösségük során teljesedett ki.

Orvosi diplomájának megszerzése után nagy lelkesedéssel és tudásszomjjal szerzett gyakorlatot a bécsi klinikákon, s alig várta, hogy 1902-ben Köpcsényben (a szükséglet szerint 20–30 ágy nagyságú) magánkórházat alapítson, ahol általános orvosi járó- és fekvőbeteg-ellátást folytatott, s nagy számban sebészeti beavatkozásokat is végzett. Páratlan kezűgyessége (az órásmesterségtől a cukrászatig sokmindenhez értett) határozottsággal és türelemmel párosult. Főleg a nincsteleneket karolta fel, akiket ingyen kezelte, sőt ha rázorultak, még a gyógyszer- és úti költség-térítéseiket is átvállalta. Ennek „köszönhető”, hogy az első tíz évben mintegy egy millió aranykoronát emésztett fel kórháza. Az első világháború alatt az intézetet 100–120 ágyasra bővítette, a kórházra emeletet húztak, s az udvaron ideiglenes barakk épült, sőt a katonai szolgálatra behívott körorvost is ő helyettesítette.

A háború alatt meghalt nagybátyja *Ödön*, akitől a *Strattmann* névvel és hercegi ranggal járó körmendi hitbizományt örökölte, ahova a kommün, illetve Trianon után 1920-ban átköltözött. Első dolga volt a várkastély egyik szárnyában ismét kórházat kialakítani. Kittsee-i kórházát jelképes áron (2 schillingért) a burgenlandi tartománynak adta át. (A kórház azóta bővült, korszerűsödött, múlt évben ünnepelte 100 éves fennállását.) A fekvő betegek mellett Körmen-

den is kiterjedt járóbeteg-rendelést folytatott, de pajzsmirigy-túlnegése miatt az erős fizikai igénybevételt követelő sebészetet mindinkább a finom kezűgyességet és kisebb fizikai megterhelést igénylő szemézzel cserélte fel. A közeli környékből, sőt az egész országból áramlottak hozzá a betegek, de még Amerikából is felkereste néhány páciens. Orvosi munkájának segítésére Köpcsényben 1904-től dr. *Otto Fuchs* főorvost alkalmazta, de közvetlen segítőtje, egy személyben asszisztense és műtősnője legtöbbször a felesége volt. Gyakran a nagyobb gyerekek is segítettek főleg az adminisztrációban. Körmenden 1926-tól dr. *Ajtay Mária* szemész volt az orvos asszisztense. Szenvedélyes orvos volt, aki még szabadsága alatt is dolgozott, felajánlotta szolgálatait a helyi orvosnak, vagy bejárt a helyi kórházba segíteni.

Közben őt is megpróbálta az élet. A kommün alatt családostól Bécsbe, majd Svájcba menekült, 1921-ben sokat ígérő elsőszülött fia, *Ödön* betegedett meg, s noha átfürödött féregnyúlvány-gyulladás miatt a szombathelyi dr. *Pető Ernő* igazgató sebész főorvos megoperálta, meghalt, végül pedig ő maga is hólyagrákot kapott, mely miatt Bécsben a Löw szanatóriumban kezelték, ahol 14 hónapig tartó, hősiesen viselt szenvedés után 1931. január 22-én megváltotta a halál. Körmenden ravatalozták fel, búcsúztatták el, majd a család ősi központjában, Németújváron (ma Güssing) a ferences templom alatt lévő családi kriptában helyezték örök nyugalomra.

Ami a halála után történt

Nem szorosan tartozik ide, ám az ünnepélyes boldoggá avatás miatt említésre érdemes, hogy már az őt eltemető gróf *Mikes János* szombathelyi püspök is azzal búcsúztatta, hogy *Batthyány „szent” volt, nem érte, hanem hozzá kellene imádkoznunk.* Tény, hogy az emberek már életében szentként tisztelték, s a „szegények orvosának” tartották. Boldoggá avatási eljárását a bécsi érsekség indította el, mivel ott halt meg. Az ügy a háború alatt megrekedt, de utána is csak nehezen haladt előre, hiszen a kommunista diktatúra alatt egy főúr példaképként állítása nem illett bele abba a hamis ideológiai sémába, torz osztályharcos klisébe, amely általánosan elítélte a vagyonos osztály tagjait, akikkel szemben az állampolgár csak gyűlöletet érezhetett. (Körmenden a politika név szerint is uszított ellene.) Pedig az ő élete éppen azt példázta, hogy – szemben az ideológiai előítéletekkel – egy patinás történelmi család dúsgazdag tagja is lehet progresszív. (S ezt az 1919-es kommün alatt a helyi Direktórium is belátta, amely nem csak vagyonát hagyta érintetlenül, de üzent is utána, hogy nyugodtan jöjjön haza.) Annál inkább pártfogolta az ügyet dr. *László István* kismartoni (eisenstadti) püspök, aki a második világháború után alapított burgenlandi egyházmegye első megyés püspöke volt (anyja horvát, apja magyar lévén) németül, magyarul és horvátul egyaránt jól beszélt. A puha diktatúra idejében már a szombathelyi egyházmegye is teljes erővel bekapcsolódott, sőt oroszlánrészt vállalt a szentté avatási per (az ún. kanonizáció) lebonyolításában, a tanúkihallgatásokban stb., amelynek első fokozata a „boldoggá” avatás, amelyben az Egyház tekintélyének súlyával kijelenti, hogy az avatandó hősies fokban gyakorolta a keresztény erényeket, s őt hivatalosan is példaképnek jelenti ki, ezzel mintegy az „oltárra emeli”.

Az elmúlt évtizedeken, de főleg a rendszerváltás óta igen sok *Batthyányról* szóló kiadvány, életrajz, könyv, monográfia, cikk stb. látott napvilágot. Ezek nagy része *Batthyányt* mint buzgó keresztényt, humanistát, önzetlen segítőt, kitűnő családapát és férjet, szociális érzékkel ellátott emberbarátot stb. mutatják be. Orvosi erényeit elsősorban a betegek nézőpontjából világítják meg, kiemelve emberségét, segítőkészségét, önzetlen jóságát. Az alábbiakban elsősorban orvosi megítélésével kívánok foglalkozni. Ám életművének durva megcsonkítása lenne, ha ezzel kapcsolatban vallásos indítékait elhallgatnám.

A szegények orvosának elhivatottsága

Batthyány élete bizonyosan rendhagyó volt. A régi, patinás történelmi család a 15. századtól államférfiakat, hadvezéreket, püspököket, művészeket, sőt vértanúkat is adott az országnak, ám „hóbertos orvosokat”, akik a család vagyonát „eltékozzolják”, s a szegények orvosának szegődnek, nem. (Egyetlen kivétel dédnagybátyja *Batthyány Imre*, aki orvosként szintén kórházat, patikát létesített, a szegényeket ingyen gyógyította, s aki *Batthyány Lászlónak* méltán példaképe lehetett.) Ne feledjük, az ő idejében az orvosi hivatás nem tartozott a legmegbecsültebb pályák közé. *Batthyány* mégis ezt a hivatást választotta, s haláláig hű maradt hozzá, sőt kijelentette, hogy ha ezerszer születne, ezerszer mondaná az Istennek: „Uram hadd legyek megint orvos, de Érted, a Te dicsőségéért dolgozzam”. Hercegi rangját csak ritkán használta, ám mindig büszke volt orvosdoktori képesítésére.

Néhány kortárs orvos – érthető módon – konkurenciát látott benne, jótékonyságait hitelrontásnak fogta fel, s lekicsinylően azt hangoztatta, hogy könnyű volt neki bőkezűsködni, hiszen dúsgazdag ember lévén ezt megtehetette. Ma is akadnak, akik ezzel kisebbítik érdemeit. Kortársai közül nem kevesen egyenesen bolondnak tartották. Mert a nagy vagyon mindenkor annak gondos megőrzésére, sőt (házasodás és ügyes gazdálkodás révén) még gyarapítására is kötelezett. Ám, hogy valaki munkát vállaljon úgy, hogy ez vagyona kárára, a nincstelenek javára történjen, azt egyszerűen nem értették. *Batthyány* mégis ezt az utat járta, vagyis az árral, *korfelfogással szembe menetelt*, noha orvosi tevékenységével vagyonát még gyarapítani is képes lehetett volna. Fáradtságos és felelősségteljes munkát vállalt, ezt megosztotta a családjával, holott nem lett volna erre szüksége. Szerényen élt, noha drága passziókat, fényűző életet is megengedhetett volna. Vallásossága emberszeretetre, segítségre, adakozásra, áldozatvállalásra készítette, s ezt orvosi tevékenységében találta meg. Orvosi munkája tehát nem főúri passzió, hanem – főleg a szegényeknek nyújtott – *szolgálat* volt. Nemhiába jegyezte meg dr. *Zajiczek*, hogy élete során nem találkozott hasonló orvossal, aki „nemcsak orvos volt a hercegek között, de herceg az orvosok között”.

Hivatását példásan megélt vallásossággal, családi étellel kötötte össze, így szeretetgyakorlása, szerénysége, békessége, alázata, szorgalma, áldozatvállalása mindenképpen példaértékű volt. Sok tekintetben megelőzte a korát. Példás családi életével pl. megvalósította – a 2. vatikáni zsinat által csak később megfogalmazott – „családegyház” fogalmát, *felismerte és megélte, hogy az igazi kereszténység elsősorban a szegények megsegítésén fáradozik.*

Említést érdemel magyarsága, amit mindig büszkén vallott. A magyar és német nyelvet egyaránt jól bírta, ám talán az utóbbit gyakorolta többet, hiszen az Osztrák-Magyar Monarchiában élve, iskoláinak nagy részét németül végezte, katonai szolgálatát német nyelvű ezredben szolgálta, s felesége is csak férjhezmenetele után tanult meg magyarul. (Vele ennek érdekében eleinte mindig magyarul beszélt.) Ám a család mindennapos „asztali nyelve” a magyar volt. Trianon után hazánk mellett tett hitet, tagja volt a magyar főrendiháznak, a Vas megyei Törvényhatósági Bizottságnak, „Vasvármegye örökös főispánja” címet viselhette, s bár IV. Károly királyhoz lojális volt (vele a királypucskor találkozott is), politikával tudatosan nem foglalkozott, a legitimista pártba sem lépett be. Gyermekai magyar nyelven tanultak, s halálukig gyakorolták is a nyelvet. Sajnos a kommunista diktatúra alatt kénytelenek voltak az országot elhagyni. Legidősebb leánya, *Lili* grófnő mondta: „Nem mi lettünk hűtlenek Magyarországhoz, hanem a diktatúra üldözött el bennünket. Más bűnünk nem volt, csak a származásunk.” Bizony, a „szegények orvosá”-nak családját „hálából” a diktatúra kiűzetéssel jutalmazta. Szégyenteljes önpusztító módon erőszakolta, és tagadta meg a történelmet. Utoljára fia, *Ferenc* 1956-ban hagyta el az országot, miután 10 különböző táborban 11 évet töltött a szovjet gulágokban. Valamennyi gyermeke külföldön halt meg, részben ők, részben az unokák szétszóródtak a világban, Európa több országában, Dél-Amerikában. Valamennyi gyermeke meghalt már, unokája, a jelenlegi herceg (*László*) Bécsben él. A kint születettek – főleg az etnikailag vegyes házasságok miatt – már nem, vagy csak gyengén beszélik a magyar nyelvet.

Batthyányt különben köpcsényi évei, továbbá a család ősi lészke, főúri előneve és temetkezési helye (Németújvár) miatt – jogosan – a burgenlandiak is magukénak vallják, csakúgy, mint *Liszt Ferencet*, aki Doborjánban született, s aki gyenge magyar nyelvtudása ellenére is mindig a magyar haza hű fiának vallotta magát. Amint *Liszt* az árvíz hallatán hazája sorsa felett oly meghatón kesergett, *Batthyány* az első világháború utáni országcsönkítással kapcsolatban 1920. január 21-én naplójában szintén hazája sorsáért aggódik, amikor így ír: „Fekete felhők tornyosulnak ... aggasztó hírek jönnek. A magyarság a békeszerződés határozatát megtudva felkiált, és minden izmát megfeszíti. Fogait összeszorítja ... és mint sebzett oroszlán várja ellenfelét. Mit fog tenni? Szó nélkül el fogja vállalni a feltételeket? Vagy megkezdi a kilátástalan élet-halál harcot? Nem tudom. Ma egész Magyarországon mindenki érzi, hogy mily állapotban van hazája ... Patrona Hungariae, régi nagy Patronánk, ora pro nobis!” (Magyarország védelmezője imádkozz érettünk!)

Ki kell emelnünk *etikai szemléletét és magatartását.* Kollegáival szemben megértő, udvarias volt, velük jó viszonyra törekedett, tőlük tanulni nem szégyellte. *Hippokratészi* módon számára a beteg volt az első, akinek mindenkor a javát kívánta szolgálni, kerülte az ártást. Köpcsényi kórházának irányelvei közt 1902-ben a következőket írta: „Kórházunkban csak olyan operációkat végzünk, amelyek a leggyorsabban elvezetik a beteget a gyógyuláshoz. Kétséges kimenetelű, kísérleti műtéteket ... nem hajtunk végre. A cél érdekében felhasználjuk a modern gyógyászat és szakterületek minden rendelkezésre álló eredményét”. Nagy könyvtárából és folyóiratokból rendszeresen képezte magát, s kapcsolatot tartott kora híres orvosával, kitüntetetten *Grósz Emillel* (aki többször járt nála, s ravatalánál búcsúztatót is mondott), *Eiselsberggel*, *Pirquet-vel* *Campbell-lel*, a bécsújhelyi *Fröhlich-hel* stb. Számára minden beteg egyenlő volt, nemzetiség és vallási hovatartozás nélkül. Köpcsényben magyar, horvát, szlovák és német ajkú betegeit anyanyelvükön (néha akár tájszólásukon) szólította. Hiányzott belőle az idegengyűlölet vagy nacionalista gőg. Nem volt benne vallási előítélet sem, egyetlen felekezetet sem helyezett előnybe, zsidó betegeit különösen tisztelte, még kóser kosztot is biztosított számukra, így *a ma oly sokat* (és sajnos nemritkán politikai felhangokkal) *emlegetett tolerancia és az ökumenizmus jó értelemben vett filozofia előfutárának* volt tekinthető. Míg *napjainkban sajnos nemritkán a pénz uralja és motiválja az orvos-beteg kapcsolatot, nála a szeretet, az alázat, az önzetlen segíteni akarás, a testvéri emberkapcsolat volt a meghatározó, melynek kapcsán pénzt nem kapott, hanem legtöbbször adott.* Etikai krédója miatt is akár szimbolikus jelentőségűnek is tartható, hogy személyében az egyház éppen egy orvost emel oltárra, amikor – *sok tekintetben – az orvosi rend etikája megrendülni, válságba kerülni látszik.*

Haladó szellemű orvos volt. Nemhiába lett a MTA tiszteletbeli tagja. Az orvostudománynak szinte egész palettáját (sebészet, fogászat, szülészet-nőgyógyászat, fül-orr-gégészet stb.) művelte. Legnagyobb örömét a sebészetben, később pedig a szemészetben találta. Saját kezűleg készített és kidolgozott fényképekkel, röntgenképekkel dokumentálta eseteit. Betegforgalmáról évente nyomtatott összesítést készített, mely bővelkedett kazuisztikákkal is. Nemritkán napi 80–100 beteget vizsgált és kezelt. Orvosi gyakorlata során több mint 20 ezer műtétet végzett, ebből kb. 3000 szürke hályogot operált. *Konrad Röntgen* világraszóló felfedezése után 8 évvel 1904-ben már röntgenkészüléket vett. (Szombathelyen az első röntgenkészüléket 1915-ben állították be.) Míg ugyanott csak 1929-ben vezették be a kórszövettani vizsgálatokat, Köpcsényben már 1904-ben végeztet ilyeneket. Kórháza már önálló laboratóriummal rendelkezett, ami akkoriban korántsem volt megszokott. Saját kórházának felszerelése, sőt részben műtéti anyaga, vetekedett a bécsi és budapesti klinikákkal. (Szombathelyen az első önálló polgári seb-

szeti osztály 1919-ben alakult, ám a városi kórházakban erre csak a harmincas években került sor, s addig aszeptikus műtéteket alig végeztek. *Dr. Remetei Filep Ferenc* sebész főorvostól tudjuk, hogy pl. a körmendi kórházban 1931-ben a műtőnek kijelölt helyiségben még baromfikeltetés folyt!) A köpcsényi betegkimutatások alapján valóban kiderült, hogy a hercegorvos betegek főként egyszerű munkásemberek (napszámosok, erdei és mezei munkások, cselédek, szegény parasztok, szolgálók, iparosok stb.) voltak. Néha szinte erején felül dolgozott, ami már nem volt nevezhető holmi hóbortos nagyúri hobbinak, odaadó napi rutin munkáját bizonyára nem pusztán kedvtelésből, hanem humanista elkötelezettségből végezte. Tevékenysége voltaképpen önként vállalt, ám hitvalló keresztény elvekre épülő kemény szellemi és fizikai munka volt. Ehhez valamiféle – *Albert Schweitzer*hez hasonló – megszállott hivatástudatra, karizmatikus személyiségre volt szüksége. Orvosi munkájával megvalósítani szándékozott a jézusi intelmet, miszerint amit egynek tesz valaki embertársai közül, azt neki (Jézusnak) teszi. *Emberszeretete tehát az Istenszeretetből táplálkozott.* Végrendeletében azt írta: „Életem egyik fő feladatának tűztem ki, hogy orvosi működéssel a szenvedő emberiségnek szolgálatot tegyek, és ezáltal a jó Istennek tetsző dolgot cselekedjek... Hálát adok a Teremtőnek, hogy az orvosi pályára hívott. Ha boldogok akartok lenni, tegyetek másokat boldoggá.”

Batthyány dr. orvosi munkájában megvalósította az ideális keresztény orvosképet, amennyiben a kétoldali orvos-beteg kapcsolatba harmadikként belevitte az Istent. Betegében az Isten képmását, a szenvedő embertársat, testvért, sőt magát Jézus Krisztust látta és szolgálta. A gyógyításban a hátsó gondolatoktól mentes eszményi tisztaságot, anyagi érdektelenséget, önzetlenséget, valamint az Isten szeretetén keresztül az empátiát valósította meg. Magára vette a beteg szenvedését, Isten eszközének tekintette magát. Munkájában a szolgálatot és az irgalmas szamaritánus lelkületet tartotta szem előtt. Vagyis azt az embertársat, aki a Szentírás szerint a mások által kirabolt, véresre vert, s az arramenők által mellőzött, sorsára hagyott nyomorult embertársán könyörült meg. Önzetlen emberségből ellátta sebeit, szamarán elszállította, sőt még pénzt is fizetett a fogadósnak, hogy tovább ápolja. Ennél többet ma sem nyújthatunk.

Lehet a „szegények orvosa” a hazai orvostársadalom példaképe?

Batthyány életvitelével megvalósította a kereszténység ősi üzenetét, amelyet a történelem során számos sokszor háttérbe szorítottak, nevezetesen a szegények segítségét, az elesettek felkarolását, a gyámoltalanok támogatását. Napi gyakorlattá, életté váltotta az evangéliumot, a kereszténység fő panacsát, az Isten és az embertársak iránti szeretetet. Mindezek miatt joggal felmerülhet a kérdés, hogy a ma egyre inkább szekularizálódó, vallástalan világban állítha-

tó-e még *Batthyány* példaképül? Megvalósítható-e a példája, vagy csak egyedi (emberfeletti) hőst tisztelhetünk benne? Ahhoz, hogy követhessük, mindezeket vissza kellene állítani az orvosi hivatás önzetlenségét, érdeknélküliségét és etikai értékeit. Az nyilván nem várható el, hogy az orvos saját vagyonából áldozzon, de az igen, hogy őt a beteg baksisa-ítól függetlenítsük. Más szóval *az orvost ma is tisztességesen meg kellene fizetni*, hogy viszonzásul elvárhassuk tőle azt, hogy a felelősségteljes munkájáért jogosan elvárt jövedelmét (vagy annak kiegészítését) ne a bajba jutott betegtől várja, mert ez eltorzítja, bepiszkolja és kommercialja a hivatás tisztaságát, egyúttal a szolidaritásra épülő betegbiztosítást is arcucsapja.

Kétségtelenül *Batthyánynak* sok tekintetben könnyebb volt életvitelének megvalósítása, mert cselekedeteinek forrása és célja azonos természetfeletti közegekből táplálkozott, tetteinek kimeríthetetlen hajtóereje határtalan hite volt. Orvosi szellemiségét tehát elsősorban a vallásos orvosok követhetik. Ám példájának megvalósítása – nehezebben ugyan, de – hit nélkül is elérhető, ha a nem hívó orvos az ő transzcendens ösztönzőjét és célját elvszerű orvosi elhivatottsággal, az önmagáért és embertársainkkal szembeni jócselekedetekben való meggyőződéssel pótolja. Olyan intellektuális, racionális humanizmussal, amely szükségképpen annak felismeréséhez vezet, hogy felemelő dolog jónak lenni, hogy az adás, a gyámoltás és a szeretet önmagában is olyan örömet, önbecsülést és értéket jelent, amit az orvosnak érdemes, sőt kell is gyakorolnia. Ilyképpen életművét – ha más-más eszmei háttérrel is – végeredményben korunk minden orvosa ma is megvalósíthatja. Tanulhatunk tőle türelmet, szelidséget, kitartást, jóságot, de mindenekelőtt szeretetet. Mindazokat tehát, amiknek – úgy tűnik – szűkében van a mai technikalizált orvostudomány. Példájából megtanulhatjuk, hogy *miként szolgálhatjuk önzetlenül a beteget. Hogy ne csak betegségével, hanem az egész emberrel, nem csupán testi, hanem lelki bajával is törődjünk.* *Batthyány* arra tanítja a 20. század emberét, hogy *hogyan lehet imádkozva dolgozni és dolgozva imádkozni*, mert erre korunkban a jelek szerint sem ideje, sem igénye nincs. *Az Úrral folytatott szakadatlan természetfeletti párbeszéd biztosította őt arról, hogy önmagával és a világgal békességben éljen, szeretetben dolgozzon és hősi megadással vállalja a halált.*

Halála óta *Batthyány* életműve – az egyházi kanonizációs eljárás mellett – világi vonalon is foglalkoztatja hazánk közvéleményét, főleg Körment, Szombathely és Vas megye lakosságát. A körmendi kórház 1934-ben, s a budapesti Korall u. 6. sz. alatti gyógyszerár a nevét vette fel. A körmendi kórháztól ugyan a pártállam megfosztotta névadóját, ám 1990. január 19-én a kórház újra felvette a *dr. Batthyány-Strattmann László* nevet. Ez is azt példázza, hogy *az igazságtalanságokat előbb-utóbb mindig legyőzi az Idő, amely méhében hordozza az Igazságot.* Emlékét számos templom üvegablaka, Ausztriában és hazánkban több köztéri emlékmű, emléktábla, templomi szobor, festmény őrzi. Ausztriában és hazánkban egyházi énekeket írtak emlékére, iskola, intézmény (Vakok Gyermekehonon, Idősek Akadémiája stb.) vette fel az ő nevét. Szombathelyen 1990. január 16-án alakult meg a

„Keresztény Egészségügyiek Batthyány László Társasága, amely elsősorban emlékének ápolását tűzte ki fő feladatául. Batthyányról számos könyv, imakilenced, újságcikk, esszé, misztériumjáték, oratórium, tv-film, riport, háttérbeszélgetés stb. látott napvilágot, s az egészségügyi kormányzat már 1991-ben róla elnevezett rangos díjat alapított. Mindez arra mutat, hogy az utókor méltatja az ő életművét.

Tudom, hogy – amint azt *Kosztolányi* olyan szépen megénekelte – minden ember „egyedüli példány”. *Ady Endre* is valamennyi emberben „fenséget, Észak-fok, titok, idegenséget” látott. A szó szoros értelmében véve tehát senki sem másolható, már csak az eltérő körülmények miatt sem, ezért *Batthyány* sem utánozható. Ám szellemiségét megérteni, etikai indítékaira és gyakorlatára felfigyelni, azokat korunk orvostudományának lehetőségeire átültetni, mindnyájunk számára nem is kihívást jelent. Életművét ismerni, értékelni, reá emlékezni a második évezred orvosának úgy gondolom nem csak erkölcsi adóssága, de illő kötelessége is.

IRODALOM: 1. *Gyürki I.*: Dr. Batthyány-Strattmann László, a hit nagy tanúja. Saját kiad., Körmend, 1989. – 2. *Kardos K.* (bev. és ford.): A szegények orvosa, Batthyány Strattmann László. Prugg Kiadó, Eisenstadt, 1982. – 3. *Kapronczay K., Remetei Filep F.*: Batthyány-Strattmann László (1870–1931) In *Körmendi füzetek*. Körmend Egészségügyének Története. Szerk. *Kapronczay K., Remetei Filep F.*, Városi Tanács VB. kiad., Körmend, 1983, 115. old. – 4. *Klemm N.*: Csak eszköz vagyok... Egyházmegyei hatóság kiad., Szombathely, 1989. – 5. *Puskely M.*: Nyisd fel szemeidet és láss! Dr. Batthyány-Strattmann László (1870–1931). OMC Kiadó, Bécs, 1986. – 6. *Puskely M.*: Dr. Batthyány-Strattmann László élete képekben, dokumentumokban, történelmi mozaikkal. Szent István Társ., Budapest, 1991. – 7. *Puskely M.*: Dr. Batthyány László 1870–1931. Szent István Társ., Budapest, 2001. – 8. *Széll K., Tibola I.*: Keresztény Egészségügyiek dr. Batthyány László Társasága öt éve. A Társaság Kiadása, Szombathely, 1996. – 9. *Tibola I.*: Úton hazafelé. Székesegyházi Főplébánia kiad., Szombathely, 1991. – 10. *Tibola I.*: A másokat szolgáló emberi élet... Életünk, 1991, 29, 712–725. – 11. *Tibola I.*: Feljutott az oltár magasára. Székesegyházi Főplébánia kiad., Szombathely, 2003. – 12. *Vermes P.*: Szegények hercege. Laude Kiadó, Budapest, 1989.

Széll Kálmán dr.

250 éve született Zay Sámuel (1753–1812)

A 18. század végének s a 19. század elejének jeles orvosáról, Zay Sámuelről még földije, Szinnyi József sem tudott biobibliográfiája 1892-es kötetében hiteles életrajzi adatokat feltüntetni. Három évvel korábban, doktorunk kecskeméti életszakaszát kutatva, Hanusz István is kénytelen volt beletörődni az alapvető életrajzi adatok hiányába – tanulmányát ekként fejezte be: „Sajnálatra méltó dolog, hogy felőle többet kitudni nem lehet, néma a nép emléke” (4). E „némaság” egy évszázadig tartott: sem a lexikonok szócikkeiben (1, 6, 10), sem a Zay-val (is) foglalkozó orvostörténeti tanulmányokban (7, 11, 12, 13) nem szerepel a születési és elhalálozási év. Végül is nem a medikohistória, hanem az ásványtan-történet lelkes bűvárainak sikerült szakirodalmi és levéltári kutatásaik alapján „többet kitudni” a mineralógiával is foglalkozó Zay doktorról (3). Életútja ismeretésekor e tanulmány adataira támaszkodunk.

Komáromtól Tatáig

Zay Sámuel, Zay Ferenc asztalosmester harmadik gyermekeként 1753. május 10-én Rév-Komáromban (ma: Komárno, Szlovákia) látta meg a napvilágot. Atyját korán elvesztette, s 13 éves korában elhagyta szülővárosát is. A híres debreceni Református Kollégium diákja lett. Valószínű, hogy özvegy édesanyja terheit könnyítendő, már diákként kereset után nézett: bibliafelolvasó, preceptor (nevelő) Karcagon, majd házitanító professzora, a jeles egyháztörténész Sinai Miklós (1730–1808) gyermekei mellett. Az Országos Széchényi Könyvtár Kézirattárá-

ban őrzött önéletrajza szerint hosszú debreceni diákoskodása alatt – 1768-tól 1780 végéig – Zay kijárta az élet iskoláját is. 1778-ban szuplikánsként, azaz adománygyűjtő diákként öt hónapot töltött a felvidéki Bars megye tömlöcében (cit. 3). A letartóztatásra egy 1759-es királyi rendelet alapján kerülhetett sor – e rendeletben a katolikus Mária Terézia megtiltotta a felsőbb protestáns iskolák diákjai számára a szuplikációt és a legációt, azaz a vendégprédikátorként való működést (2).

Debreceni tanulmányai befejezése után Zay két évig a tiszafüredi iskolában tanított. Harmincéves fejelem, 1783-ban iratkozott be az orvosi karra. A Millenniumi Emlékkönyv tanúsága szerint az 1788/89-es tanévben szerzett oklevelet 18 társával együtt (5) – kollégái közül az utókor ma már csak a nyelvész és költő Földi János (1755–1801), hajdúkerületi orvos nevével ismeri. Mivel II. József – sok egyéb eltörlése mellett – az orvosi tanulmányok befejezését jelentő disszertációírást is megszüntette 1786-ban, Zay után sem maradt fenn értekezés. A következő hónapokban magángyakorlatot folytatott szülővárosában, Komáromban, amely a felvilágosodás korában a magyar nyelvű kultúra egyik fellegvára. 1789 és 1792 között itt jelentette meg a helybéli prédikátor Péczeli József (1750–1792) az első magyar nyelvű tudományos ismeretterjesztő folyóiratot, a *Mindenes Gyűjteményt*. A lap köré csoportosult lelkes szerzőgárdát a korabeli sajtó Komáromi Tudós Társaság néven emlegette. A Gyűjtemény szerzői s a Társaság tagjai közt voltak orvosok is. Valamennyiüket nem tudjuk azonosítani, hiszen jónéhányan közülük – a kor szokásainak megfelelően – nevük aláírása nélkül publikálták írásaikat Péczeli lapjában. Akik viszont identifikálhatók – a „régí pénzek körül való vizsgálódás”-ról értekező

debreceni Weszprémi István (1723–1799) és az „enigmákat” (találós meséket) és „logogriff”-eket (rejtett szavakat) közreadó s már fentebb említett Földi János – jelzik a komáromi periodikum színvonalát. Valószínű, hogy éppen a helybéli orvosszerzők nem szignálták felvilágosító, egészségnevelő írásaikat s így elképzelhető, hogy egyik-másik ilyen írás szerzője Zay Sámuel lehetett (8).

1790 júliusától 1794 novemberéig Zay Kecskemét tisztiorvosaként működött. Már ekkor megmutatkozott a közegészség és a népnevelés iránti elkötelezettsége: 1792-ben „A közönség egészsége fenn tartására való közönségesebb regulák, a mennyiben az a meg tartattatás végett a Nemes Magistrátusra is kiterjed” címmel terjesztett javaslatot a város vezetése elé (cit. 3). Valószínű, hogy végleg a Duna-Tisza közén telepedik le, ha nem bizonyul erősebbnek a szülőföld hívása. 1794-ben ugyanis a szintén komáromi születésű Rodlsperger Pál (1754–1794?) halálával (elköltözésével?) megürült Komárom vármegye „fizikusi” állása. Kőhíd hiányában, a jobbparti Komáromban lakó megyei főorvos gyakran nem tudott eljutni a Duna bal partján elterülő helységekre s talán (ezért is) rendszeresítette a megye a másodfőorvosi állást. Tatai székhellyel, a tatai és gesztesi járásra terjedő hatáskörrel Zay Sámuel lett 1794 végétől Komárom megye másodfőorvosa. A megye fizikusa, első főorvosa a budai születésű, német származású Seth (Seth) János (?–1810) lett. A két főorvos jól ismerte egymást, hiszen egyidőben voltak medikusok Budán, ill. Pesten – Seth az 1787/88-as tanév 15 végzettjének egyike (5).

Zay Tatán s környékén is hamarosan ismert és keresett orvos lett. Szakszerűen látta el a másodfőorvosi tisztjéből rá háruló feladatokat. A kor egyetlen magyar nyelvű lapja, a Bécsben Decsy Sámuel orvosdoktor szerkesztésében megjelenő Magyar Kurir ismételtelen hírt adott Zay sikeres gyógyításairól. 1805-ben egy hét alatt gyógyított meg egy némat és sikeresen kezelt egy elmebetegét is (10). A Kurir 1812. január 14-i száma egy Komárom vármegyei levelezőtől közölte, hogy „Zay Sámuel sok tapasztalású Orvos Doctor Úr, azon a tájon, számtalan elméjükben meg háborodott, nehéz nyavalyába esett személyeket és nématokat gyógyított meg” (7). A szerkesztő Decsy még számos szerencsés esztendőt kívánt „az illy hasznos hazafi”-nak – a sors azonban másképp döntött. Pár hónappal később, 1812. április 9-én Zay 58 éves korában „vérgyúladás”-ban elhunyt (14). A Kocsi úti református temetőben lett örök nyugalomra – sajnos, sírja az 1980-as években, a temetőrendezés „áldozata” lett. Család és utódok nélkül hunyt el.

A „Magyar Mineralógia” szerzője

Mint jeleztük, Zay emlékét nem csak az orvostörténelem művelői őrzik. Még a Komáromi Tudós Társaság tagjaként vetette papírra „a természet első világának szüleményeivel”, azaz az ásványokkal fog-

M A G Y A R
M I N E R A L Ó G I A
A V A G Y
A Z Á S V Á N Y O K R Ó L
V A L Ó
T U D O M Á N Y ,
m e l l y
A' Természeti első Világának eddig eisméretes minden-féle Szüleményeit
M a g y a r N y e l v e n
terjeszti előnkbe.

Szeress, de hafznosan.



Az Író költségeivel.

K O M Á R O M B A N,
Wéber Simon Péter Betűivel. 1791.

1. ábra: Zay Sámuel magyar nyelvű ásványtana 1791-ből

lalkozó könyvének sorait – a mű Komáromban jelent meg 1791-ben, amikor Zay már Kecskeméten élt (1. ábra). Zay valószínűleg medikusi évei alatt került a „historia naturalis” (természettudomány) bűvkörébe. Eről így vall könyve előszavában: „...ama bölög emlékezetű T. Pater Piller Mátyás, a Pesti Királyi Mindeneségbe Természet Históriaját nagy haszonnal tanító tudós Professor Úr... kinek nem tsak tanításait hallgattam, hanem Természet Tárházát tsak nem szinte haláláig, melly ennékem negyed fél esztendő, tulajdon út mutatása szerént látogattam”. Az eredetileg jezsuita atya (páter), gráci születésű Piller Mátyás (1733–1788), a még Nagyszombatban kiadott Tentamen publicum ex praelectionibus historiae naturalis... tankönyv szerzője, Zay medikusévei alatt lett az orvoskaron a különleges természettudomány, azaz az állat- és ásványtan előadója (a növénytant a vegytan tanára, Winterl Jakab József adta elő).

Zay Magyar Mineralógiája a harmadik magyar nyelvű ásványtan volt – az első kettő 1782-ben, ill. 1786-ban jelent meg Benkő Ferenc (1745–1816), a nagyenyedi (ma: Aiud, Románia) kollégium tanárának tollából (11). Az első, orvosdoktor által írt ásványtan fogadtatása nem volt felhőtlen, ami nagyban hozzájárult ahhoz, hogy Zay letett a „természet második és harmadik világával”, azaz a növény- és állatvilággal foglalkozó további kötetek megjelentetéséről. Erről saját maga nyilatkozott közel tíz év eltelté után, 1800-ban a Magyar Kurir hasábjain: „A Magyar Mineralogia ki hirdetésekor... szinte készen voltam már egyik részével – értsd: a természethistóriának – midőn egy helyről levelet veszek, s mellyben azt írták, hogy a természet egész históriáját ott kívánnák volna ki dolgozni, ez okon a munkát oda ajánlottam által”

FALUSI. ORVOS PAP,

V A G Y

OLLY ORVOSI ÚTMUTATÁS,

mellynél fogva

eginkább a' Falukon uralkodni szokott
nyavalyák orvosoltatnak.

Mellyet

minden Valláson lévő Pap Uraknak,
Seborvosoknak, és értelmes Házigazdáknak

Készítette
a' K. J. A. D. Ó
Z. S.

T. N. E. V. Ph. és O. Dr.

Szeress, de hasznosan.

Pozsonyban,

Weber Simon Péter költségével és betéjjel.

1810.

2. ábra: Zay egészségnevelő munkája 1810-ből

(cit. 7). Csupán sejtjük, hogy az ominózus levél írója az egykori medikustárs, Földi János lehetett, aki maga is tervezte egy magyar nyelvű ásványtan kiadását (11). Földi nehezen viselte el a konkurenciát, neheztelésében odáig ment, hogy 1799-ben azzal vádolta meg Zayt, hogy ásványtana nem egyéb, mint a Pillér-féle tankönyv ásványtani részének szó szerinti fordítása. A plágiumvád alaptalanságát May István mutatta ki az Irodalomtörténeti Közlemények hasábjain 1970-ben (11). Nem tudjuk, hogy Zay értesült-e Földi vádaskodásáról, de ha igen, vizsgálatódhatott azzal a ténnyel, hogy a jénai Ásványtani Társulat ez idő járt választotta őt levelező tagjává (3). A Magyar mineralógia tudománytörténeti, szaknyelvi és ásványtani jelentőségével e helyütt nem szükséges foglalkozni – megtette ezt May (11), ill. a Hála vezette kollektív (3) – csupán arra utalnánk, hogy Zay avatta tudományos műszóvá ásvány szavunkat (3).

Zay Sámuel, az egészségnevelő

Már az 1791-es Magyar Mineralógia címlapján feltűnt a „Szeress, de hasznosan” mottó. Valódi értelmet azonban egy másik, közel húsz év elteltével kiadott Zay-könyv, a Falusi Orvos Pap... című kötet címlapján nyert (2. ábra). A betegeit „hasznosan” – értsd: nekik használva, egészségük megőrzése és visszanyerése érdekében – szerető orvos „a leginkább a falukon uralkodni szokott veszedelmesebb nyavalyák”-at ismerteti, hogy azokat „a kevesebb Orvosi tudománnyal bíró emberek” is elláthassák,

„legalább addig, míg a rendes Orvos elérkezik”. S hogy kik a kevesebb tudománnyal bírók, azaz kik a könyv címzettjei, az már kiderül a címlapdról: „minden Valláson lévő Pap Urak, Seborvosok és értelmes – értsd: olvasni tudó – Házigazdák”. Nemcsak címe, de tartalma alapján is az ún. medicina pastoralis, azaz „a papság számára való orvosi ismeretek gyűjteménye” (Szumowszki definíciója, Szumowski U., Herczeg Á.: Az orvostudomány története, Budapest, 1939, 212. o.) egyik első (legelső?) magyar kézikönyvét írta meg tehát Zay Sámuel.

Óvatosan bánunk a jelzővel, hiszen egy korábbi dolgozatunkban (7) már adományoztunk – tévesen! – egy prioritást Zay Sámuelnek. Zay a könyv „Toldalék”-ában leírta „miképpen lehessen a Hóltak láttzókat meg-eleveníteni”. Holtak látszódnak az is, akinek vére „megfogyatkozik” – mai fogalmakkal: a kivérzéses sokk állapotába kerül. Zay a korabeli gyógymódok felsorolása után – ultimum refugiumként – az alábbi javasolta: „... vagy aki tudja, módja, s kedve vagyon, botsása által az ilyenbe valami más állatnak a vérét”. Akkor úgy véltük – s vélekedésünket azóta más szerzők is átvették (3,14) – , hogy a Zay-könyv 255. oldaláról idézett ajánlás az első magyar nyelvű említése a vérátömlesztésnek. Nos, örömmel korrigálunk: a vérátömlesztést nem Zay említette először 1810-ben, hanem Rác Sámuel, az 1789-ben kiadott A Physiologianak rövid Sommája c. könyve 36. oldalán. A „vérnek kerületéről” (a vérkeringésről) szólva így ír: „És így már bizonyos a vérnek kerülete, melyet a vértserelés-is (transfusio) nagyon erősít, midőn tudniillik egy eleven állatnak az életeriből az haldakló állatnak véreibe béeresztjük... Ezt a vértserélést az Orvosok eleven emberekbenn-is meg-próbálták, de szerentsétlen kimenetellel” (életér = artéria, vérér = véna).

Egyébként A Falusi Orvos Pap kiadása sem mehegett simán. Erre utal az a tény, hogy Zay már 1800. február 4-én jelezte a Magyar Kurir hasábjain, hogy „egy illy tizimű munkát akarok Németből Magyarra fordítva kevés bővítéssel kiadni Holtak láttzókat meg elevenítése módja”. Ugyancsak a bécsi magyar lap közli 1801 májusában, hogy Zay Falusi Orvos Pap c. könyve, melyben „meg vagyon a hóltak láttzókat meg elevenítése módja” is, 48 krajcárért szerezhető be (7). Bibliográfiáink azonban nem tudnak az emlegetett művek 1801-es kiadásáról, rejtély marad: miért csak 1810-ben jelent meg (Pozsonyban, s nem a közeli Komáromban) a Falusi Orvos Pap. Nem tudjuk azt sem, miért nem jelent meg Zay Hippokratészfordítása – pedig erről is saját maga tett tudósítást a már említett 1800. febr. 4-i számban: „Az Orvosok fejének a Görög Hippokratesnek Magyar Nyelvven való kidolgozásával is nem sokára készen leszek.”.

Zay állásfoglalása a himlőoltás ellen

Magyarország akkori kormánya, a Helytartótanács 1799. május 21-i 12310. számú rendeletében – hitatkozva az Esztergom megyei fizikus kedvező ered-

ményeire – a himlőoltás Jenner előtti módszerét, a variolációt ajánlotta a megyéknek kipróbálásra (9). A rendeletet a megye elküldte Zaynak is véleményezés végett. Zay latin nyelven írt állásfoglalását (15) Hála József fedezte fel s juttatta el önzetlenül e tanulmány szerzőjéhez, aki ez úton is köszönetet mond a kollegiális tettért.

Az 1799. augusztus 12-én Tatán keltezett „Relatio Physica”-ból – Sölch Miklós magyar fordításában – Zay következtetéseit idézzük: a himlő kimenetele függ a levegő összetételétől, mely az oltást követő napokban megőszolhatatlanul változhat, a himlő kölcsönhatásba léphet az oltás idején uralkodó betegségekkel (skarlát, kanyaró), melyek súlyosbíthatják a himlő lefolyását, valamint az oltóanyagot adó test öröklődő vagy más (pl. nemi) betegséggel való fertőzöttsége betegségnek, életveszélynek teheti ki a beoltottat, s a betegét elveszítő orvos jó híre is veszélybe kerül, továbbá az oltás következtében gyermeket elveszítő szülő gyásza súlyos betegségek okozója lehet, ill. a test beoltásra való előkészítésének módja (érvágás?, hashajtás?, hánytatás? vagy egyik sem a felsoroltak közül?) sincs egyértelműen meghatározva, nos „mindezek alapján úgy látom, hogy a himlőoltást, ha nem is meg kéne szüntetni, de legalább el kellene halasztani”.

Első olvasatra maradi, a kor orvosi haladásával lépést tartani nem akaró/tudó tisztiorvosra utalhatnak Zay ellenérvei. Ám ha belegondolunk, hogy az aszepszist nem ismerő, egy s ugyanazon oltótűvel egymásután több gyermeket inokuláló orvos valóban a vírusos (hepatitisz!) és bakteriális (szifilisz, gennykeltők) kórokozók tömkelegét vihette át az addig egészségesekre – nos, második olvasatra doktorunk szkepszise és óvatossága mögött inkább a

„szeress, de hasznosan” elv következetes alkalmazását láthatjuk. Lehet, hogy Zay idézett állásfoglalásával konfliktusba került főorvostársával, Seth doktorral is Seth ugyanis az 1801-ben Magyarországon is beinduló Jenner-féle vakcináció lelkes híve lett: 1801 végén 182 oldalas német nyelvű könyvben méltatta a tehénhimlővel való oltás előnyeit.

Természetesen a himlőoltással szemben támasztott szkepszise nem von le semmit Zay Sámuel érdeimeiből. Magyar Mineralogiája révén az ásványtan, A Falusi Orvos Pap ürügyén az egészségnevelés jelesei közt illik őt számontartani – nem csak a kerek évfordulókon!

IRODALOM: 1. Balázs D. (szerk.): Magyar utazók lexikona. Pannónia, Budapest, 1993, 424. old. – 2. Bucsay M.: A protestantizmus története Magyarországon 1521–1945. Gondolat, Budapest, 1985, 166. old. – 3. Hála J., Németh T., Terbócs A.: Zay Sámuel élete és munkássága. Földtani Közöny, 1998, 128, 629–646. – 4. Hanusz L.: Zay Sámuel Kecskeméten. Természettudományi Közöny, 1899, 21, 402–403. – 5. Hőgyes E.: Millenniumi Emlékkönyv. Budapest, 1896, 226. old. – 6. Kenyeres Á. (szerk.): Magyar Életrajzi Lexikon, II. kötet, Akadémiai Kiadó, Budapest, 1969, 1066. old. – 7. Kiss L.: Vérátömlesztésről – magyarul, 1810-ben. Lege Artis Medicinae, 1992, 2, 188–191. – 8. Kiss L.: A Komáromi Tudós Társaság orvos tagjai. Irodalmi Szemle (Pozsony), 1993, 36, 55–61. – 9. Kiss L.: Ki volt a magyar Jenner? Orv. Hetil., 1997, 138, 224–225. – 10. Mat'ovčík A. (szerk.): Slovenský biografický slovník, VI. kötet, Matice slovenská, Martin, 1994, 400. old. – 11. May I.: Adatok Zay Sámuel komáromi főorvos életművéhez. Orv. tört. Közl., 1970, 74, 202–205. – 12. Szállási Á.: Orvostörténeti képeslapok. Orv. Hetil., 1988, 129, 620–622. – 13. Szállási Á.: Komárom és Esztergom egészségügye a XIX. században. Limes, 1991, 4, 48–64. – 14. Vértes L.: Zay Sámuel egészségügyi felvilágosítóról. Egészségnevelés, 1999, 40, 48–50. – 15. Zay S.: Relatio Physica de variolis. Országos Széchényi Könyvtár, Kézirattár. Fol. Hung. 946.

Kiss László dr.

MEDICINA Könyvkiadó Rt.

1054 Budapest, Zoltán utca 8.
Levél cím: 1245 Budapest, 5. Pf. 1012
Telefon: 312-2650 Fax: 312-2450
E-mail: medkiad@mail.axelero.hu
Honlap: www.medicina-kiado.hu

Kereskedelmi osztály

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



Márkaboljtjaink

Medicina Könyvesbolt
1091 Budapest, Üllői út 91/A Telefon: 215-3786, 215-9618

Medicina Olvasószalon
1091 Budapest, Üllői út 89/C Telefon: 216-0596

Semmelweis Egyetem
Nagyvárad téri Elméleti Tömb
Zsibongó
1089 Budapest, Nagyvárad tér 4. Telefon: 210-2930/6447

Medicina Könyvesbolt
4032 Debrecen, Nagyerdei krt. 98. Telefon: (52) 411-600/5967

Medicina könyvadásító pavilon
Kenézy Gyula Kórház
4031 Debrecen, Bartók Béla út 2–26.

Medicina Könyvesbolt
7624 Pécs, Szigeti út 12. Telefon: (72) 536-000/1720

Medicina Könyvesbolt
6720 Szeged, Tisza L. krt. 48. Telefon: (62) 420-418

Diabetológia

Diabetes és csökkent glukózerzékenység a grönlandi inuit lakosság körében. Jörgensen, M. E. és mtsai (Steno Diabetes Centre, Niels Steensensvej 2, 2820 Gentofte, Dánia): *Diabetes Care*, 2002, 25, 1766-1771.

A sokáig természetes körülmények között élő grönlandi eszkimó lakosság diabetes praevaenciája 1980-ig igen alacsony volt, és 1996-ban 4249 lakos vizsgálata és szűrése során *mindössze* 3 olyan beteget találtak, akinek 2-es típusú diabeteze volt. Azóta ez a helyzet lényegesen megváltozott, a nyugati civilizáció „áldásaként” a mai arányok már lényegesen rosszabbak.

A dániai szerzőcsoport 1999 márciusa és 2001 áprilisa között szűrővizsgálatot végzett 75 g cukorterheléssel kiegészítve a grönlandi lakosság 3 különböző régiójában élők körében. A 13 500 lakosú főváros (Nuuk) mellett 4 olyan települést választottak ki, ahol még a hagyományos halászó-vadászó életmódot folytatják (Ummannaq 230–270 lakosával), valamint egy kisebb, ún. köztí életmódot folytató települést (Qasigiannuit 1400 lakossal). Az itt élők és vizsgálatban részt vevők életkora 35 évnél több volt, őket kérték előzetes etikai bizottsági engedély után vizsgálatra. Összesen 917 egyénen történt diabetes- és IGT- (csökkent glukózerzékenység) felmérés, ezeken kívül a testsúly és testmagasság regisztrálása (ebből a BMI kiszámítása) történt, továbbá a derékcsőpő hányados ellenőrzését is elvégezték. A megvizsgáltak *kérdőívet* is kaptak, ebben életkorukról, nemükről, a diabetes esetleges családi vonatkozásairól érdeklődtek, továbbá a megkérdezettek életmódjáról, táplálkozási szokásairól, alkohol- és dohányfogyasztásukról, úgyszintén fizikai aktivitásukról és iskolázottságuk szintjéről.

Az eredmények eléggé lehangolóak voltak, mert a néhány 10 évvel ezelőtti és fentebb említett adatokhoz képest a megvizsgált *férfiak között* 10,8%-ban találtak diabetes mellitust és 9,4%-ban csökkent glukóztoleranciát. Ez az érték az asszonyok között

sem volt jelentősebben eltérő, diabetes közöttük 8,8%-ban, IGT 14,1%-ban fordult elő. A diabetes mellitust 70%-ban frissen diagnosztizálták. *Egyértelműen elősegítő kockázati tényezők* bizonyult a diabetes familiáris előfordulása, a magasabb életkor, az elhízásra jellemző nagyobb BMI-érték, továbbá a *jelentősebb alkoholfogyasztás*. Érdekes módon a fókahúst és friss gyümölcsöt nagyobb mértékben fogyasztók között diabetes tekintetében inverz hatást észleltek, bár a friss gyümölcsöt fogyasztók diabetes prevalenciáját rövid távon alacsonyabbnak találták.

A kapott eredmények szerint mindenképpen szükséges Grönland lakói között a diabetes irányában történő felvilágosító munka eddiginél sokkal intenzívebb kiterjesztése.

Iványi János dr.

A diabeteses eredetű neuropathia korai felismerése: egyszerű ambuláns eljárás a hőérzékelés vizsgálatával. Visvanathan, V. és mtsai (Diabetes Research Centre, No 4, Main Road, Royapuram, Madras 600 013, India): *Postgrad. Med. J.*, 2002, 78, 541.

A diabeteses neuropathia gyakori és sajnálatos szövődménye a cukorbetegségnek, mely nagy gazdasági terhe a diabetesgondozásnak. A diabeteses láb tünetei általában akkor jelentkeznek, ha már kimutatható a környéki érbetegség és neuropathia, valamint a fertőzés. Az idült sensoros-motoros neuropathia leggyakoribb formája a cukorbetegségben fellépő idegárváltozásnak, mind az 1-es, mind a 2-es típusú diabetesben, s a fejlett országokban a nem traumás amputációk 50–75%-ának oka.

A szerzők által használt Tip-therm készülék (AXON GmbH Düsseldorf, Németország) könnyen használható, megbízható és reprodukálható eredményeket adó mivelta miatt ideálisnak látszik a hőérzékenység megállapítására, különösen sensoros neuropathiaiban, mivel distalis szimmetrikus neuropathiaiban korai tünet a hőmérsékletváltozás érzékelésének kudarca.

Nagyforgalmú diabeteses gondozót működtető madraszi intézetük e

munkahelyéről 910. lábpanaszokkal rendelkező cukorbetegét választottak ki, hogy e módszerrel vizsgálják neuropathiájukat. Közülük 628 volt férfi, 282 pedig nő, kiknek életkorátlag 53,7 (\pm 10,4) év volt, s betegségük 9,7 (\pm 8) éve állt fenn. A Tip-therm készülék egy tollhoz hasonló eszköz; két lapos oldala van. Működtetése nem igényel külső áramforrást, nem lehet könnyen elrontani, kicsi és elfér egy zakózszebben. A 2 sík felületet szabálytalan időközönként a vizsgált láb nagyujjának hegyére erősíti az orvos, s érdeklődik a betegről, hogy hideget vagy kevésbé hideget érez-e. E vizsgálat alatt a beteg szeme csukva legyen. E hőérzékelést vizsgáló eljárás a betegek maguk is elvégezhetik. A hőmérséklet a helyiségben 20–23 °C közötti legyen.

A szerzők a Tip-therm készülék által mért eredményeiket összehasonlították az ugyanezen betegeken vizsgált 2 régebbi, megbízható módszerrel észleltekkal (ezek: a Semmes-Weinstein-féle fonalmethodika, illetve a biothesiometria).

Eredmények. Az egyfonalas módszerrel vizsgáltak közül 669-en (73,5%) számoltak be pozitív érzékelésről. Közülük 616-an (92,1%) éreztek hideget a Tip-thermmel végzett lábujjhegyes vizsgálatkor. Ugyanakkor a fonalas érzékeléssel negatívnak értékelt 241 betegből (= 26,5%) a Tip-therm módszeres érzékelés is hasonló eredményt jelzett (237 beteg, ami megfelel 98,3%-os egyezésnek). Hasonlóan szoros egyezést mutattak ugyanezen betegek biothesiometriás vizsgálati értékei: ezek ugyanis 97,3, illetve 98,3%-osnak bizonyultak.

Az alsó végtagokban a kisebb idegrostdiszfunkció rendszerit korán bekövetkezik, gyakran anélkül, hogy az idegek károsodásának objektív jeleit egyszerű észleléssel vagy elektrofiziológiai vizsgálattal ki lehetne mutatni. Fájdalomérzet és hyperalgesia korai tünet, melyet a hőérzékelés zavara és a gyengéd érintésre való csökkent reagálás követ. Előbbi jelentősége, hogy leghamarabb károsodik cukorbetegben. Emellett – miután a kis idegrostok fájdalomérzetet is közvetítenek –, e rostok károsodása szelektív, s összefügg a neuropathiás fájdalom keletkezésével. Végül a hőérzékelés hiányának klinikai jelentősé-

ge is van, mert hajlamosíthat forrázásos vagy égési sebek kialakulására.

A szerzőknek meggyőződésük, hogy a Tip-therm módszer a hőmérséklet vizsgálatára ideális eljárás, mely a diabeteses neuropathia kóris-mézésének elismert és bevált módszerével, az egyfonalas és a biothesiometriás metodikával összehasonlítva nagyfokú érzékenységet és fajlagosságot mutat.

Major László dr.

A születési súly és a diabetes kockázata. Davey, R. X. (Pathol, Divis., Western Hosp., Gordon Str., Footscray, Victoria 3011, Ausztrália): Diabetes Care, 2002, 25, 1886.

Egyre több adat jelenik meg újabban a születéskori testsúly és a későbbi diabetes kifejlődése közötti összefüggés vizsgálatáról. Az ausztráliai szerző 4 ilyen friss publikáció alapján próbált választ adni a felvetett kérdésre, hiszen az általa közölt 4 közleményben 254 481 egyént kérdeztek meg a születési súlyról és a diabetes kialakulásával kapcsolatban. Három közlemény az USA-ból származik, ezek részben a későbbi 2-es típusú diabetes kialakulásáról, részben gestációs diabetes fellépéséről szólnak. Ezek közül az egyik férfiktól érdeklődött arról, hogy születési súlyuk, valamint a felnőttkori magas vérnyomás, a diabetes és elhízás között volt-e összefüggés saját adataikat tekintve.

A legnagyobb számú, 138 714 nő adatait feldolgozó tanulmány Norvégiából származott 2002-ből, szerzői a gestációs diabetes kialakulásáról érdeklődtek a születési testsúly alapul vételével.

Az elemző ausztráliai szerző szerint a 4 idézett közlemény nem adott egyértelműen választ arra, hogy a kisebb születési súly és a későbbi gestációs diabetes, illetve 2-es típusú diabetes között ok-okozati összefüggés lehetett-e, de a norvégiai adatok egy része utalt arra, hogy a megkérdozettek körében relatív kockázati tényezőnek tekintették a 3000 g-nál kisebb születési súlyt későbbi gestációs diabetes kialakulására, feldolgozásukban ez a relatív kockázat kisebb volt, mint a 2500 g alatti születési súly esetében (1,6 vs. 1,8, 95% konfidenciaintervallummal). Ugyan szignifikáns különbségeket nem tüntet fel a szerző az összefoglaló táblázatban, az azonban mégis bizonyosnak látszik, hogy a 3000 g alatti születési súlyúak (és ezen belül 500 g-onkénti bontásban is) között később inkább lehet számolni gestációs diabetes, illetve 2-es típusú diabetes ki-

fejlődésével (a relatív kockázat legnagyobb volt a legalacsonyabb születési súlyúak között).

Iványi János dr.

Érbetegségek

Végtagischaemiás betegek terápiás angiogenesisis autológ csontvelősejt-transzplantációval: előzetes felmérés és kontrollált randomizációs vizsgálat. Tateishi-Yuyama, E. és mtsai (Lev. szerző: Hiroaki Matsubara, Kansai Medical University, Osaka 570-8507, Japán, matsubah@takii.kmu.ac.jp): Lancet, 2002, 360, 427.

Preklinikai vizsgálatok arra utalnak, hogy egyes angiogeneticus faktorok elősegítik a collateralis arteriák képződését; ezt a folyamatot terápiás angiogenesisnek nevezik. A jelenséggel kapcsolatosan azonban klinikai tapasztalatokra is szükség van, például megismerendő, hogy nem indukál-e patológiás érképzést is (tumorok esetén), vagy nincs-e a felszabaduló termékeknek kóros hatása a vesére vagy az atheromaképződésre.

A csontvelő őssejtjeiről tudjuk, hogy több angiogeneticus faktort is termelnek. A szerzők állatkísérletekben igazolták, hogy csontvelőnek ischaemiás végtagokba való beültetését követően collateralis erek képződnek, de az állatokban nem észleltek gyulladáshoz citokinek visszavezethető szöveti károsodást vagy más sejtvonal irányában történő differenciációt, sejtproliferációt. Ezek alapján humán klinikai vizsgálatot kezdeményeztek.

Krónikus végtagischaemiás betegeket választottak ki, akiknél súlyos tünetek formájában manifesztálódott a betegség (nyugalmi fájdalom vagy ischaemiás eredetű, nem gyógyuló fekélyek és a boka-brachialis vérnyomás index (ABI) < 0,6 két, legalább egy hét különbséggel végzett mérés alkalmával). A súlyos diabeteses és a malignus betegséggel észlelt betegeket kizárták. Először a kivitelezhetőséget vizsgálták. A csontvelőből izolált mononuclearis sejteket az ischaemiás végtag gastrocnemius izmába fecskendezték 25 betegnél (A csoport); kontrollként fiziológiás sóoldatot fecskendeztek az ellenoldali végtag azonos izmába. A betegek állapotát 4 hét múlva, majd 24 hét múlva mérték fel. Ez után kétoldali ischaemiás végtagú betegeket randomizálva kezeltek (22 beteg): egyik végtagjukba perifériás

vérből nyert mononuclearis sejteket, másik végtagjukba autológ csontvelőből (csipőcsontból) származó mononuclearis sejteket fecskendeztek az előzőekkel azonos módon (B csoport). A csontvelőmintát kb. 500 ml volumenben heparinizált zsákokba gyűjtötték, majd vérszeparátorban kb. 95%-os tisztaságú, mononuclearis sejteket tartalmazó mintát készítettek belőle, a beadást megelőzően 30 ml-re koncentrálni a mennyiséget. A beadott mintákban $0,7-2,8 \times 10^9$ sejt (69% lymphoid sejt, 8% erythroblast, 8% monocytoid és 15% granulocyt) volt. A beadás a csontvelő kinyerését követően kb. 3 órával megtörtént, egy 3×3 cm-es rács segítségével, 40 pontban, 1,5 cm mélységbe adva az injekciókat. Az értékelésnél 3 km/h-s sebességű járószalagon a fájdalommentes járás idejét, az ABI és a TcO_2 értéket, több citokin plazmakoncentrációját, valamint a digitális szubtrakciós angiográfiás (DSA) képet vizsgálták.

Az ABI és a TcO_2 a csontvelő-implantációban részesült betegekben szignifikáns javulást mutatott. Az átlagosan 0,34-es ABI 0,47-re nőtt 4 hét múlva 17/25 betegnél az A csoportban, és 0,37-ről 0,46-ra a B csoportban, ahol 0,1-nél nagyobb növekedés 13/20 betegnél jelentkezett. A TcO_2 28,8-ről 46,3-ra emelkedett. A fiziológiás sóval kezelt végtagokon változást nem észleltek, és a perifériás vérel kezelt betegek végtagjain lényegesen kisebb változások jelentek. A nyugalmi fájdalom a B csoportban 16 kezelt láb esetén megszűnt. A terheléses vizsgálatban a fájdalommentes járás 3, illetve 1 perccel nőtt az A és B csoportokban. Az utóbbi eredményt valószínűleg az magyarázza, hogy csak az egyik oldali végtagot kezelték. Az eredmények 24 hét múlva is fennálltak. A DSA-n a látható collateralisok száma szembevetően emelkedett a kezelt 45 végtag közül 27-ben.

A csontvelősejtek képesek endothelialis progenitor sejteket képezni és angiogeneticus faktorokat termelni, ami miatt, a fenti eredmények tükrében, a szerzők szerint az autológ csontvelő-transzplantációval történő terápiás angiogenesis kivitelezhető és biztonságos.

Cserni Gábor dr.

Fejlődési rendellenességek

Potter-tünetekkel szövődött hímvessző agenesis. Arai, M. és mtsai (Department of Obstetrics and Gynecology, Nippon Medical School, 1-1-5

Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8603, Japán): Arch. Gynecol. Obstet., 2001, 265, 219-230.

A 37 éves, másodszer terhest oligohydramnion miatt küldték a 33. hét + 5. napon a szerzők klinikájára. A magzat súlya 1800 g-ra volt becsülhető, a mellkas nagyon keskenynek látszott. Kétoldali multicystás dysplasiás vesét figyeltek meg. Ultrahang- és mágneses rezonancia vizsgálattal húgyhólyagot nem sikerült kimutatni. A köldökzsinórban csupán egy artéria volt. A 34. hét + 3. napon a hüvelyen át 1834 g-os fiúmagzat született. Apgar-értékek: 2-1-1. Az újszülöttnél Potter-féle arca volt és teljesen hiányzott a penise. A herezacskóban a két herét tapintották. Külső húgycsőnyílást nem találtak. Az újszülött a világrajövetel után 40 perccel tüdőhypoplasia következtében meghalt.

Boncoláskor kétoldali dysplasiás vesét találtak multicystákkal, a hólyag és húgycső hiányzott. A két ureter egy vakon végződő húgyvezetőbe olvadt. A kromoszómavizsgálat eredménye normális, 46 XY volt.

Jakovovits Antal dr.

Gasztroenterológia

Beteg hasnyálmirigyköves zsákkal. Bhoi, S., Kumar, R. és mtsai (Department of Medicine, Dr. Ram Manohar Lohia Hospital, D-II/M-2757, Netaji Nager, New Delhi, India; lev. cím: Dr. B. B. Gupta): Postgrad. Med. J., 2002, 78, 500.

Az osztályukra felvett 26 éves nő gyermekkorától tud hasi panaszairól, melyek kapcsán steatorrhoéja, polyuriája, polydipsiája 8 éve bizonyított. Felvételi leletei: magasság: 130 cm, súlya: 28 kg, testtömegindexe: 17 kg/m², érverés: 80/min, vérnyomás: 124/80 Hgmm, derékkörfog: 25 cm, csípőkerület: 27 cm, hányadosuk: 0,9. Emellett alsó végtagi vízenyőt észleltek, bőrét nem lehetett redőbe emelni.

Vizsgálatakor más kórosat – beleértve a szemészetet is – nem találtak, vérképe is rendben volt. Ugyanakkor vércukorértékei: éhgyomri: 11,1 postprandialis: 14,2 mmol/l; glikált haemoglobin 10%, szérumprotein 50 g/l. Emellett mind kalciumszintje, mind lipidprofilja normális, és sem proteinuriája, sem ketonürítése nincs. Radiológia: a felhasban mészgazdag, multiplex, nagy kerek, diszkrét árnyékot adó kövek, melyek UH-

és CT-vizsgálattal a hasnyálmirigy vezetőrendszerében vannak, ahol egyidejűleg idült gyulladást és vezetéktágulatot is észleltek, ugyancsak köveket tartalmazó járulékos vezetékekkel s a mirigy súlyos zsíros infiltrációjával + sorvadásával (súlyos esetben a szervből csak kevés parenchyma látszik, s az egész mirigy kövekkel teliszsákká redukálódik). Kórisme: pancreatopathia fibrocalculosa (réginevén: fibrocalcificatiós pancreasdiabetes), mely cukorbetegséget okozott.

E kórképet először Indonéziában írták le, s jellemzői: főleg a trópusokon fordul elő, idült hasnyálmirigygyulladás és kőképződés mindig kíséri, s ki lehet zárni az egyéb kóroki tényezőket. A kórkép a másodlagos diabetes ritka formája, jellemző triásszal: fájdalom, steatorrhoea, diabetes; ugyanakkor ketosis vagy ketoacidosis ritka, amelynek okai: a C-peptid-szint normális; az inzulinhiány nem elegendő ketosis kialakulásához. Emellett pl. a szerzők betegében olyan kevés zsírszövet volt, hogy nem tudott annyi szabad zsírsavat mobilizálni, amely ketosishoz elegendő lipolysist eredményezhetett volna.

E kórkép Indiában leggyakoribb a délnyugati Kerala államban.

Major László dr.

Hematológia

A diagnózis felállításakor a perifériás vérből gyűjtött összejték infúziója a kezelés fenntartásával, s Ph-negativitás elérése olyan krónikus myeloid leukaemiás betegben, akinek az STI-571-terápia mellett tartósan fennálló csontvelő-aplasiája volt. Lewalle, Ph. és mtsai (Laboratory of Experimental Haematol., Institut J. Bordet, Free Univ., Brussels, 121, Boulevard de Waterloo, 1000, Brussels, Belgium): Brit J. Haematol., 2002, 118, 144-146.

Előrehaladott krónikus myeloid leukaemiában az STI-571 (Glivec) a betegek több mint 50%-ában komplett hematológiai és citogenetikai választ eredményez. Ezek a betegek azonban gyakran szenvednek életet veszélyeztető pancytopeniában, s ennek hátterében valószínűleg a csökkent számú reziduális normális összejték áll.

A diagnózis felállításakor (1992) 59 éves nő 100%-ban pH-pozitív perifériás vérből 2,7 × 10⁶/kg CD34 pozitív sejtet gyűjtöttek. Polimeráz láncreakcióval (PCR) vizsgálva, a Ph-negatív progenitor sejték aránya 25% volt. A

beteg nem rendelkezett HLA-identikus donorral.

Először hydroxyureával (HU) kezelték, s ennek hatására megfelelő sejtszámszökkenést elérve, interferon-(IFN-) terápiát kezdtek. A szer májtoxicitása miatt nem volt tovább adható. Citogenetikai választ sem tudtak elérni. A következő terápiás lépés cytosin arabinoside (Ara-C) volt. E szerrel 12 kezelést kapott, de ennek további alkalmazását is májtoxicitás hiúsította meg. Emiatt 1996-tól ismét csak HU-t kapott. Így kontrollálható volt fvs.-száma.

A 2000. decemberben végzett citogenetikai vizsgálat 20 mitosisban talált karyotipus-rendellenességeket [45, X,-X, der (1p), der (Xq;8p), der (Xp;18p)]. Ekkor fvs.-száma 22, thrombocytaszáma 951 × 10⁹/l, hb-szintje 131 g/l volt. Emiatt került be a NovartisTM STI 0114 (akcelerált fázis) protokolljába, s 2001 februárjában napi 600 mg STI-571-et kapott. Gyors javulás mutatkozott hematológiai paramétereiben. Neurológiai mellékhatások (III. fokozatú) miatt 400 mg/napira kellett csökkenteni a dózist.

Két hónap múlva súlyos pancytopenia és két egymást követő hónapban is csontvelő-aspirátummal igazolt aplasticus állapot lépett fel. Jelentős volt a transfúziós igénye mind vörösvérsejt, mind trombocytá vonatkozásában. FISH-vizsgálattal 40% pozitívítás volt igazolható, tehát az elért eredmény valószínűleg parciális remisszióknak felelt meg a clon vonatkozásában. Ekkor visszaadták a betegnek a diagnóziskor gyűjtött perifériás összejtéket, de újból elkezdtek az STI-571 adását is. Ebben a készítményben a Ph-negatív populáció mennyisége 0,6 × 10⁶/kg CD34 pozitív sejt lehetett. Egy hónappal később megszűnt vvs.- és thr.-transzfúziós igénye. Csontvelővizsgálattal igazolni lehetett a megfelelő repopulációt. Az infúzió után két hónappal a Ph-pozitív sejték aránya 13% volt, majd négy és nyolc hónap múlva viszont már sem citogenetikai, sem PCR-vizsgálattal nem volt kimutatható a kóros clon.

A kezeléssel elért eredmény új lehetőséget jelent az STI-571-terápia alkalmazása során kialakulható aplasia kivédésében, a mechanizmus az lehet, hogy a sejték visszaadása során alkalmazott STI-571 folyamatosan hatott a Ph-pozitív sejtékre, míg a Ph-negatív sejtpopuláció lehetővé tette közben a csontvelő normalizálódását.

[Ref.: A cikk nagyon aktuálisvá vált hazai gyakorlatunkban is, mivel a Glivec alkalmazása mellett országosan is sok pancytopeniás beteg kezelése okoz gondot. Klinikánkon pedig egy betegben két alkalommal is csontvelő-biopsziával igazolt

aplasticus anaemia alakult ki CML akcelerált fázisában alkalmazott Glivec-kezelés mellett. Ebben az esetben a szer időszakos elhagyása mellett gyakorlatilag bizonyíthatóvá vált az aplasticus állapot megszűnése.]

Kiss Attila dr.

Racionális terápia haemopoeticus növekedési faktorokkal (G-CSF, GM-CSF) neutropeniában. Kahl, C., Leithäuser, M., Freund, M. (Abt. Hämatologie und Onkologie, Klinik und Poliklinik für Innere Medizin, Universität Rostock, Németország): Dtsch. Med. Wschr., 2002, 127, 1473-1478.

Az utóbbi években egyre inkább alkalmazzák a haemopoeticus növekedési faktorokat hematológiai és onkológiai kórképek terápiájában. Az erythropoietin (EPO) és thrombopoietin kívül ide tartozik a *granulocita kolóniastimuláló faktor* (G-CSF) és a *granulocita-macrophag kolóniastimuláló faktor* (GM-CSF), melyekre a kemoterápia által indukált mellékhatások kezelésében van szükség. Az áttekintő közleményben a kemoterápia által indukált neutropenia terápiáját foglalják össze.

A kolóniastimuláló faktorok tulajdonképpen citokinek, melyek szignálkaskád útján beavatkoznak a vérképző sejtek proliferációjában és differenciálódásába. A G-CSF (Lenogastrim, Filgastrim) sejtfelszíni receptor útján szelektív módon stimulálja a neutrophil sejtszám proliferációját és differenciálódását, amit először 1991-ben ismertek fel. A neutrophil sejtek felszínén található receptorok a sejt érésével együtt megszorodnak. A G-CSF kapcsolódásával a Ras/MAP-kináz útján válaszreakció következik be a tirozinkináz JAK1 és JAK2 foszforilációja révén. G-CSF hatására nemcsak az éretlen, hanem az érett neutrophil sejtek kemotaxisa és szuperoxid képződése javul, aminek következtében növekszik az antimikrobiális effektus. A GM-CSF (Sargramostin, Molgramostin) hatásspektruma szélesebb, és nemcsak a granulocytákra, hanem a macrophagokra és az eosinophilekre is kiterjed.

Növekedési faktorok hatására rövid ideig tartó neutropenia után 4-6 órával lényegesen megszorodik a sejtek száma nemcsak az éretlen sejtek gyorsabb kiáramlása, hanem élettartamuk megnyúlása révén is.

G-CSF és GM-CSF hatására myeloablatív és csontvelő vagy perifériás őssejt-transzplantáció után lerövidül a neutropeniás szak, nemcsak ilyen esetekben, hanem pl. HIV-infekcióban is. Mivel allergiás reakciót válthatnak ki, ismert túlérzékenység ese-

teiben nem adhatók. Akkor is tilos alkalmazásuk, ha a citotoxikus kemoterápiás szerek adagját ilyképpen kívánják emelni. Nem igazolódott effektusa terhességben, sőt állatkísérletek arra utalnak, hogy az abortusráta növekszik, de fejlődési rendellenességeket nem észleltek.

A leggyakoribb mellékhatás csontfájdalom és a beadás helyén keletkező reakció. Lenogastrim valószínűleg fokozza a kemoterapeutikumok effektusát a megakaryocytákkal szemben. Emellett megfigyelték az LDH, szérumszén-dioxid, húgysav és transzaminázok szintjének emelkedését.

A G-CSF javasolt dózisa 5 µg/nap, a GM-CSF-é 250 µg/m²/nap. Hatása sc. vagy iv. adás esetében ugyanaz. Az optimális terápiás kezdet 48 óra – 6 nap a kemoterápia befejezése és őssejt-reinfúzió után, későbbi időpontban a sejtek száma már lassabban emelkedik. Addig kell adni, míg a granulocytaszám el nem éri a 4 G/l-t. Nincsenek nagyobb számú prospektív vizsgálatok arról, hogy a G-CSF hatásosabb lenne mint a GM-CSF.

Mi a helyzet a kemoterápiával kapcsolatos neutropenia primer és szekunder profilaxisában? Primer profilaxisban a növekedési faktorokat a beteg rizikóprofiljától, a kemoterápiától függetlenül, vagy a kezelés befejezése után szották adni. Szekunder profilaxis esetében korábbi terápiaindukált lázas neutropeniában lehetőleg minden további kemoterápiás ciklus után. Ezenkívül a beteg életminőségéhez, a kórházi kezelés csökkentéséhez és/vagy jobb terápiás válaszreakcióhoz kell igazodni.

Különböző szerzők közleményeire hivatkoznak, melyek szerint például kissejtes bronchuscarcinomában háromféle stratégia volna elképzelhető: primer G-CSF profilaxis, lázas neutropenia után dóziscsökkentés, valamint ennek lezajlása után G-CSF. Egyik esetben sem találtak különbséget a betegség lefolyásában és a betegek életminőségében.

A CSF-profilaxisnak nincs általános javallata. Az ASCO (American Society of Clinical Oncology) irányelvei szerint a kemoterápiás protokoll esetében akkor jön szóba, ha lázas neutropenia (FN) valószínűsége > 40%. A szokványos alacsonyabb toxicitású protokollokban nem indikált a primer profilaxis, viszont tény, hogy egyes esetekben ettől haszon várható. Ide tartoznak azok a betegek, akik a kemoterápia előtt is neutropeniások voltak, ahol a csontvelő előzetes kiterjedt besugárzása és korábbi intenzív kemoterápia történt.

Szekunder profilaxis előnye az, hogy a CSF-t csak azokban alkalmaz-

zuk akikben az anamnézis – előző terápiás ciklust követő FN – ezt indokolja. Végeredményben a két csoport túlélésében nem volt különbség. Változatlan kemoterápiás adag esetében az FN-ráta 23%-kal volt csökkenthető. A kemoterápiás szer adagjának csökkentésénél a beteg kérését mindenképpen tekintetbe kell venni (akár adjuváns vagy palliatív). Ha az adag csökkentésével párhuzamosan a terápiás eredmény romlik, akkor ugyanazon adag megtartásával az applikációs intervallumot ajánlatos megváltoztatni.

Infekció valószínűsége a neutropenia tartamával és fokával növekszik, aminek a granulocytopenia csak az egyik oka, szerepel ebben még a mucociliaris barrier sérülése és a mikrobiális flóra megváltozása. Infekció valószínűségének elkerülésében az irányelveket tekintetbe kell venni. Az is kiderült, hogy az antibiotikumok nem képesek a neutropenia a hospitalizáció tartamát befolyásolni. Összesen 8 közlemény foglalja össze a CSF hatását FN-ra, és az derült ki, hogy nincsenek érvényes ajánlások rutinszerű alkalmazására szövődésmenyes FN-ban (erre amire az lenne jellemző, hogy semmi sem szól pneumonia, tályog, sinusitis, hypotonia, szervi diszfunkció vagy invazív mycosis mellett). Igaz, hogy egyes esetekben a neutropeniás szakasz lerövidült, ami azonban nem befolyásolta a klinikai lefolyást. A rizikófaktorok a következők lennének: kifejezett (< 100/µl) és hosszú távú neutropenia, pneumonia stb.

A legtöbb kemoterapeutikum esetében a mellékhatások az adag emelésével súlyosbodnak. Myeloszuppresszív toxicitás következtében az adagot csak bizonyos mértékig lehet emelni. Kézenfekvő lenne az a gondolat, hogy CSF alkalmazásával a kemoterápiás szer adagja emelhető, amivel a terápia eredményesebb lesz. Az első pozitív eredmények szerint a CHP-séma adagjainak CSF adásával együtt történő emelésével jó eredményeket érnek el non-Hodgkin-lymphomákban (NHL). Lényegében ugyanez a helyzet Hodgkin-kórban.

A pozitív eredményeket a legtöbb tumorentitásban viszont nem sikerült megerősíteni, ezért további vizsgálatokra lesz szükség ahhoz, hogy meghatározzák azokat a rizikócsoportokat, ahol erre szükség van. Erre egy példa, hogy 150 operábilis emlőrákban, de több mint 10 nyirokcsomó-áttét esetében csak részben sikerült a recidívák lehetőségét csökkenteni. Nem szabad azt sem elfelejteni, hogy a kemoterápia intenzitásának növelésével fokozódik a szekunder leukae-

mia vagy myelodysplasiás szindróma kialakulása.

Mi a helyzet *akut myeloid leukaemiában (AML), akut lymphoid leukaemiában (ALL) és myelodysplasiás szindrómában*? Régóta ismert, hogy az *akut leukaemiák kezelése során* különböző infekciók következtében rosszabbodik a beteg állapota, amit haemopoeticus faktorokkal meg lehetne előzni. Fennáll viszont az a probléma, hogy a legtöbb myeloid leukaemiás sejt CSF-receptorokat exprimál, ezért elképzelhető, hogy a sejtek stimulálásával az alapbetegség progrediál. Lehetséges emellett, hogy a CSF gátolja a kemoterápia által indukált apoptosist. Haemopoeticus össejtek stimulálásával az eredeti pool csökken, aminek a myeloszuppresszió megnyúlása a következménye. Jogos tehát a kérdés, hogy lehetséges-e növekedési faktor alkalmazása rizikó nélkül?

Eddig minden releváns randomizált vizsgálatban G-CSF-1 és GM-CSF adásával a neutropenia időtartamát le lehetett rövidíteni, de az eredmények ellentmondásosak. Ennek ellenére mérlegelni kell a terápiát, hiszen a neutropeniás szakasz rövidülésével az intézeti tartózkodási idő és a költség csökkenthető. Viszont a komplett remisszió, ill. a beteg életének megnyúlása nem valószínű.

Myelodysplasiás szindrómában (MDS) az eddigi tapasztalatok szerint CSF nem javasolt, sőt a G-CSF-fel kezelt betegek életkilátásai rosszabbak *ALL-ban* a kombinált kemoterápia miatt egyre gyakoribb az immunszuppresszió és az eddigi vizsgálatok szerint a neutropenia időtartama, valamint a komplett remisszió éppen 60 évnél idősebbekben csökkent ill. megnyúlt. A hosszú terápia miatt viszont az ASCO irányelveinek figyelembevételével az indukciós terápiaiban CSF mindenképpen javasolt.

Bán András dr.

Tartós komplett remisszió 10 éve fennálló refrakter immunthrombocytopeniás purpurában (ITP) csupán két rituximab infúzió után. Cohen, Y. és Polliack, A. (Department of Hematology, Hadassah Univ. Hosp., Jerusalem, Izrael): Hematol. J., 2002, 3, 61-62.

Egy 35 éves nő krónikus ITP betegségét 1990 februárjában diagnosztizálták. Az eltelt 10 év során prednisolont kapott először. Thrombocytaszáma 10 G/l-ről rövid ideig 100 G/l-re nőtt, majd ismét a kiindulási körüli értékre csökkent. Ezután danazolt kapott. Eredménytelenség után splenecto-

miára került sor. Hatására 20 G/l-re nőtt átmenetileg a thr.-szám. A sor folytatódott cyclophosphammiddal, nagy dózisu vénás immunoglobulinnal (IVIG), vinblastinnal, nagy dózisu dexamethasonnal, vincristinnel, azathioprinrel, colchicinnel. Betegségét refrakternek tekintették. Ezt követően 2001. február 18-án kapott először 375 mg/m² rituximab infúziót. Március 28-án, 39 nap múlva thr.-száma 105 G/l volt, s ekkor kapta meg a második rituximab infúziót. A fenntartó prednisolon dózisa 60 mg/nap volt. Május 3-án a thr.-szám 158 G/l-re nőtt, s kihagyták a prednisolont. A thr.-szám 206 G/l-re növekedett. Később kis dózisban (2,5 mg/nap) kapta meg a prednisolont (valószínűleg a nagyon hosszú előzetes kezelés miatt). A beteg jelenleg is jól van. Thr.-száma 170 G/l.

A rituximabot az utóbbi időben egyre gyakrabban alkalmazzák autoimmun betegségekben. Gutheil és mtsai a fentinél kisebb dózisban adtak rituximabot, s eredményeik nem voltak kedvezőek. A vizsgált és kezelt betegben viszont úgy tűnik, hogy a fenti dózis, mely megfelel a lymphoproliferatív betegségekben alkalmazottnak, a viszonylag kisebb és benignus autoreaktív lymphocytapopuláció eradikálása céljából már két dózisban is elegendő volt.

Kiss Attila dr.

Képző eljárások

A középső trimeszterben kóris-mézett magzati hydronephrosis természetes lefolyása. Sairam, S. és mtsai (Thilaganathan B.: Fetal Medicine Unit, St. George's Hospital, Cranmer Terrace, London SW 170 RE, Anglia): Ultrasound Obstet. Gynecol., 2001, 17, 191-196.

A szerzők prospektív tanulmányának alapját az 1994. november és 1998. április közti válogatlatlan szülészeti populáció képezte. 11 465 asszonyt vizsgáltak a 18-23. terhességi héten ultrahanggal. Ezek között 268 (2,3%) hydronephrosist találtak. Enyhén ítélték 216 (80,6%) és mérsékelt/súlyosnak 52 (19,4%) magzat hydronephrosist. A világrajövetel előtt vagy a korai újszülött-periódusban a hydronephrosis az esetek 88%-ában oldódott. A szűrt populációból (11 465) csak 11 (0,1%) és a hydronephrosisosok közül 4,8% szorult urológiai sebészeti kezelésre, akik mind a mérsékelt vagy súlyos csoportba tartoztak.

Összességében ezer szülésből egy magzatnál volt szükséges világrajövetel után urológiai műtéti beavatkozás.

A szerzők vizsgálatai szerint a magzatok nyhe hydronephrosisának jó a prognózisa, és ez a csoport valószínűleg a fiziológiás vesemedence-tágulatot képviseli. A mérsékelt/súlyos magzati hydronephrosis kimenetele kedvezőtlenebb, ilyenkor intenzíven kell prae- és postnatalisan ellenőrizni.

Jakovovits Antal dr.

A magzat gyomor-bél huzamának mágneses rezonancia vizsgálata. Saguintaah, M. és mtsai (372 avenue du Doyen Gaston Giraud, 34295 Montpellier Cedex, Franciaország): Pediatr. Radiol., 2002, 32, 395-404.

A szerzők 48 magzatot vizsgáltak mágneses rezonanciával. A végbélről 36 esetben sikerült képet ábrázolni. Minden esetben meconiumot mutattak ki benne. A vastagbelet 39 esetben ábrázolták, hasonló volt a rectumhoz. A minimum és maximum átmérő progresszíven növekedett a terhességi korrall. A vastagbél redőzete a terhesség 25. hete után jól felismerhető. A coecum ugyanott helyezkedett el, a jobb felső kvadránsban, mint az újszülöttben.

Cloaca fejlődési rendellenesség egy 28 hetes magzatban volt. Súlyos húgyúti abnormalitása volt (jobb urinoma, vese- és uretertágulat, bal vese hypoplasia). A mágneses rezonancia enyhén tágult rectumot mutatott. Öt vékonybél-atresiat mutattak ki, az atresia felett tágulat volt folyadék-bennékel két esetben. Egy esetben nagy (80 mm-es) hasi cysta volt néhány sövényvel, ami megfelelt meconiumcystának.

A gyomor-bél traktus az első trimeszterben fejlődik ki, a funkció (motilitás, abszorpció és szekréció) a második trimeszterben kezdődik. A meconium a 13. hét után termelődik, és lassan vándorol a vékonybélből a vastag- és végbélbe. A végbélnyílás sphincterének funkciója párhuzamosan fokozódik, és gyűlik a meconium a vastagbélben. A vastag- és végbél meconiumtartályt képeznek. A vékonybél tartalmazza először a meconiumot a vándorlás folyamán, és azután az emésztett magzatvizet. A mágneses rezonancia az ultrahangnál érzékenyebb a meconium kimutatásában.

A cloacamalformatio a lánymagzat súlyos abnormalitását jelenti, ahol a húgyhólyag, a genitális traktus és a rectum kommunikál, és egyetlen nyílásuk van. A praenatalis kórisme

hasznos a szülés tervezésében és az újszülött klinikoradiológiai kezelésében megfelelő centrumban. A prognózis a jejunumban rosszabb, mint ilealis atresia esetén. A mágneses rezonancia hasznos a megacystis-microcolon-bélhypperistaltica szindróma megállapításában vagy kizárásában, mert a legtöbb esetben ez halálos, és szükséges a korai felismerés. A mágneses rezonancia segít multiplex elzáródásoknál, amikor a szűk és tág szegumentumok váltakoznak a bélben.

Jakobovits Antal dr.

Közegészségügy, járványügy

Lábfürdővel kapcsolatba hozható Mycobacterium okozta furunculosis járvány egy körömszalomban. Winthrop, K. L., Abramis, M., Yakrus, M. S. és mtsai (California Dept. of Health Services, Rm. 708, 2151 Berkeley Way, Berkeley, CA 94704, USA): N. Engl. J. Med., 2002, 346, 1366-1371.

Egy körömszalom 110 vendégénél észleltek furunculosis-t. Tenyésztéssel 34 esetben gyorsan növekvő *Mycobacterium*-okat mutattak ki (32 *M. fortuitum* és 2 nem identifikált). A betegek többségénél 1-nél több furunculus fordult elő. Mindegyik beteg és a kontrollok hullámzó lábfürdőt használtak. Pedikűr előtt borotválták a lábukat, ami fertőzési kockázatot jelentett. A szalonnak mind a 10 lábfürdőjéből izoláltak *M. fortuitum*-ot. Három vízfürdőből és 14 betegből „pulsed field” gélelektroforézissel (PFGE) azonos *M. fortuitum* volt kimutatható. Gyorsan növekvő *Mycobacterium* ubi-quitus előfordulnak talajban, vízben és a klórozott városi vízrendszerekben is. Bőrfertőzéseket, cellulitist és tályogokat, ritkábban bőrön kívüli vagy disszeminált megbetegedéseket okoznak. Vitamíninjekció következtében fellépő *M. fortuitum*-fertőzést 1936-ban írták le. Kórházi vízhálózat okozta járványokat is közöltek.

2000. szeptemberben Észak-Kaliforniában észlelt egy orvos 4 nőbetegét, akiknek lábán furunculosis-t talált; néhány hét múlva a hólyagok elfekélyesedtek, begyulladtak. Rutin tenyésztéssel baktérium nem volt kimutatható. Mind a 4 beteg azonos körömszalomban pedikűrözött. Megfigyelték, hogy pedikűr előtt 10-15 perces lábfürdőt vesznek, sokszor térd fölé érő vízzel. A szerzők értesítették a helyi bőrgyógyászokat,

kerve, jelezzék körömfertőzések előfordulását, bevezetve egy kérdőívet. 2000. áprilistól októberig vizsgálták a bőrfertőzéseket és a körömszalomban alkalmazott anyagokat (masszázsolajok, szappanok stb.), és mind a 10 vízfürdőt, csapvizet és a lefolyót.

Laboratóriumi módszerek. A sebekből vett biopszia váladékból rutin bakteriológiai és *Mycobacterium* tenyésztését végezték. A beküldött anyagot dekontaminálták és emésztették N-acetil-L-ciszteinnel (NALC) Na-hidroxiddal. Ezt beoltották ferde Löwenstein-Jensen- (L. J.-) táptalajba, Middlebrook 7H10-lemezre és MB/BacT húsleves táptalajba (Organon Technika, Durham, N. C.). A vízmintákat cetilpiridium-kloriddal dekontaminálták és L. J.-táptalajba oltották. Az egyéb kozmetikai anyagokat 10 ml-enként összekeverték 10 ml Tween 80-nal. Ezt összerázták és összekeverték 80 ml trypticase soy levestel 44°C-on és NALC Na-hidroxiddal dekontaminálták, centrifugálták és beoltották L. J.- és Middlebrook 7H10-táptalajba. A maradék 90 ml-t szűrték 0,45 µm pórusméretű membránszűrőn, a filtert belehelyezték 50 ml Middlebrook 7 H9 levesbe.

Mindegyik táptalajt 35°C-on inkubálták. Telepeket a táptalajról Ziehl-Neelsen szerint festették. Saválló telepeket L. J. táptalajra oltották és kromatográfiával vizsgálták, a speciest kémiai módszerekkel határozták meg.

Molekuláris összehasonlítás. Válogatott *M. fortuitum* törzseket, betegektől és környezetből származókat elküldték a Tuberculosis/Mycobacteriológiai Centrumba molekuláris tipizálásra, gélelektroforézissel vizsgálata. Xba I. restrikciós enzimmel végezték a vizsgálatot. Multilocus enzim elektroforézis vizsgálata 10 enzim mobilitásával történt. A vizsgálatokat *M. fortuitum* törzs gyűjtemény törzseivel is elvégezték.

Eredmények. 110 betegből 32 *M. fortuitum* törzset izoláltak. Az expozíció után átlagosan 23 nap után jelentek meg a klinikai tünetek. Hatvan beteg közül 58 részesült peroralis antibiotikumkezelésben, átlag 4 hónapig, mindegyik gyógyult. A törzsek érzékenyek voltak ciprofloxacinnal, clarithromycinnal és doxacyclinnel vagy minocyclinnel szemben.

Eset-kontroll vizsgálatok. A különböző körülmények összefüggését vizsgálva, egyedül a láb borotválása mutatott szignifikáns összefüggést a fertőzésekkel.

Környezeti faktorok. A körömszalom mindegyik pezsgőfürdőjének szűrőjében sok haj- és bőrtörmelék található. Ezeket sosem tisztították és 10 helyről lehetett *M. fortuitum*-ot kimu-

tatni. Más *Mycobacterium*-okat is izoláltak (*M. mucogenicum*, *M. smegmatis*) nocardiaákat is.

Molekuláris összehasonlítás. Hat különböző lábfürdőből és 14 betegből származó törzs PFGE-jét végezték el. Mindegyik azonos képet mutatott. 4 másik lábfürdőből izolált törzs eltérő volt PFGE alapján. A multilocus enzim elektroforézis kép is azonos volt, ET-4.

Tanulságos az a megállapítás, hogy ezek a súlyos, járványosan előforduló megbetegedések 6 hónapon át nem voltak felderítve, mivel hosszú ideig nem alkalmazták a *Mycobacterium*-nak megfelelő diagnosztikai módszereket. Feltételezhető, hogy az ismert esetekben fokozottan virulens *M. fortuitum* okozta a járványt, ez magyarázhatja, hogy azelőtt nem fordult elő hasonló létesítményekben. Az ismertett járvány után a californiai borbély és kozmetikai hivatal új rendszabályokat dolgozott ki a körömpar részére. A szűrőberendezések gyakori tisztítását írta elő, és javasolta megfelelő, hatékony dezinfekciós módszerek kidolgozását. A szerzők felhívják a figyelmet a gyorsan növekvő *Mycobacterium* jelentőségére, különösen a lábfürdőt alkalmazó körömszalomban.

Milch Hedda dr.

A prevenció kérdései

A losartan és a captopril hatása myocardium-infarctus után a nagy rizikójú betegek mortalitására és morbiditására: az OPTIMAAL randomizált vizsgálat. Dickstein, K., Kjekshus, J. és az OPTIMAAL Steering Committee (University of Bergen, Cardiology Division, Central Hospital in Rogaland, Stavanger 4011, Norvégia. E-mail: trout@online.no): Lancet, 2002, 360, 752-760.

Akut myocardium-infarctus után, a myocardium-károsodást követően gyakran láthatók szívelégtelenségre vagy bal kamra diszfunkcióra utaló jelek. Az ilyen betegek fokozott kockázatúnak számítanak a morbiditás és mortalitás szempontjából. Ismert tény, hogy az ACE-gátlók alkalmazása csökkenti a halálozást myocardium-infarctus után, és javítja a krónikus szívelégtelenségben szenvedők túlélési esélyeit is. Az angiotenzin II-produkció gátlását tökéletesen nem lehet elérni ACE-gátlók alkalmazása során, bizonyos mértékű angiotenzin I-konverzió bekövetkezik, különösen

kis dózisu és tartós ACE-gátló kezelés során, és a myocardium angiotensin II-produkciója is megmarad. Ez akkor is észlelhető, ha a keringő angiotenzin II-szint hatásos szuppressziója sikerül is, és az emelkedett plazma-ACE-szint ACE-gátló-kezelés ellenére a mortalitást fokozhatja. Az angiotenzin II hatásának blokkolása receptorszinten elérhetőnek tűnik, de tisztázni kellett, hogy az angiotenzin-receptor-blokkoló kezelés azonos értékű, vagy hatásosabb, mint az ACE-gátlók alkalmazása.

Az OPTIMAAL tanulmány (Optimal Trial in Myocardial Infarction with the Angiotensin II Antagonista Losartan) kutatók által indított, multinacionális, kettős vak, randomizált, párhuzamos csoportú vizsgálat volt. Célja az angiotenzinreceptor-gátló losartan összehasonlítása volt az ACE-gátló captoprillal myocardium-infarctus után az akut szakban kialakult és bizonyított szívelégtelenségben szenvedők morbiditására és mortalitására (első hipotézis). A második hipotézisük az volt, hogy a losartannal kezelt körében alacsonyabb lesz a hirtelen halál vagy az abortált szívhalál incidenciája, mint a captoprilcsoportban; harmadik hipotézisük pedig az, hogy a nem halálos, illetve halálos szívinfarktus incidenciája is alacsonyabb a losartancsoportban.

A vizsgálat 1998 februárjában kezdődött. A vizsgálati végpontok a következők voltak: 1. elsődleges végpontok: cardiovascularis halálozás: akut myocardium-infarctus, progresszív keringési elégtelenség, hirtelen szívhalál, stroke, egyéb cardialis ok miatt halálozás, 2. másodlagos végpontok: hirtelen szívhalál vagy abortált szívhalál, 3. harmadlagos végpontok: a halálos vagy nem halálos myocardialis reinfarctus és más megítélt végpont: halálos vagy nem halálos stroke voltak.

A vizsgálat résztvevőit 31 738 beteg közül választották ki, 5477 beteg került randomizálásra. Életkoruk 50 év felett volt, átlagosan 67,4 évesek voltak a vizsgálatba bevont betegek. 2744 beteg került a losartannal kezelt csoportjába, és 2733 beteg a captoprilcsoportba. A bevételi kritérium friss myocardium-infarctus vagy az akut fázisban jelentkező keringési elégtelenség, vagy új Q-típusú recidív myocardium-infarctus voltak. A vizsgálatban hét európai ország 329 centruma vett részt. A betegek randomizálás után titrálts dózisu gyógyszert kaptak, a céldózis 50 mg losartan és 3 x 50 mg captopril volt.

Az átlagosan 2,7 éves utánkövetés során 946 halálestet következett be. 499 halál (18%) a losartannal kezel-

tek csoportjában és 447 halálestet (16%) a captoprilcsoportban [relatív kockázat (RK) 11,13 volt (95% CI [0,99; 1,28], $p = 0,07$). A másodlagos és harmadlagos végpontok szerint: hirtelen szívhalál vagy abortált szívhalál 239 (9%) versus 203 esetben (7%), a RK: 1,19 (95% CI [0,98; 1,43], $p = 0,07$); a halálos vagy nem halálos akut myocardium-infarctus 384 eset (14%) versus 379 eset (14%). A RK: 1,03 volt (95% CI [0,89; 1,18], $p = 0,72$).

Az összkórházi felvételi arány a következőképpen alakult: 1806 eset (66%) versus 1774 eset (65%), a RK: 1,03 volt (95% CI [0,97; 1,10], $p = 0,37$). A betegek a losartant szignifikánsan jobban tolerálták, mint a captoprilt, és e miatt is kevesebb beteget vontak vissza a vizsgálatból: 458 eset (17%) versus 624 eset (23%), a RK: 0,70 volt (95% CI [0,62; 0,79], $p = 0,0001$).

A vizsgálat elemzői szerint tekintettel arra, hogy a teljes halálozásban nem volt kedvezőbb eredmény a captoprillal szemben, szövődmenyes akut myocardium-infarctus után az első választandó gyógyszer továbbra is a captopril marad. A losartant általában nem lehet ajánlani ilyen populációban. Bár jobban tolerálták a betegek, mint a captoprilt, amely a gyógyszeres kezelés kevesebb megszakítását jelentette. Olyan betegek körében, akik az ACE-gátlót mellékhatások miatt nehezen tűrik, losartannal történő helyettesíthetőség jogsága még pontosan nem tisztázott, amit figyelembe kell venni ilyen betegek kezelésének megválasztásakor.

Orosz István dr.

MRC/BHF szívvédő tanulmány: antioxidáns vitamin kiegészítés hatása 20 536 magas kockázatú egyénben: randomizált placebo-kontrollált vizsgálat. (Heart Protection Study, Clinical Trial Service Unit and Epidemiological Studies Unit, Radcliffe Infirmary, Oxford OX2 6HE, Anglia): *Lancet*, 2002, 360, 23-33.

A tanulmány kiindulási pontja a szerzők azon feltételezése volt, hogy a különböző antioxidáns kockázatát. 20 536, coronariabetegségben, egyéb occlusiv arteriális elváltozásban vagy diabetes mellitusban szenvedő brit felnőtt (életkor 40-80 év) osztottak két csoportra, antioxidáns vitamin kiegészítésben részesülő és placebo-t kapó csoportra. A vitaminkiegészítés napi 600 mg E-vitaminból, 250 mg C-vitaminból és 20 mg β -karotinból állt. Mindkét csoportban átlagosan a részt-

vevők 83%-a folytatta a kezelést az ötéves követéses időszakban. A vitaminkiegészítést fogyasztó csoportban a plazma α -tokoferol koncentrációja kétszeresére, β -karotin-szintje négyeszeresére, a C-vitamin-szint pedig harmadrészével emelkedett.

Az ötéves követéses időszak végén a vezető halálokok (mindkét csoportot figyelembe véve) elsődleges coronaria-, valamint halálos és nem halálos vascularis események voltak, valamint daganatos és egyéb fő halálokok. Az összes halálozás számát tekintve nem volt szignifikáns különbség a vitaminkiegészítést és placebo-t szedő csoport között [1446 (14,1%) és 1389 (13,5%) fő]. Ugyancsak nem volt eltérés a két csoport között a vascularis és nem vascularis megbetegedésekből származó halálozások számában sem. A vizsgálatban részt vevő egyének között nem volt szignifikáns különbség a nem halálos myocardialis infarctusban és a coronariás szívbetegségben [1063 (10,4%) és 1047 (10,2%) fő], a halálos és nem halálos stroke-ban [511 (5,0%) és 518 (5,0%) fő], valamint a coronariás és nem coronariás revascularisatióban [1058 (10,3%) és 1086 (10,6%) fő] elhunytak számában.

Az antioxidáns kezelésnek nem volt szignifikáns hatása a daganatos megbetegedések gyakoriságára, sem az egyéb, nem keringési zavarokból eredő megbetegedések kialakulására. Az ötéves követéses placebo-kontrollált vizsgálatból kitűnik, hogy az antioxidáns vitaminok ilyen kombinációban történő szedése biztonságos. Ugyanakkor, annak ellenére, hogy a vitaminkiegészítés hatására az egyének plazmavitamin-koncentrációja jelentősen emelkedett, az ötéves követési időszak alatt nem volt szignifikáns hatása sem a vascularis, sem a daganatos, sem egyéb más okból bekövetkező mortalitásra.

Kontraszti Mariann dr.

Naponta alkalmazott E-vitamin és multivitamin-ásványi kiegészítők hatása az idősek akut légúti fertőzésére. Randomizált kontrollált vizsgálat. Graat, J. M. és mtsai (különlenyomat: Schouten, E. G. Division of Human Nutrition and Epidemiology, Wageningen University, PO Box 8129, 6700 EV Wageningen, the Netherlands, Hollandia): *JAMA*, 2002, 288, 715-721.

Az életkorral összefüggő immunválasz-csökkenés növelheti a fertőző betegségek és ezek szövődmenyeinek kockázatát. A táplálékkiegészítők hatását intézetben, illetve otthon élő

idősek esetében is tanulmányozták, és általában jó eredményt észleltek. Nem vizsgálták azonban a fiziológiás adagban alkalmazott multivitamin-ásványi kiegészítőket, továbbá 200 mg E-vitamin hatását az idősek légzőszervi betegségeinek előfordulási gyakoriságára.

A szerzők e szerek hosszú távú hatását tanulmányozták randomizált, placebokontrollált, kettős vak vizsgálatban, nem intenzívben élő idős emberek esetében. A 15 hónapos vizsgálatban 652, 60 évesnél idősebb személyt kezeltek. A vizsgálat elején szérumvitamin- és ásványi anyag meghatározás történt, a résztvevők évente influenza elleni védőoltásban részesültek, és maguk jelentették az akut légzőszervi fertőzést, valamint annak súlyosságát. A vizsgálatot koordináló nővér telefonon és személyes látogatással kontrollálta a résztvevők compliance-át. Az akut légzőszervi fertőzés etiológiájának felderí-

tésére véletlenszerűen kiválasztott 97 heveny betegségben szenvedőtől vettek az akut fázisban és a lábadozás idején vért és torokváladékot. A savópárokat a 9 leggyakoribb légzőszervi patogén irányában vizsgálták. Négy kezelési csoportot képeztek: multivitamin-ásványi anyagok, E-vitamin, multivitamin-ásványi anyagok + E-vitamin, placebo. A kezelés megkezdése előtt a résztvevők 6%-ában volt a C-vitamin, és 1,3%-ában az alfa-tokoferol szérumkoncentrációja az optimálisnál alacsonyabb.

A kezelés átlagosan 441 napja alatt a résztvevők 68%-ának (443 fő) volt összesen 1024 légzőszervi fertőzése. Az akut légzőszervi infekciók incidenciája és súlyossága a 4 csoportban nem különbözött lényegesen. Az E-vitamint is tartalmazó kezelési csoportokban a fertőzés valamivel súlyosabb volt (több tünet, lassúbb felépülés), de a különbség nem szignifikáns. Nem észleltek eltérést a mikrobiológiai

modszerekkel verifikált fertőzések arányában sem. A kezelték 94%-ában a compliance jó volt.

A táplálékkiegészítők akut légzőszervi fertőzést megelőző szerepének értékelése az irodalomban nem egyértelmű, bár a vizsgálok többsége jó hatásúnak tartja. A szerzők úgy vélik, hogy azért nem észlelték a táplálékkiegészítők preventív hatását, mivel a résztvevők többsége már kezdetben jól táplált volt.

Érdeemesnek látszana tehát a táplálékkiegészítők akut légzőszervi fertőzéseket megelőző hatását alultáplált populációban is vizsgálni. Amennyiben a további vizsgálatok azt bizonyítanák, hogy az E-vitamin az alultáplált idős emberek akut légzőszervi fertőzésének súlyosságát is fokozza, akkor az E-vitamin kiegészítőként való alkalmazásával óvatosságnak kell lenni.

Károlyi Alice dr.

„Az igazság kegyetlen, de megszerethető, s szabaddá teszi azokat, akik szeretik.”

Santayana

HÍREK

Meghívó

Az **Experimentális és Klinikai Kutatások Nemzetközi Orvosi Egyesülete és a Sümegi Kórház 2003. augusztus 29–31.** rendezti meg Sümegen a **IV. Sümegi Orvosi Napokat** családorvosok, kórházi és klinikai szakorvosok számára.

A konferencián ismert szakemberek tartanak előadást a kardiológia, gasztroenterológia, hepatológia és a pszichiátria, továbbá az orvos és jog területére tartozó, a gyakorlat számára fontos kérdésekről.

Van lehetőség e témakörökben szabad előadások megtartására is, 10 perces időtartammal.

Tudományos célú érdeklődés:

Prof. Dr. Fehér János, Semmelweis Egyetem, ÁOK II. Belklinika (1088 Budapest, Szentkirályi u. 46., Tel./fax: (06-1) 317-4548, e-mail: feher@bel2.sote.hu).

Jelentkezés és szállásfoglalás:
Schafer Mária Intermedikons Kft.,
1458 Budapest 97. Pf. 32.
Tel./fax: (06-1) 215-8039
Mobil: (06-30) 9846-954

Előadások bejelentésének határideje:
2003. május 31.

Az előadás bejelentéséhez kérjük megküldeni az előadás 10–15 soros összefoglalóját (kinyomtatva és floppy lemezen) is.

Meghívó

Paul Völgyesi: Élőbiológia (A funkció előzi meg a szerkezetet és nem fordítva) című 2 napos előadása: világos, logikus, egyszerű diagnózis- és kezelésmegállapítás a kínai s egyéb holisztikus medicinákban.

(Akkreditált továbbképzés)

Időpont:

2003. május 17–18. (10⁰⁰–17⁰⁰)

Helyszín: Radnóti Gimnázium Budapest XIV., Cházár András u. 10. Bővebb felvilágosítás: Völgyesi Beáta tel: (06-30) 355-6821

www.szakember.hu/elobiologia

Felhívás

Az **MST Budapesti és Pest Megyei Szakcsoportja** az évi tudományos rendezvényét „*Ahogy én csinálom*” című videofesztivál formájában 2003. szeptember

26-án rendezti az Uzsoki utcai Kórház új Sebészeti Épületében (fsz. C. épület új előadóterem). A korábbi gyakorlatnak megfelelően 7–8 perces videofilmeket lehet bejelenteni.

A videofesztivál mottója:

„*Non vi, sed arte*”; a cél az új módszerek, megoldások, műtétek bemutatása, láttatása, megvitatása.

Másodszor kerül átadásra a kiváló manualitású sebész professzor emlékére alapított „*Marton Tibor díj*”.

A bejelentési határidő:

2003. augusztus 31.

Bejelentendő: az előadás címe, szerzők, munkahely

Bejelentés módja:

e-mail: Ferenc.Jakab@ella.hu

Tel./fax: 220-9950

Posta: 1145 Budapest, Uzsoki u. 29.

Prof. Dr. Jakab Ferenc

Magyar Sebész Társaság Budapesti és Pest Megyei Szakcsoport elnöke

Az Orvosi Hetilap 2003, 144, 688. oldalán megjelent OH-QUIZ-re (CXXXIII. sorozat) 1 helyes megfejtés érkezett, beküldője dr. Tóth Harsányi István (Madaras).

Szívből gratulálunk.

Nyereményét – a Medicina Könyvkiadó 5000 Ft értékű könyvutalványát – a kiadó postán küldi el.

GRANOCYTE®

lenograstim rHuG-CSF

A GLIKOLIZÁLT G-CSF

Hatékony...

GRANOCYTE® 34 alkalmazásakor szignifikánsan több CD34⁺ sejt mobilizálható, mint a nem glikolizált G-CSF használata esetén ^(1, 2, 3)

Kényelmes...

1,8 m² testfelszínig a napi javasolt adag 1 ampulla GRANOCYTE® 34

Stabil...

A GRANOCYTE® 34 nem igényel hűtőtárolást ⁽⁴⁾



IRODALOM:


1. HÖGLUND ET AL. MOBILIZATION OF CD 34⁺ CELLS BY GLYCOSILATED G-CSF IN HEALTHY VOLUNTEERS A COMPARATIVE STUDY. EUR J HEMATOLOGY, VOL 59, 1997 : 177-83
2. HÖGLUND, M: GLYCOSILATED RHU-G-CSF IS MORE POTENT THAN NON-GLYCOSILATED RHUG-CSF IN MOBILISATION OF PERIPHERAL BLOOD PROGENITOR CELLS (PBPC) IN HEALTHY VOLUNTEERS. BLOOD 1995, 86 (SUPPL. 1) ABSTR. 1842: PAGE 464A.
3. HÖGLUND, M: GLYCOSILATED AND NON-GLYCOSILATED RECOMBINANT HUMAN GRANULOCYTA COLONY STIMULATING FACTOR (RHG-GCSF) -WHAT IS THE DIFFERENCE? MED. ONCOL. (1998) 15, 229-233
4. NISSEN, C.: GLYCOSILATION OF RECOMBINANT HUMAN GRANULOCYTE COLONY STIMULATING FACTOR: IMPLICATIONS FOR STABILITY AND POTENCY EUR. JOURNAL OF CANCER, 30A, SUPPL. 3, PP S12-S14, 1994


Új terápiás javallatok!

 **Aflamin**[®]
aceclofenac 100 mg

Derekas előnyt szerezhetsz Aflaminnal!

Már különböző fájdalmas állapotokban is!
DERÉKFÁJÁS, fogfájás, primer dysmenorrhoea.

 **RICHTER GEDEON RT.**

 **Almirall Prodesfarma**

1103 Budapest, Gyömrői út 19-21. Orvoslátogató Hálózat: 431-4010 Orvostudományi Főosztály: 431-5780

További részletes információt az alkalmazási előírat tartalmaz!

ORVOSI HETILAP

A l a p í t v a 1 8 5 7 - b e n

144. évfolyam, 20. szám

2003. május 18.

560 Ft

Diaistolés szívelégtelenség 965

EREDETI KÖZLEMÉNYEK

Vinpocetin hatása krónikus agyérbetegségben szenvedők
hemoreológiai viszonyaira 973

A transcervicalis septotomia eredményessége infertilitásban 979

RITKA KÓRKÉPEK

Faggyúmirigy eredetű multiplex daganat coloncarcinomával –
Muir-Torre-szindróma 985

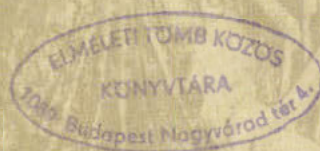
HORUS

Balassa János méltatása 2002-ben 991

A Budapesti Orvos-szövetség 1902-es Mű-kiállítása 994

FOLYÓIRATREFERÁTUMOK 997

HÍREK 1007



A MARKUSOVSZKY LAJOS ALAPÍTVÁNY
TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

ORVOSI HETILAP

144. évfolyam 20. szám – 2003. május 18.



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 Könyvműhely
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 18000,- Ft, fél évre 10000,- 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 20. szám – 2003. május 18.

A MARKUSOVSZKY LAJOS ALAPÍTVÁNY
TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

HUNGARIAN MEDICAL JOURNAL

May 18., 2003. Volume 144. No. 20.

OFFICIAL JOURNAL OF
MARKUSOVSZKY LAJOS' FOUNDATION

Diastolés szívelégtelenség
Nádházi Zoltán dr. 965

EREDETI KÖZLEMÉNYEK

Vinpocetin hatása krónikus agyérbetegségben
szenvedők hemoreológiai viszonyaira
Szapáry László dr., Horváth Beáta dr.,
Alexy Tamás dr., Márton Zsolt dr., Késmárky Gábor dr.,
Szóts Mónika dr., Nagy Ferenc dr., Czopf József dr.,
Tóth Kálmán dr. 973

A transcervicalis septotomia eredményessége
infertilitásban
Birinyi László dr., Gyenes Orsolya drd.,
Major Tamás dr., Borsos Antal dr., Bacskó György dr. 979

RITKA KÖRKÉPEK

Faggyúmirigy eredetű multiplex daganat
coloncarcinomával – Muir-Torre-szindróma
Vajda Adrienne dr., Scharrer Krisztina dr.,
Baló-Banga J. Mátyás dr. 985

HORUS

Balassa János méltatása 2002-ben
Balogh Ádám dr. 991

A Budapesti Orvos-szövetség 1902-es Mű-kiállítása
Gömör Béla dr. 994

FOLYÓIRATREFERÁTUMOK 997

GYÓGYSZERHÍRADÓ 1006

HÍREK 1007

PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK 1008

Diastolic heart failure
Nádházi, Z. 965

ORIGINAL ARTICLES

Effect of vinpocetine on the hemorheological
parameters of chronic cerebrovascular patients
Szapáry, L., Horváth, B., Alexy, T., Márton, Zs.,
Késmárky, G., Szóts, M., Nagy, F., Czopf, J., Tóth, K. 973

The successfulness of transcervical septotomy
in infertility
Birinyi, L., Gyenes, O., Major, T., Borsos, A.,
Bacskó, Gy. 979

RARITIES

Multiplex sebaceous skin tumour with
colonic-carcinoma Muir-Torre syndrome
Vajda, A., Scharrer, K., Baló-Banga, J. M. 985

HORUS

Memories for János Balassa in 2002
Balogh, Á. 991

Art exhibition in 1902 of Medical Federation
in capital city Budapest
Gömör, B. 994

FROM THE LITERATURE 997

DRUG NEWS 1006

NEWS 1007

VÉDETT ÚT

A JÁRULÉKOS VESZÉLYEK ELKERÜLÉSÉVEL



130/80

Több, mint vérnyomáscsökkentő

ACCUPRO 5, 10, 20 mg filmtabletta

Hatóanyag: 5 mg, 10 mg, ill. 20 mg quinaprilium. **Javallatok:** Essentialis hypertonia. Szívelégtelenség kezelésének kiegészítésére. **Farmakodinámiás tulajdonságokból:** Klinikailag bizonyított, hogy a quinapril csökkenti az acetilkolin által indukált érszűkületet, ami az endotheliális funkció javulásának jele. Az endotheliális diszfunkciót a koronária artéria betegségben jelentős patofiziológiai mechanizmusként tartjuk számon. **Ellenjavallatok:** túlérzékenység, az anamnézisben szereplő angioneurotikus oedema, artéria renalis sztenózis, vesetranszplantáció utáni állapot, hemodinamikailag jelentős aorta vagy mitralis billentyű szűkület, hipertrófiás kardiomiopátia, primer hiperaldoszteronizmus, 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 kívánatosnál nagyobb mértékű vérnyomáscsökkenés, szédülés, gyengeségérzés, látászavar, a vesefunkció romlása, száraz ingerköhögés, bronchitis, angioneurotikus oedema, felső hasipanaszok, emésztési zavarok, allergiás bőrjelenségek, exantheme, 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, prokainamiddal, 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®

ÚTMUTATÓ AZ ORVOSI HETILAP SZERZŐI SZÁMÁRA

A folyóirat célja. Az Orvosi Hetilap összefoglaló közleményeket, eredeti tudományos munkákat és rövid kísérletes tanulmányokat, esetismertetőket közöl 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, könyvismertetőket, valamint egyéb, az orvostudománnyal kapcsolatos aktuális írásokat.

A kéziratok elbírálásának és elfogadásának joga a szerkesztőséget illeti. Az útmutató 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. címdoldalt; 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 címdalától kezdve folyamatosan kell megadni. Az egyes felsorolt tételeket külön lapon kell kezdeni.

1. A címdalton 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 rövidítésekéről 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 kérdésfelvetést. 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 kéziratához csatolni kell az illetékes etikai bizottság állásfoglalását és ezt a módszertani részen fel kell tüntetni.

Állatkísérletek esetén a Magyar Tudományos Akadémia – Egészségügyi Tudományos 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 törtként való megadását és a százalékos-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 tétel számának 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 útmutatásnak.

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.

Diastolés szívelégtelenség

Nádházi Zoltán dr.

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

A szív pumpafunkciójának zavara esetén hosszabb-rövidebb tünetmentes periódus után kibontakozik a decompensatio cardiaca klinikai képe. Ennek patofiziológiai alapját a kóros systolés és/vagy diastolés funkció képezi. Érdekes módon a figyelem előterében elsősorban a systolés szívelégtelenség áll. Jóval kevesebbet foglalkozunk a diastolés funkciózavarokkal. Pedig a mindennapi klinikai gyakorlatban gyakran találkozhatunk ezzel a két, egymástól jelentős mértékben különböző patofiziológiai eseménnyel. Az akut bal szívfél elégtelenség jelentkezhethet cardiogen shock, illetve tüdőödéma képében. E két, tünettanában, terápiájában, prognózisában stb. markánsan különböző klinikai tünetegyüttes között a leglényegesebb eltérés, hogy az előbbi dominálónan systolés, az utóbbi elsősorban diastolés diszfunkció talaján alakul ki. A diastolés funkciózavar jelentőségét kiemeli az a tény is, hogy kialakításában a legelterjedtebb betegségek alapvető szerepet játszanak (hypertonia, diabetes mellitus, ischaemiás szívbetegség, myocardialis infarctus, tartós bal kamra terheléshez vezető folyamatok stb.). Éppen ezért nagyon fontos, hogy hajlamosító tényezők fennállása esetén gondoljunk rá, és tisztában legyünk a diagnosztikus és terápiás lehetőségekkel.

Kulcsszavak: diastolés szívelégtelenség, élettan, kórélettan, diagnózis, terápia

Diastolic heart failure. The rhythmic contraction and relaxation of the heart supply the body with the appropriate amount of blood. If the pump function deteriorates, heart failure occurs. After a symptom-free period of varying length, the clinical case of decompensatio cardiaca develops. The pathophysiological basis of the disease is abnormal systolic and/or diastolic function. The pathophysiology and therapy of systolic heart failure is well-known, however, the consequence of impaired diastolic function has not been fully revealed. Both cardiogenic shock and pulmonary edema can be caused by acute left heart failure. The main difference between the two disorders is that while cardiogenic shock is caused by systolic dysfunction, pulmonary edema is the consequence of impaired diastolic function. The importance of diastolic dysfunction is highlighted by the fact that the disorder can be caused by the most frequent diseases (hypertension, diabetes mellitus, coronary heart disease, myocardial infarction). Consequently, in case of risk factors, it is very important to consider the possibility of diastolic dysfunction and be aware of the diagnostic and therapeutic options.

Key words: diastolic heart failure, physiology, pathophysiology, diagnosis, therapy

A szívelégtelenség a leggyakrabban előforduló klinikai tünetegyüttesek közé tartozik. Sok vonatkozásban ismert patofiziológiája, tünettana és kórlefolyása. Számos nagy tanulmány eredményeinek ismeretében ma már olyan terápiás ajánlásokkal is rendelkezünk, amelyek segítségével a betegek állapotán érdemben tudunk javítani. Meglepő módon azonban a szívelégtelenséggel kapcsolatos ismereteink jelentős része a systolés diszfunkcióval jellemezhető kórfolyamatokra korlátozódik. A diastolés diszfunkció lehetőségével alig-alig számolunk. Pedig a vizsgálatok azt bizonyítják, hogy a congestiv szívelégtelenségben szenvedő betegek $1/3$ -ánál döntő mértékben a szív diastolés funkciója károsodott. A betegek további $1/3$ -ánál systolés és diastolés diszfunkció együtt áll fenn, s csak a maradék $1/3$ -nál meghatározó a systolés funkciózavar (2). (Meg kell azonban azt is jegyezni, hogy a diastolés szívelégtelenség incidenciáját illetően még a szakirodalomban is erősen megoszló vélemények olvashatók.) Az életkor előrehaladtával egyre inkább a diastolés elégtelenség kerül előtérbe. Időskorban nem ritka a megőrzött systolés funkció melletti decompensatio cardiaca.

Sőt, a kontraktilitás még fokozott is lehet! Az egészséges populációhoz viszonyítva a diastolés szívelégtelenségben szenvedők mortalitási rátája négyszeres, systolés szívelégtelenség kapcsán nyolcszoros (10).

A systolés és diastolés szívelégtelenség több vonatkozásban is jelentősen eltér egymástól. Különbözik patofiziológiájuk, prognózisuk és némiképpen kezelésük.

A diastole élettana és kórélettana

A diastole folyamatát myocardialis, illetve extramyocardialis tényezők befolyásolják. Ilyen tekintetben meghatározó a szívizomsejtek fiziológiás vagy kóros működése, az extracelluláris mátrix összetétele, szerkezete, illetve a myocardiumra ható számos lokális és szisztémás inger (neurohumorális, autokrin és parakrin hatások, biokémiai folyamatok stb.).

A kamrák diastolés funkcióját az aktív elernyedés (relaxáció) és a passzív tágulékenység határozza meg. A relaxáció a kontrakció befejezése után azonnal elkezdődik, és a koradiastolés gyors telődés végéig tart. Értelemszerűen magában foglalja a diasto-

A szerkesztőség felkérésére írt tanulmány.

le isovolumetriás relaxációjának nevezett szakaszát is. Ezt az eseményt annak gyorsasága és mértéke jellemzi. Ilyenkor a szívizomsejtekből Ca^{2+} -kiáramlás, illetve a sarcoplasmaticus reticulum intenzív Ca^{2+} -felvétele figyelhető meg. Ebben a folyamatban a SERCA 2-nek (sarcoendoplasmaticus retikulum Ca^{2+} -ATPáz), illetve a sarcolemmalis Ca^{2+} -pumpának meghatározó szerepe van. A Ca^{2+} -ionok áramlása koncentrációgradienssel szemben történik, ami értelemszerűen energia felhasználását igényli. Ennek megfelelően minden, a nagyenergiájú foszfátok mennyiségét csökkentő állapot (pl. ischaemia), rontja a relaxációt (2).

A β -receptorok ingerlése az intracellularis cAMP-szint növekedéséhez vezet, ami a cAMP-dependens proteinkinázok aktivitásának fokozása révén foszforilálja a foszfolambánt. Ez pedig a sarcoplasmaticus reticulum Ca^{2+} -felvételét segíti elő. Ily módon tehát a szívizomsejtek elernyedése javul (2).

Amennyiben a diastolának ez az aktív szakasza károsodik, *relaxációs zavarról* beszélünk. Ilyenkor a háttérben a sarcolemmalis Ca-csatornák károsodása, csökkent sarcolemmalis Ca^{2+} -ATPáz aktivitás, illetve bizonyos fehérje (foszfolambán, kalmodulin, kalsekvesztrin) foszforilációs folyamatok zavara állhat. Károsodhat az energiaigényes aktin és miozin szétválás, a troponin C- Ca^{2+} -disszociáció, továbbá patológias mértékben emelkedhet az intracellularis ADP-vagy foszfátkoncentráció, esetleg kedvezőtlen irányban változhat az ADP/ATP arány. Következésképpen zavart szenved a diastole folyamata. A cardiomyocyták mikroszkópos szerkezetét (mikrotubulusok, filamentumok, endo-sarcomericus proteinek) megváltoztató folyamatok is diastolés diszfunkcióhoz vezetnek (12).

Élettani körülmények között a myocardium elernyedése gyors és homogén. Amennyiben a relaxáció folyamata ilyen tekintetben válik patológiássá, az ún. diastolés asznergia, illetve aszinkronia jelenségével találkozhatunk (2).

A diastole második szakaszának jellemzőit a kamrák passzív, elasztikus tágulása határozza meg. Ez is károsodhat, elsősorban a kamrafal szerkezetében bekövetkezett kóros átalakulások miatt. Ilyenkor compliance zavarról beszélünk.

Ezzel összefüggésben néhány olyan fogalom meghatározása, amelyeket a diastolés funkciózavarral kapcsolatban gyakran olvashatunk:

Compliance: Jellemzője az egységnyi nyomásváltozás által kiváltott kamrai térfogatváltozás.

Elasticitás: A szívizomsejt hosszúságában egységnyi erőhatásra bekövetkező változás.

Merevség (stiffness): A compliance fordítottja.

Az extracellularis mátrix fibrillaris proteinekből (I-es és III-as típusú kollagén, elasztin), proteoglikánokból és basalmembrán-fehérjékből (IV-es típusú kollagén, laminin, fibronectin) áll. Kimutatott, hogy amennyiben a fibrillaris kollagének összmennyisége, szerkezete, eloszlása, egymáshoz kapcsolódása stb. a fiziológiástól eltér, a diastolés funkció súlyosan károsodik (12). Ezért van nagy jelentősége a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer tartós és túlzott akti-

vitásának, mert az fokozott fibrillaris kollagén szintézishez vezet.

Miután a kamrafal megfelelő tágulékonysága az aktív relaxáció periódusában is alapfeltétel, érthető, hogy a compliance-zavar a diastole korai szakaszát is, tehát az egész diastolét kedvezőtlenül befolyásolja (11).

Fiziológiás körülmények között a kamrai telődésre további – jelentéktelennek egyáltalán nem nevezhető – tényezők is hatással vannak. Így például a pulmonalis vénákban, illetve a bal pitvarban uralkodó nyomás, a bal pitvari kontraktilitás, az atrioventricularis billentyűk működése, a kamrák közötti interakció, a pericardium, a pericardialis tér nagysága, illetve az intrathoracalis nyomás. Mindezek a cardialis és extracardialis tényezők elsősorban a késődiastolés telődésre vannak hatással (1. táblázat).

1. táblázat: A diastole folyamatát meghatározó tényezők

Myocardialis relaxáció, amelyet befolyásol a

- cytosol Ca^{2+} -koncentrációja
- sarcolemma és a sarcoplasmaticus reticulum Ca^{2+} -transzportfunkciója
- fehérje foszforilációs folyamatok
- Ca^{2+} -troponin C kapcsolat
- troponin-I foszforiláció
- myofilamentumok Ca^{2+} -szenzitivitása
- cytosolicus ADP/ATP arány
- lokális ADP, illetve foszfátkoncentráció
- cardiomyocyták microtubularis, illetve filamentaris rendszere
- endosarcomericus struktúra

Kamrák passzív tágulékonysága, amelyet befolyásol a

- fibrillaris kollagén szerkezete, mennyisége stb.
- proteoglikánok mennyisége, összetétele stb.
- basalmembrán-proteinek minősége
- fokozott fehérjelerakódás (pl. amyloidosis esetén)

Neurohumorális tényezők

- renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer
- szimpatikus idegrendszer
- endotelinek
- nitrogén-oxid
- natriuretikus peptidek

Kamrákra ható elő- és utóterhelés

- Kamrák közötti interakció
- Pericardium szerkezete
- Pericardialis tér nagysága
- Intrathoracalis nyomás

Relaxációs zavar esetén, ami kedvezőtlenül elsősorban a koradiastolés telődést befolyásolja, felértékelődik a sinuscsomó, illetve a pitvari kontrakció jelentősége. Pitvarfibrilláció fellépése esetén ugyanis a pitvari kontrakció akut kiesése miatt a pulzustérfoogat hirtelen és jelentős mértékben csökkenhet. Ennek adott esetben diagnosztikus értéke is lehet. Amikor ugyanis kompenzált keringés mellett supra-ventricularis tachycardia vagy pitvarfibrilláció lép fel és ez keringési elégtelenség kialakulásához vezet, minden esetben számolni kell a diastolés diszfunkció lehetőségével. Normális kamrai tevékenység mellett ugyanis a pitvari funkció kiesése nem dekompenzálja a keringést (9).

Meg kell különböztetnünk diastolés diszfunkciót és diastolés szívelégtelenséget. Diastolés diszfunkcióról akkor beszélhetünk, ha a szív aktív és passzív elernyedésének folyamata lassú, elnyújtott, elégtelen. A diastolés szívelégtelenség pedig a diastolés diszfunkció talaján kialakult klinikai tünetegyüttes (11).

A bal kamra aktív és passzív tágulékonyasága jelentős mértékben meghatározza a végdiastolés térfogat nagyságát. Diastolés funkciózavar esetén ugyanis csökken a pitvar-kamrai nyomásgradiens, és ennek megfelelően a kamratelődés. A bal kamra me-revsége végső soron azt eredményezi, hogy a végdiastolés térfogat normális töltőnyomás mellett is a fiziológiásnál alacsonyabb lesz. Ennek következtében csökkeni fog a perctérfogat. Ez pedig gyakran – a perctérfogat fenntartása érdekében – a bal pitvari töltőnyomás, illetve a pulmonalis vénás nyomás kompenzatorikus emelkedését váltja ki. Diastolés

funkciózavar esetén csekély perctérfogat-növekedés is jelentős nyomásemelkedéssel jár. Ez pedig kisvér-köri pangás kialakulásához vezethet (7).

A diastolés funkciózavar kialakulhat akutan, és lehet krónikus kórfolyamat következménye. Amennyiben a diastole folyamatát károsító tényező reverzibilis, a funkciózavar is lehet átmeneti. Ezt láthatjuk például akut myocardialis ischaemia esetén. Természetesen sokkal gyakoribb a krónikus forma, amivel hypertonia, bármilyen eredetű bal kamra hypertrophia, idős kor, infiltratív folyamatok (pl. amyloidosis) stb. kapcsán találkozhatunk.

A kamrák diastolés funkcióinak jellemzésére a nyomás-térfogat görbék a legalkalmasabbak (2).

A leggyakoribb eltérések:

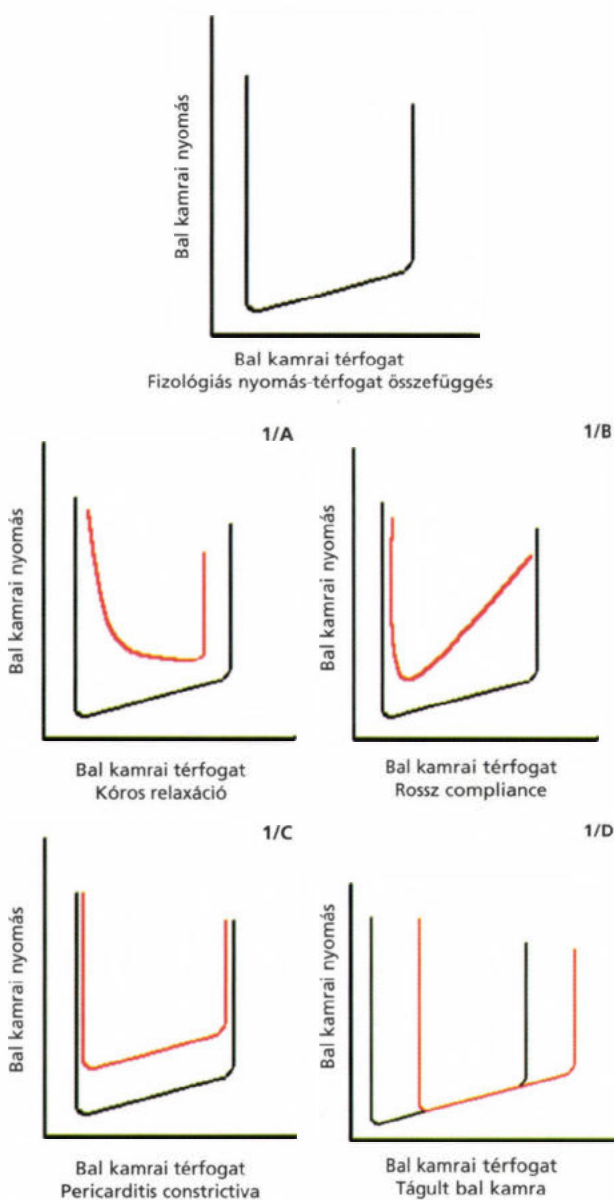
1. Relaxációs zavar esetén a diastole első felében kóros a bal kamra telődése. Adott térfogatértékhez nagyobb töltőnyomás szükséges (1. ábra A).

2. A kamrák izomtömegének vagy a kamrafal vastagságának bármilyen eredetű növekedésekor a passzív tágulékonyaság károsodik. Következésképpen azonos térfogatváltozáshoz nagyobb intraventricularis nyomás szükséges. Infiltratív jellegű myocardialis folyamatok (pl. amyloidosis), endomyocardialis fibrosis, myocardialis ischaemia által kiváltott változások stb. okozhatnak ilyen jellegű eltéréseket. Ilyen esetekben a relaxáció akár zavartalan is lehet (1. ábra B).

3. Pericardialis összenövés vagy jelentősebb mennyiségű pericardialis folyadék a kamrák disztenziibilitásának zavarához vezet. Ezt a változást egy felfelé eltolott nyomás-térfogat görbe jellemzi. Bár a relaxáció és a passzív tágulékonyaság szabályos, a külső kompresszió miatt egységnyi térfogatváltozás magasabb nyomásértékek mellett következik be (1. ábra C).

4. Amennyiben a kamrai töltőnyomás emelkedik és a kamrák diastolés működése kifogástalan, a nyomás-térfogat görbe jobbra tolódik. Ilyen helyzet állhat elő például akut mitralis vagy tricuspidalis billentyű elégtelenség kialakulásakor, myocarditis által kiváltott akut szívelégtelenség kapcsán stb. (1. ábra D).

Diastolés diszfunkcióhoz, illetve szívelégtelenséghez vezető folyamatok



1. ábra: A kamrák diastolés funkcióit jellemző nyomás-térfogat görbék

A bal kamrai diastolés funkció az életkor előrehaladtával romlik, miközben a kontraktilitás változatlanul jó maradhat. Ebben a folyamatban a kóros relaxációnak illetve a károsodott passzív tágulékonyaságnak egyaránt szerepe van. A kórkép teljes kibontakozásához olyan betegségek is hozzájárulhatnak, mint pl. a hypertonia, diabetes mellitus, ischaemia stb., amelyek időskorban gyakran megfigyelhetők, s amelyek szintén rontják az aktív és passzív dilatációt. Noninvazív vizsgálatok szerint a legtöbb hypertoniás és bal kamra hypertrophiás beteg diastolés funkciója károsodott. Különösen a nem megfelelően ellenőrzött és kezelt hypertoniás betegek körében gyakori. Azoknál az idős nőknél, akik hypertoniás-

ban és diabetes mellitusban egyaránt szenvednek, a diastolés funkciózavar szinte mindig kimutatható. Ilyen esetekben a bal kamra a szívre háruló akut megterheléseknek (komolyabb fizikai vagy pszichés aktivitás, bármely okból bekövetkező frekvencia-növekedés, növekvő elő- vagy utóterhelés stb.) nem tud eleget tenni. A túgulekonyság zavara miatt ugyanis a végdiastolés térfogat nem képes oly mértékben nőni, hogy az a fokozott perctérfogatigényt kielégítse. Ugyanakkor ezzel párhuzamosan emelkedik a bal pitvari, illetve vena pulmonalis nyomás, ami tüdőödéma kialakulásához vezethet (2, 5, 7).

A myocardialis infarctus a szív diastolés funkcióit illetően nagyon összetett változásokat okoz. Az akut myocardialis ischaemia lassítja a relaxációt és fokozza a szívizom merevségét (2).

Azokat a kórfolyamatokat, amelyek a diastolés diszfunkció, illetve szívelégtelenség kialakulását elősegítik a 2. táblázat foglalja össze.

2. táblázat: A diastolés szívelégtelenséghez vezető kórfolyamatok

Akut és krónikus ischaemia
Bármilyen eredetű bal kamra hypertrophia, amelyet okozhat:

- hypertonia
- hypertrophiás cardiomyopathia
- aortastenosis stb.

Restrictiv cardiomyopathia

Myocardialis fibrosis

Myocardialis infarctus

Diabetes mellitus

Infiltratív folyamatok (pl. amyloidosis)

Megnövekedett utóterhelés

Myo-, illetve pericardialis constrictio

Előrehaladott életkor

A diastolés szívelégtelenség tünettana

A diastolés szívelégtelenség által okozott tünetek, illetve panaszok nagymértékben hasonlítanak a systolés diszfunkció esetén megfigyelhető klinikai képre. Mindenekelőtt a következők emelhetők ki: köhögés-köhécselés, (effort)dyspnoe, orthopnoe, paroxysmalis nocturnalis dyspnoe, pulmonalis pangás, csökkent terhelhetőség, fáradékonyság. Miután a kamrai telődés akadályozott, csökken a pulzustérfogat, következésképpen megjelennek az alacsony perctérfogat által okozott panaszok, illetve tünetek. Gyakran előfordul, hogy a károsodott diastolés funkció mellé emelkedett bal pitvari illetve vv. pulmonales nyomás társul. Ilyenkor a perctérfogat normális maradhat, azonban a magasabb kisvérköri nyomás miatt pulmonalis pangás, s ennek következtében dyspnoe jelentkezik (2, 5).

A betegek terhelhetősége csökken, aminek többféle oka is lehet. Egyrészt a bal kamra túgulekonyságának csökkenése miatt a végdiastolés térfogat nem tud az igényeknek megfelelően nőni, s ennek követ-

keztében nem emelkedhet kielégítő mértékben a perctérfogat. Másrészt a relaxáció zavara a szívfrekvencia kisebb-nagyobb mérvű emelkedéséhez vezet, ami pedig a diastolés idő lerövidülése miatt tovább rontja a helyzetet (12).

A 3. táblázat a systolés és a diastolés szívelégtelenség néhány jellemzőjét hasonlítja össze.

3. táblázat: A diastolés és systolés szívelégtelenség jellemzői

Diastolés szívelégtelenség

Az életkor előrehaladtával gyakorisága fokozódik
Nőknél és színes bőrűeknél gyakrabban fordul elő
Gyakori a szisztémás hypertonia
Esetleg S4 galoppfang hallható
Echokardiográfiás eltérések mutathatók ki
A bal kamra ürege megkisebbedett
Koncentrikus kamrahypertrophia figyelhető meg
Az ejekciós frakció normális vagy emelkedett
Kezelése még kevésbé megoldott

Systolés szívelégtelenség jellemzői

Minden életkorban megfigyelhető
Férfiak körében gyakoribb
A vérnyomás normális vagy alacsony
Esetleg S3 galoppfang hallható
Az echokardiogram gyakran systolés, ill. diastolés funkció-károsodást jelez
Megnagyobbodott, dilatált szívüregek láthatók
Gyakori az excentrikus hypertrophia
Az ejekciós frakció alacsony
A terápiás ajánlások jól kidolgozottak

A diastolés szívelégtelenség diagnosztikája

A nemzetközileg is elfogadott ajánlások szerint a diastolés szívelégtelenség diagnózisának kimondásához az alábbi feltételek egyidejű teljesülése szükséges. 1. A szívelégtelenség klinikai képe. 2. Fiziológias vagy csak minimálisan károsodott bal kamrai systolés funkció. [Az Európában elfogadott feltételrendszer szerint a bal kamrai EF $\geq 45\%$. Ez azonban csak akkor érvényes, ha nem áll fenn mitralis elégtelenség (4). Emellett azt is meg kell jegyezni, hogy a systolés funkciót jelző paraméterek mérésének időzítése is nagyon fontos. Diastolés szívelégtelenségről biztonsággal ugyanis csak akkor beszélhetünk, ha az akut decompensációs tünetek jelentkezését követő 72 órán belül jó systolés bal kamrai tevékenységet tudunk igazolni (9)]. 3. Kimutatott bal kamrai relaxációs és/vagy compliance-zavar, illetve emelkedett töltőnyomás (6, 11).

A feltételek teljesülésének megállapítása nem mindig könnyű feladat. A szívelégtelenség tüneteit például egyéb kórfolyamatoknál is megtalálhatjuk (nem cardialis eredetű pulmonalis oedema, fizikai túlhajszoltság, obesitas stb.), s ez a keringési elégtelenség téves diagnózisának felállításához vezethet. Éppen ezért minden esetben törekedni kell a klinikai jegyek objektivizálására. (Például a pulmonalis

pangást célszerű mellkas röntgenfelvétellel is kimutatni.) Az is jól ismert, hogy a bal kamrai systolés funkció jellemzésére az ejekciós frakció csak fenn tartásokkal fogadható el. Ugyancsak gyakran komoly nehézségekbe ütközik a relaxációs, illetve compliance-zavar kimutatása. Ezért tehát a diastolés szívelégtelenség diagnózisának felállítása nem mindig könnyű (5).

A panaszok, illetve tünetek alapján többnyire nehéz megkülönböztetni a systolés és diastolés szívelégtelenséget, hiszen a két, eltérő kórfolyamatot jellemző klinikai kép sok vonatkozásban megegyező. A diastolés szívelégtelenség diagnózisának biztos felállításához ki kell zárni a hasonló tüneteket okozó egyéb betegségeket, illetve anomáliákat (pl. tüdőbetegségek, obesitas, edzetlenség stb.), valamint bizonyítani kell a jó systolés funkciót. Pontos diagnózist szívkatéterezés segítségével, a fiziológiás vagy csökkent végdiastolés térfogat mellett kimutatható emelkedett bal kamrai végdiastolés nyomás kimutatásával lehet felállítani (6, 9, 10).

A fizikális vizsgálat gyakran nem szolgáltat perdöntő adatokat. A III., illetve IV. szívhang megjelenésének diagnosztikus értéke csekély. Ugyanez mondható el az EKG alapján feltételezett bal kamra hypertrophiával illetve következményes diastolés funkciózavarral kapcsolatban is. A mellkas röntgenvizsgálat legfeljebb cardiomegaliát, illetve pulmonalis pangást igazolhat. Differenciáldiagnosztikai értéke ennek sem nagy. Az emelkedett szisztémás vérnyomás a feltételezett diastolés szívelégtelenségnek csak a valószínűségét erősíti (5).

A szív systolés és diastolés funkcióiról sokkal pontosabb képet nyerhetünk echokardiográfiával, radionuklid angiográfiával, illetve ventrikulográfiával valamint MRI-technikával. A radionuklid-ventrikulográfia alkalmas a systolés és a diastolés funkciók megítélésére. Míg azonban a systole ilymódon jól leképezhető, a diastolés diszfunkció vonatkozásában ez a módszer csak korlátozott értékű. A diastolés szívelégtelenség diagnózisának felállításához a legmegbízhatóbb eszköz a szívkatéterezés, amelynek elvégzését egyes szakértők a megbízható véleményalkotáshoz elengedhetetlennek tartják (11).

A mindennapi gyakorlatban a diastolés funkció megítélésére a legkönnyebben elérhető eszköz az echokardiográfia. Fontos azonban tudni, hogy ezzel a vizsgálatmódszerrel sem határozható meg olyan paraméter, amely nagy biztonsággal és megbízhatóan jellemezné a bal kamrai diastolés tevékenységet. Az alábbiakban ismertetett, echokardiográfiával mérhető paraméterek aktuális értékét ugyanis számos egyéb tényező (életkor, szívfrekvencia, kamrákra ható terhelés, systolés funkció stb.) befolyásolhatja (10).

Echokardiográfia segítségével jól meghatározhatók a vv. pulmonalesek áramlási viszonyai, a mitralis beáramlás jellemzői, az isovolumetriás relaxációs idő, továbbá a kamrák falvastagsága. A koncentrikus bal kamra hypertrophia – amennyiben nem társul hozzá falmozgászavar – diastolés szívelégtelenséget valószínűsít (10). Fontos paraméter a korai telődést jelző E-hullám, illetve a pitvari kontrakcióval összefüggésben megjelenő A-hullám, továbbá ezek nagy-

ságának összehasonlítása, az E/A arány. Értékes információt nyújthat az E-hullám leszálló szárának vizsgálata. Annak meredeksége, azaz az E-hullám decelerációs ideje ugyanis szintén szoros összefüggésben van a diastolés funkcióval (4, 11).

Diastolés funkciózavarok esetén a következő lehetőségekkel számolhatunk:

1. Relaxációs zavar esetén az E/A hányados az adott életkorra jellemző értéknél kisebb lesz. Emellett megnyúlik a decelerációs és az isovolumetriás idő.

2. Restriktív jellegű diszfunkció kapcsán (compliance-zavar) megnő az E/A hányados és megrövidül a decelerációs, valamint az isovolumetriás idő.

3. Ugyanakkor, ha a rossz bal kamrai compliance miatt emelkedik a bal pitvari nyomás, az E/A hányados akár – megtévesztően – normálissá is válhat (pszeudonormalizáció). Éppen ezért a valós helyzet pontosabb feltérképezése érdekében célszerű a pulmonalis vénás áramlást is mérni, mert így a téves diagnózis könnyebben elkerülhető.

4. Amennyiben a relaxációs zavar mellé kóros rigiditás is társul az E/A hányados akár normális is lehet, annak ellenére, hogy a viszonyszám látszólag élettani helyzetet tükröz (2, 8).

További, echokardiográfiával meghatározható jellemzők az akusztikus kvantifikáció, a szinkinesis és a myocardium diastole alatti áramlási viszonyairól képet adó Doppler-féle szöveti képalkotás (tissue Doppler imaging). Az akusztikus kvantifikáció tulajdonképpen automatizált határfelismerés, amely lehetővé teszi a bal kamrai térfogathullámok valós idejű ábrázolását. A különböző hullámformák analízisével lehetőség nyílik a diastolés funkciót jellemző paraméterek kiszámítására (9).

A diastolés szívelégtelenség kezelése

Míg a systolés diszfunkció terápiáját illetően számos tanulmány eredményei láttak már napvilágot, addig ugyanez nem mondható el a diastolés szívelégtelenség kezeléséről. Randomizált, kettős vak, placebokontrollált, multicentrikus vizsgálatot ebben a kórformában ez idáig nem végeztek. Éppen ezért a jelenleg is érvényben lévő terápiás ajánlások többnyire empirikus megfigyeléseken, illetve teoretikus következtetéseken alapulnak. Az ily módon összeállított ajánlások a tünetekkel járó diastolés szívelégtelenség terápiájával kapcsolatban adnak javaslatot. A diastolés diszfunkció kezelésének szükségességével, eredményességével, prognózist befolyásoló hatásával összefüggésben még nem született állásfoglalás (3, 12).

Végző soron diastolés szívelégtelenség esetén a terápia célja, hogy – a perctérfogat szinten tartása, lehetőség szerint növelése mellett – javítsa a diastolés telődést, s eközben – s ezzel összefüggésben – ne nőjön, sőt csökkenjen a bal pitvari töltőnyomás.

Amennyiben lehetőség van rá, ennek a kórképnek a kezelése kapcsán is a kiváltó okot/okokat kell meg-

szüntetni illetve a súlyosbító tényezőket kell felszámolni. A mindennapokban oly gyakori, a myocardium ischaemiájához vezető folyamatok az energiaigényes diastole akadályozottságához vezetnek. A kontrakciót nehezítő tényezők (emelkedett perifériás ellenállás, magas nyomás az artériás rendszerben, aortastenosis stb.) a szív tágulékenységére is hatással vannak. Az ezzel együtt járó tartós terhelés mellett ugyanis a rostok rugalmassága, s ezzel a kamrai compliance csökken. Az akut és krónikus vérnyomás-emelkedés a bal kamrai utóterhelés kifejezett növekedését vonja maga után, ami nem csak a systolés periódusra, hanem a diastoléra is kedvezőtlenül hat. Pitvarfibrilláció kialakulása jelentős mértékben ronthatja a bal kamrai telődést, ami súlyosbíthatja a diastolés diszfunkciót. Szintén előnytelenül hatnak a szív működésre a tachycardiát kiváltó patofiziológiai helyzetek, miután csökkentik a diastolés telődés idejét, növelik a myocardium oxigénfelhasználását és rontják a coronariakeringést (2, 5, 12).

A relaxációt, illetve a kamra passzív tágulékenységét javító készítmények egyelőre nem állnak rendelkezésünkre. Bár a β -receptor-agonisták, illetve a cAMP-szintet növelő, s ezzel a kontraktilis fehérjék Ca^{2+} -affinitását csökkentő foszfodiészteráz-gátlók a diastolés funkciót javítják, mortalitást növelő hatásuk miatt tartós alkalmazásuk nem jöhet szóba. A Ca-csatorna-blokkoló fenilalkilaminokkal kapcsolatban vannak olyan adatok, amelyek szerint ezek a készítmények a nyomás-térfogát összefüggés kedvező irányú változtatása által javítják a diastolés funkciót. Valószínű azonban, hogy ilyenkor sem a myocardiumra kifejtett közvetlen áldásos hatásról van szó, hanem a bal kamrai utóterhelés csökkentése vezet terápiás sikerhez. Mindenesetre ezek a készítmények hypertrophiás cardiomyopathia kezelése kapcsán eredményesen használhatók (2, 5).

Azok a szerek, amelyek a bal kamra hypertrophia csökkentése irányában hatnak, értelemszerűen a diastolés funkciót is javítják. Erre több gyógyszer-család is képes. Így az ACE-gátlók, az angiotenzinreceptor-blokkolók, a Ca-csatorna-blokkolók és a β -receptor-gátlók. Mint az az eddigiekből is kiderült, a kamrák rigiditása jelentős mértékben függ az extracelluláris mátrix mennyiségétől, illetve milyenségétől. Jelen ismereteink szerint tartós alkalmazás esetén az ACE-gátlók, az angiotenzinreceptor-blokkolók és az aldosteronantagonisták képesek a kollagéneképződést mérsékelni.

A diuretikumok és a nitrátok kis adagban alkalmazva csökkentik a bal kamrai töltőnyomást, s ezáltal a pulmonális pangást. Alkalmazásuk azonban fokozott óvatosságot igényel. A túl erős diuretízálás, illetve nitráthatás a végdiastolés térfogát kedvezőtlen csökkenéséhez, és ezáltal a perctérfogát jelentős eséséhez vezethet. Ilyenkor a pulmonális hypertonia csökken, s ezzel a dyspnoe megszűnhet, ugyanakkor az alacsonyabbá váló perctérfogát más jellegű panaszokat okozhat. A diuretikumok közül mindenképpen ki kell emelni a spironolactonokat, amelyek jól ismert antialdoszteron hatásuknál fogva a cardialis remodelatio kialakulásának megakadályozásában is szerepet játszanak (8).

A diastolés szívelégtelenség kezelése szempontjából a β -receptor-blokkolók kétarcúak. Miután a β -receptorok aktivitását gátolják, ily módon a relaxációt is rontják. Ugyanakkor csökkentik a frekvenciát, annak minden következményes előnyével. Emellett antihypertensív hatásuk van, javítják a szívizom anyagcseréjét, csökkentik az utóterhelést és a myocardium oxigénigényét. Mérséklük a bal kamra hypertrophiát, sőt, egyedüli szerként a remodelatiót jellemző változások regresszióját is képesek előidézni. Antiarrhythmias tulajdonságuknak köszönhetően eredményesen csökkentik a supraventricularis kiindulású, többnyire tachycardiával járó ritmuszavarokat. Ezek a tulajdonságok pedig feltétlenül előnyösek a terápia sikeressége szempontjából (1).

Hasonló jókat lehet írni a Ca-csatorna-blokkolókról, mindennek előtt fenilalkilaminokról, illetve a benzotiazepinekről. Antihypertensív, antianginás, bal kamra hypertrophiát csökkentő készítmények. Ezek után nem meglepő, hogy humán vizsgálatok kapcsán is kedvező eredményekről számolhattak be. Enyhítették a panaszokat, növelték a terhelhetőséget. Amíg tehát systolés szívelégtelenség kezelésére nem javasolt készítmények, addig a diastolés diszfunkció terápiájában bátrabban felhasználhatók (1).

Az ACE-gátlók és az angiotenzinreceptor-blokkolók számos tekintetben kedvezően befolyásolják a diastolés funkciózavart. Segítik a relaxációt, gátolják a myocardialis fibrosis kialakulását, akadályozzák a remodelatio folyamatát, mérséklük a bal kamra hypertrophiát, antihypertensív hatásúak. S ez mind előnyös ebben a kórfolyamatban.

A digitális az intracelluláris Ca^{2+} -szint növelése útján hat. Ugyanakkor a magasabb intracelluláris Ca^{2+} -koncentráció rontja a relaxációt. Amíg tehát a digitális a systolés szívelégtelenség kezelésében kedvező, addig a diastolés funkciózavart – elméleti megfontolások alapján – kedvezőtlenül befolyásolná. Ennek azonban némiképpen ellenmondani látszanak a DIG tanulmány eredményei, amelyek szerint a digitális a 40%-nál magasabb ejectionis frakciójú, szívelégtelenségben szenvedő betegek körében a mortalitást, illetve a kórházi felvételek gyakoriságát szignifikánsan csökkentette.

Az ún. közvetlen perifériás vasodilatátorok a diastolés diszfunkciót szintén tovább ronthatják. Csökkentik ugyanis a vérnyomást, anélkül, hogy a perctérfogatot növelnék. Mindemellett reflexes tachycardiát okoznak, és ez a diastolés telődés idejét is rövidíti, annak minden kedvezőtlen következményével (5).

A betegség lefolyását, a beteg állapotát a gyógyszeres terápia mellett olyan tényezők is érdemben befolyásolják, mint például a napi nátrium- és folyadékbevitel, vagy a rendszeres fizikai aktivitás. Megfelelő odafigyeléssel ugyanis elkerülhető a szívterhelő hypervolaemia kialakulása. Testedzéssel pedig a szív- és érrendszer, illetve a vázizomzat kondicionáltsága tartható megfelelő szinten (3, 8, 10).

A közeljövőben fejeződnek be azok a tanulmányok („Candesartan in Heart Failure – Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity”, „Perindopril for Elderly People with Chronic Heart Failu-

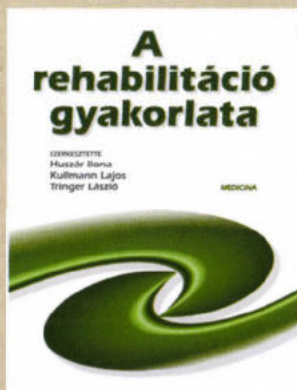
re"), amelyek tudományos alapokra fektethetik a diastolés szívelégtelenség kezelését. Emellett a diastolés funkciózavar alaposabb feltérképezése érdekében igen intenzív molekulárgenetikai kutatások is folynak, amelyek eredményeinek felhasználásával még célzottabb kezelés alkalmazását remélhetjük.

IRODALOM: 1. Abraham, W. T., Wagoner, L. E.: Medical management of mild-to-moderate heart failure before the advent of beta blockers. *Am. J. Med.*, 2001, *Suppl. 7A*, 47S-62S. – 2. Braunwald, E., Zipes, D. P., Libby, P.: Heart disease. 6th edition. W. B. Saunders Company, 2001, – 3. Consensus recommendations for the management of chronic heart failure. *Am. J. Cardiol.*, 1999, *83*, 1A-38A. – 4. European Study Group on Diastolic Heart Failure. How to diagnose diastolic heart failure. *Eur Heart J.*, 1998, *19*, 990. 5. – Fuster, V., Alexander, R. W., O' Rourke, R. A.: The heart. 10th editi-

on. McGraw-Hill Companies, 2001, – 6. Grossman, W.: Defining diastolic dysfunction. *Circulation*, 2000, *101*, 2020. – 7. Little, W. C., Kitzman, D. W., Cheng, C.: Diastolic dysfunction as a cause of exercise intolerance. *Heart Failure Rev.*, 2000, *5*, 301. – 8. Temesvári, A., Gyenes, G. (szerk.): Kardiológia 2000, Melánia Kiadó, Budapest, 2000. – 9. Vasan, R. S., Levy, D.: Defining diastolic heart failure: A call for standardized diagnostic criteria. *Circulation*, 2000, *101*, 2118. – 10. Vasan, R. S., Benjamin, E. J.: Diastolic heart failure – No time to relax. *N. Engl. J. Med.*, 2001, *344*, 56. – 11. Zile, M. R., Brutsaert, D. L.: New concept in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: Part I. Diagnosis, prognosis, and measurements of diastolic function. *Circulation*, 2002, *105*, 1387. – 12. Zile, M. R., Brutsaert, D. L.: New concept in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: Part II. Causal mechanisms and treatment. *Circulation*, 2002, *105*, 1503.

(Nádházi Zoltán dr., Budapest, Szentkirályi u. 46. 1088)

A MEDICINA KÖNYVKIADÓ ajánlata



A rehabilitáció gyakorlata

Szerkesztette: Huszár Ilona,
Kullmann 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 szempontjából. A szerzők külön foglalkoznak a családorvos szerepével és feladataival, valamint a gerontopszichiátriai speciális kérdésekkel, melyek az életkor 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 képzőanyag 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 x 285 mm Terjedelem: 1054 oldal Bolti ár: 9500 Ft





CAVINTON®

FORTE

Cavinton forte tabletta 30x • Cavinton forte tabletta 90x

SZOKÁSOS FENNTARTÓ ADAGJA
NAPI 3x1 CAVINTON® TABLETTA

FORTE



RICHTER GEDEON RT.

1103 Budapest, Gyömrői út 19-21.

Orvoslátogató Hálózat: 431-4010 Orvostudományi Főosztály: 431-5773

További részletes információt az alkalmazási előirat tartalmaz!

Vinpocetin hatása krónikus agyérbetegségben szenvedők hemoreológiai viszonyaira

Szapáry László dr.¹, Horváth Beáta dr.², Alexy Tamás dr.², Márton Zsolt dr.²,
Késmárky Gábor dr.², Szóts Mónika dr.¹, Nagy Ferenc dr.¹, Czopf József dr.¹ és
Tóth Kálmán dr.²

Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Neurológiai Klinika
(igazgató: Czopf József dr.)¹
I. Sz. Belgyógyászati Klinika (igazgató: Mózsik Gyula dr.)²

Bevezetés: Az akut és krónikus stroke-betegeken végzett nagyszámú multicentrikus tanulmány alapján nyilvánvalóvá vált, hogy a cerebrovascularis betegségek magas incidenciája és mortalitási adatai elsősorban a prevenció révén csökkenthetők, az akut agyi történések hatékony kezelési lehetőségei erősen korlátozottak. A „krónikus agyérbetegségek” elnevezés sokféle kórképet magában foglaló entitás, sok esetben csak jellegtelen tünetek utalnak az agy fokális vagy globális hypoperfúziójára. Az összetett patomechanizmus egyik fontos elemét adják a hemoreológiai viszonyok kóros irányú eltolódásai. A cerebrovascularis betegségek kezelésében sikeresen használt vinpocetin terápiás hatásának részét képező kedvező reológiai hatásait több tanulmány igazolta per os alkalmazás esetében. **Cél, módszer:** Jelen vizsgálatban a szerzők 30 krónikus agyérbeteg kis (30 mg/die) és nagy dózisú (napi 70 mg-ig növekvő), hétnapos vinpocetin infúziós kezelése során vizsgálták a hemoreológiai paraméterek alakulását a kezelés előtt, illetve azt követően. **Eredmények:** A nagy dózisban alkalmazott parenteralis vinpocetin kezelés szignifikánsan csökkentette a hematokrit, a teljes vér és plazma viszkozitást, valamint a vörösvértest-aggregáció értékét a kiindulási szinthez viszonyítva ($p < 0,05-0,005$). Kis dózis esetén csak a vörösvértest-aggregáció mutatott szignifikáns javulást ($p < 0,05$). **Következtetés:** Az agyérbetegek hemoreológiai viszonyait vizsgáló tanulmányok, köztük a szerzők adatai, a prevenció ellenére is perzisztáló reológiai defektust igazolnak. A nagy dózisú parenteralisan adott vinpocetin bizonyítottan hatásos reológiai effektusa alapján indikált a készítmény kúraszerű alkalmazása a krónikus cerebrovascularis betegek kezelésében.

Kulcsszavak: agyérbetegség, hemoreológia, vinpocetin

Effect of vinpocetine on the hemorheological parameters of chronic cerebrovascular patients. Introduction: Data collected from large number of multicenter, randomized trials in acute and chronic stroke patients provide evidence, that incidence and high mortality of cerebrovascular disorders can be decreased mainly by prevention and that the effectiveness of acute stroke treatment is limited. The terminology of „chronic cerebrovascular diseases” involves many pathologic entities and often atypical clinical symptoms refer to the focal or global hypoperfusion of the brain. However, hemorheological disturbances seem to be important factors of the complex pathomechanism. Vinpocetine has successfully been used in the treatment of cerebrovascular diseases, the part of the mechanism of action are the favourable rheological effects demonstrated after oral administration in more previous studies. **Aims and methods:** In this study the hemorheological changes after administration of small (30 mg/day) and high dose (increased to 70 mg/day) intravenous vinpocetine for 7 days in 30 patients in chronic phase of ischemic cerebrovascular disease were investigated. **Results:** High dose parenteral vinpocetine treatment significantly ($p < 0.05-0.005$) decreased the hematocrit, the whole blood and plasma viscosity and red blood cell aggregation compared to the values before the treatment. Only red blood cell aggregation was improved significantly ($p < 0.05$) by small dose treatment. **Conclusion:** This study and other hemorheological studies in cerebrovascular patients demonstrated persistent rheological abnormalities despite the preventive therapy. The beneficial rheological effect of high dose parenteral vinpocetine indicates the use of this drug in the treatment of chronic cerebrovascular diseases.

Key words: cerebrovascular diseases, hemorheology, vinpocetine

Míg az akut agyi ischaemia mechanizmusával és hatásaival kapcsolatos ismereteink fokozatosan bővülnek, addig kevés tanulmány foglalkozik a króniku-

Rövidítések: AI = aggregációs index; PV = plazmaviszkozitás; RCTT = vörösvértest tranzit idő (red cell transit time); TIA = transziens ischaemiás attack; TVV = teljes vér viszkozitás

san fennálló agyi keringészavarok patofiziológiai, patológiai és klinikai jellemzőivel. A „krónikus agyérbetegségek” összetett, egymástól jól elkülöníthető kórképeket magában foglaló elnevezés. A mindennapi gyakorlat számára a csoport legjobban definiált, diagnosztizált és kezelt részét a korábbi transziens ischaemiás attackot (TIA), illetve stroke-ot el-

szenvedett betegek jelentik. Ezen esetekben az orvos tevékenysége döntően az újabb agyi ictus kivédésére irányul a szekunder prevenció keretében. A stroke-on átesett betegek jelentős részében igazolható az ischaemiásan károsodott régió mellett az agyat globálisan is érintő perfúziós zavar. Krónikusan károsodott lehet az agyi véráramlás a még stroke-ot el nem szenvedett betegek esetében is, különösen többszörös cardiovascularis rizikófaktorok jelenléte, előrehaladott atherosclerosis esetén (26). Az akut agyi ischaemiával kapcsolatos tanulmányok alapján korábban úgy gondolták, hogy az agyi perfúzió 50%-ot meg nem haladó redukciója nem eredményez szöveti károsodást (43). Állatkísérletes modellek alapján igazolható, hogy ilyen mértékű, krónikusan fennálló agyi véráramlás-csökkenés is előidézheti az idegsejtek funkciózavarát, ami például kognitív deficitben nyilvánulhat meg (43). A krónikusan fennálló agyi hypoperfusio a betegek életminőségét jelentősen befolyásoló tünetei mellett elsősorban a stroke fokozott kockázata miatt jelent a gyakorló orvos számára kihívást.

A vér áramlási viszonyait az erek morfológiai állapota mellett a reológiai tényezők határozzák meg. Kóros eltolódásuk reológiai circulus vitiosust indít el, a vörösvérsejtek aggregációjának fokozódása, deformabilitásának csökkenése a vérvizkozitás növekedését eredményezi (20). A hemoreológiai faktorkóros irányú eltolódása az ischaemiás agyérbeteg több mint 40%-ában észlelhető, a krónikus agyi hypoperfusio patomechanizmusában fontos szerepet játszik (15, 26, 40).

A mai napig vitatott, hogy a kóros hemoreológiai viszonyok az agyérbetegségek következményei, vagy oki tényezői. Az utóbbi mellett szólnak a magas vascularis rizikójú betegcsoportban, illetve TIA-n átesett betegek esetében is igazolt reológiai zavarok (12). A reológiai zavarok okozta agyi hypoperfusio mértékét az extra- és intracranialis erek előrehaladott atherosclerosis jelentősen fokozhatja (3, 14, 15).

A több mint 20 éve forgalomban lévő vinpocetint (Cavinton) a klinikai gyakorlatban legtöbbször akut és krónikus agyérbetegségek, demenciák kezelésében használjuk (36). A szer összetett hatásmechanizmusának minden részlete mind a mai napig sem tisztázott pontosan, a három fő effektus: 1. az agyi keringés szelektív fokozása, 2. az agyi mikrocirkuláció javítása, 3. neuroprotektív hatás (2, 11, 27, 28, 30, 37).

Az agyi perfúzió fokozásában a szer pozitív reológiai effektusa is szerepet játszik, melyet a vinpocetin per os adásakor már több korábbi tanulmány is igazolt. Nem találtunk utalást az irodalomban sem az akut ischaemiás stroke, sem a krónikus agyi keringészavarok kezelésében alkalmazott parenteralis vinpocetin alkalmazása során bekövetkező hemoreológiai változásokkal kapcsolatban.

Jelen tanulmányunk célja az volt, hogy a cerebrovascularis betegek kezelésében rutinszerűen alkalmazott vinpocetin infúziós kezelés hemoreológiai hatásait megvizsgáljuk. Bár az adagolási ajánlások a készítmény fokozatosan növelt, testtömegre számolt

dozíróját indikálják, a mindennapi gyakorlat ettől azonban gyakran eltérő, napi 20–30 mg vinpocetin adására korlátozódik. Vizsgálatunkkal különböző dózisú vinpocetin infúziós kezelés reológiai hatékonyságának megítélése alapján szeretnénk az optimális alkalmazás megválasztását elősegíteni.

Betegek és módszer

Vizsgálatunkban 30 krónikus stádiumú (> 3 hónappal az ischaemiás stroke után) agyérbeteg (21 férfi, 9 nő, átlagos életkor: 61 ± 6 év) részletes hemoreológiai vizsgálatát végeztük el parenteralis vinpocetin alkalmazása mellett. Az ischaemiás agyérbetegség diagnózisát a klinikai kép, a kékalkotó vizsgálatok (CT, MR, MRA, carotis duplex scan, DSA) alapján állítottuk fel. 15 randomszerűen kiválasztott beteg esetében (kis dózisú csoport) 7 napon keresztül napi 30 mg vinpocetin intravénás adását alkalmaztuk (500 ml Salsol infúzióban). Szintén 15 beteg (nagy dózisú csoport) 7 alkalommal növekvő dózisban napi 30–30–40–40–60–60–70 mg vinpocetint kapott szintén 500 ml Salsol infúzióban. A két csoportban az átlagos életkor, a társuló rizikófaktorok gyakorisága, valamint a korábbi stroke típusainak (nagyérbetegség, kisérbetegség, cardiogén stroke) megoszlása nem mutatott szignifikáns eltérést. Betegeink kiindulási reológiai paramétereit egészséges kontroll csoport (68 személy, 38 nő, 30 férfi, átlagéletkor: 36 ± 6 év) értékeihez viszonyítottuk. Kiegészítő gyógyszerként betegeink a társbetegségek (hypertonia, cukorbetegség, szívbetegség stb.) kezelésére szolgáló szereket, thrombocytá-aggregációgátló kezelést (20 betegnél napi 100 mg acetilszalicilsav, 10 esetben napi 500 mg ticlopidin) kaptak.

A vizsgálatainkhoz szükséges vérmintákat cubitalis vénából vettük a kezelés előtti napon, illetve az utolsó infúziót követően egy órával. A hemoreológiai paraméterek közül a hematokritot, a plazma fibrinogénkoncentrációt, a plazma és teljes vér viszkozitását, a vörösvértest-aggregációját valamint a vörösvértest-deformabilitást tanulmányoztuk.

A hematokritot mikrohematokrit centrifuga (Hemofuge, Heraeus Instruments, Németország), a fibrinogénkoncentrációt Clauss-módszer (5) segítségével határoztuk meg. A plazma és teljes vér viszkozitást Hevimet 40 kapilláris viszkoziméterrel (Hemorex Kft., Magyarország) mértük. A vérvizkozitás értékeit 90 s^{-1} nyírási sebességnél adtuk meg (49). A vörösvértest-aggregáció mérése Myrenne MA-1 aggregométerrel történt (Myrenne GmbH, Németország). A módszer a vörösvértest-szuspenzió fényáteresztő képességének változásán alapul, az aggregáció mértékét az aggregációs indexekkel jellemezzük (AI_M , AI_{M1}) (33, 50). A vörösvértest-filtráció meghatározásához St. George elven működő Carat FT-1 filtrométert (Carat Diagnostics Kft., Magyarország) használtunk. A készülékben a vörösvértest szuszpenzió egy $5 \mu\text{m}$ pórusátmérőjű Nucleopore membránon áramlik keresztül, az áramlást 4 vízcmm állandó hidrosztatikus nyomás tartja fent. A számítógéphez kapcsolt műszer méri az áramlási sebesség változását. A lineárisan csökkenő sebességből meghatározható a sejttáthaladási idő (RCTT: red cell transit time) (34).

A plazma- és teljes vér viszkozitás vizsgálatát 37°C -on, a többi mérést szobahőmérsékleten ($22 \pm 1^\circ\text{C}$) végeztük a vérvételt követő 2 órán belül (6). Az adatokat az átlag \pm átlagok standard hibája (SEM) alapján hasonlítottuk össze t-próbával.

Eredmények

Krónikus cerebrovascularis betegségben szenvedő pácienseink vinpocetin infúziós kezelését megelőzően, majd azt követően meghatározott hemoreológiai paramétereinek átlagértékeit egészséges kontroll csoporttal összehasonlítva az 1. táblázat mutatja be. Kiinduláskor valamennyi vizsgált reológiai faktor értéke magasabb volt az agyérbetegségben szenvedő csoportjában, szignifikáns eltérést ($p < 0,01-0,0001$) a plazma fibrinogénkoncentrációjában, a plazma és teljes vér viszkozitásában, valamint a vörösvértest-deformabilitásban tapasztaltunk. A kis, illetve nagy dózisú vinpocetinnel kezelt betegek kiindulási reológiai paramétere egymáshoz viszonyítva érdemi eltérést nem mutattak. A hétnapos vinpocetin infúziós kezelés hemoreológiai faktorokra gyakorolt hatását a készítmény adagjának függvényében az 1. ábrán mutatjuk be. A kis dózisban alkalmazott vinpocetin kezelés során szignifikáns javulást ($p < 0,05$) észleltünk a vörösvértest aggregáció mértékében mind az M, mind az M1 módú vizsgálat során. A többi vizsgált reológiai paraméter értékei a kezelés mellett csökkentek, de a javulás mértéke nem volt szignifikáns. A nagy dózisban alkalmazott vinpocetin esetében a legtöbb reológiai paraméter, így a hematokrit, a teljes vér és a plazma viszkozitás valamint a vörösvértest-aggregáció szignifikáns csökkenése ($p < 0,05-0,005$) volt igazolható a kezelést követően. A plazma fibrinogénkoncentrációja és a vörösvértest-deformabilitás értékei nem szignifikáns mértékű javuló tendenciát mutattak.

1. táblázat: Cerebrovascularis betegek vinpocetin kezelés előtt mért hemoreológiai paramétereinek összehasonlítása normál kontroll csoporttal (átlag \pm SEM)

| | Kontroll (n = 68) | Cerebrovasculáris betegek (n = 30) kezelés előtt |
|--------------------------------|----------------------|--|
| Haematokrit (%) | 40,7 \pm 0,40 | 41,8 \pm 0,86 |
| Fibrinogén (g/l) | 2,53 \pm 0,11 | 3,09 \pm 0,18* |
| PV (mPas) | 1,18 \pm 0,01 | 1,28 \pm 0,02** |
| TVV (90 l/s) (mPas) | 3,89 \pm 0,09 | 4,67 \pm 0,17** |
| Vvt aggregáció Al _M | 13,90 \pm 1,30 | 14,73 \pm 0,60 |
| Al _{M1} | 25,20 \pm 1,60 | 29,27 \pm 1,23 |
| Vvt-deformabilitás RCTT | 6,74 \pm 0,11 | 7,37 \pm 0,13* |

* $p < 0,01$, ** $p < 0,0001$ mértékű, szignifikáns eltérés a kontroll csoport értékéhez képest
PV = plazmaviszkozitás; TVV = teljes vér viszkozitás; vvt = vörösvértest; Al = aggregációs index; RCTT = vörösvértest tranzit idő

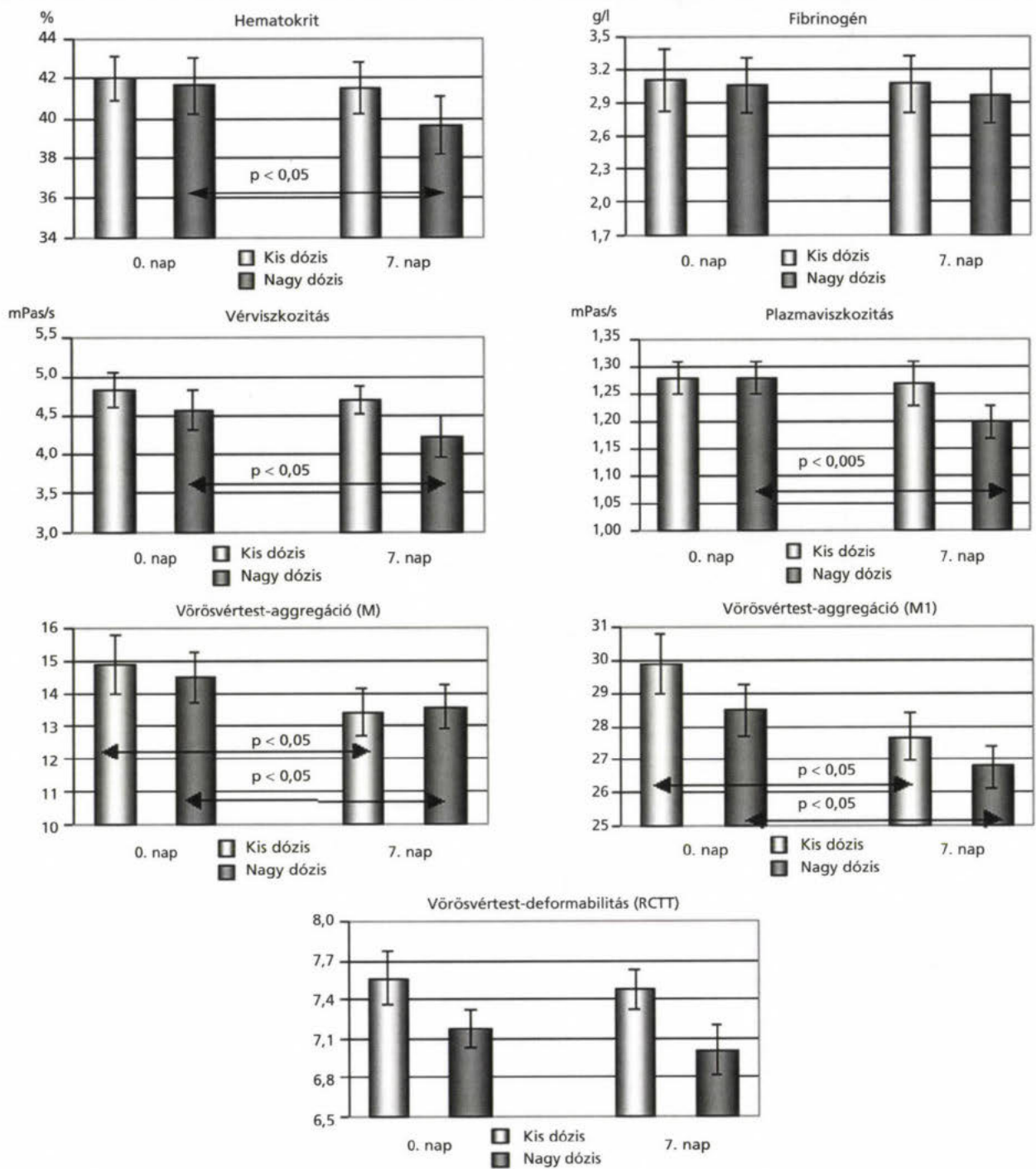
Megbeszélés

Az agyérbetegségek közel 80%-a ischaemiás eredetű, a patomechanizmusban az artériák obstrukciója, valamint a microvasculatúrában bekövetkező stasis döntő jelentőségű (35). Korábbi feltételezések a kró-

nikus agyi keringészavarokat két csoportba sorolták. Az egyikben a hypoperfusio agyi infarktust eredményezett, a másik esetben sem szöveti, sem elektrofiológiai deficittel nem járt (43). Az újabb eredmények alapján valószínűsíthető egy harmadik kategória is, ez esetben az agyi véráramlás 25–50%-os redukciója az idegsejtek funkciózavarát eredményezi, szöveti elhalás nélkül (43, 44). Az agy krónikus hypoperfúziójával leggyakrabban a már stroke-ot elszennvedett betegek esetében találkozhatunk, de leírják a jelenséget az extracranialis erek szűkülete, cardialis diszfunkció és degeneratív, dementiát okozó kórfolyamatok (pl. Alzheimer-kór) esetében is (16, 19). A sokféle kiváltó mechanizmus azonos patomorfológiai és biokémiai eltéréseket hoz létre, a fehérállomány diffúz károsodása jellemző (25). A képalakító vizsgálatokon gyakran látható, leukoaraiosis-ként definiált fehérállomány-eltérések részben a krónikus hypoperfúzióval magyarázhatók (19).

Mind az akut, mind a krónikus agyi keringészavarok kialakulásában a hemoreológiai faktorok szerepe döntő jelentőségű (7, 13, 15). A legfontosabb paraméterek a hematokrit, a plazma fibrinogén-koncentrációja, a teljes vér- és plazmaviszkozitás, valamint a vörösvértest-aggregáció és -deformabilitás (8). A csökkent vörösvértest-deformabilitás rontja a kapillárisrendszeren történő átjutási képességet, a magas plazmafibrinogén-szint fokozza mind a vörösvértestek, mind a thrombocyták aggregációját (4, 32, 39). Korábbi vizsgálatokban a plazma fibrinogénkoncentrációja párhuzamosan nőtt a carotisstenosis súlyosságával, valószínűsítve ezen faktor atherosclerosis akceleráló szerepét (18, 41, 46). Több tanulmány negatív korrelációt igazolt a hematokrit, a viszkozitás, a fibrinogénszint és az agyi perfúzió mértéke között (17, 42). A fő vascularis rizikófaktorok (hypertonia, diabetes, dohányzás, hyperlipidaemia) negatívan befolyásolják a reológiai paramétereket (13, 29, 45). A hemoreológiai paraméterek életkori alakulásával kapcsolatban az irodalom nem egyértelmű, egyes tanulmányok a reológiai faktorok emelkedését észlelték az öregedés kapcsán (6, 8), más adatok szerint az életkor nem befolyásolja érdemben alakulásukat (13). A krónikus agyérbetegségben hiperviszkozitás, emelkedett hematokrit és plazma-fibrinogén-koncentráció, a vörösvértestek aggregációjának és deformabilitásának zavara jellemzi (1, 7, 9, 10, 40). Saját eredményeink az irodalmi adatokkal korrelálnak.

A krónikus cerebrovascularis betegségben szenvedők vinpocetinnel végzett vizsgálatainak metaanalízise a szer hatékonyságát igazolta, mely valószínűleg az ischaemiás zónát övező, csökkent perfúziójú, de még funkcionálisan ép agyterületek áramlásának és metabolizmusának fokozódásával magyarázható (37). Az agyi erek rezisztenciájának csökkentése révén szelektív módon javítja az agyi véráramlást (47, 48). Az összetett hatásmechanizmusú szer hemoreológiai vonatkozásaival kapcsolatos korábbi irodalmi adatok a szer per os alkalmazásával kapcsolatosak. *Osawa és mtsai* krónikus stádiumú agyérbetegek kétételes per os vinpocetin kezelése során (napi 15 mg) a teljes vér és a plazmaviszkozitás szignifikáns csökkenését észlelték, kedvező, de nem szignifikáns ha-



1. ábra: Parenterális vinpocetin hatása az agyérbetegségben szenvedők hemoreológiai viszonyaira

tása volt a szernek a hematokritra és a fibrinogénkoncentrációra is (38). A vörösvértestek deformabilitási készsége a viszkozitás egyik fontos összetevője, különösen a kisérérintettséggel járó agyérbetegségek (status lacunaris) patomechanizmusában tulajdonítanak számára jelentőséget (20). A rigid vörösvértestek képtelenek a kapilláris hálózaton átjutni, ezáltal a szöveti oxigenizáció csökken (20). A vinpocetin a deformabilitást képes fokozni, szignifikáns javulást észleltek mind egyszeri 10 mg-

os dózis esetén egészséges kontrollokban, mind napi 30 mg per os vinpocetin 3 hónapos alkalmazása során agyérbetegekben (20, 21). Szintén egészséges kontroll csoportban pentoxiphyllin, nicergolin és vinpocetin vörösvértest-deformabilitásra gyakorolt hatásának összehasonlító vizsgálata során csak az utóbbi szer esetében sikerült szignifikáns javulást kimutatni (22). Korábbi tanulmányunkban az aktuálisan használatban lévő cerebrovascularis támadáspontú szerek (vinpocetin, pentoxiphyllin, pirace-

tam) *in vitro* antioxidáns hatásának vizsgálata terápiás koncentrációban csupán a vinpocetin esetében mutatott szignifikáns hatékonyságot (23, 24). Korábbi tanulmányok igazolják a vinpocetin vörösvértest- és thrombocytá-aggregációt csökkentő effektusát is (31). Nem találtunk korábbi irodalmi utalást parenteralisan alkalmazott vinpocetin hemoreológiai hatását illetően.

Saját vizsgálati eredményeink a per os vinpocetin kezelés során megfigyelt kedvező hemoreológiai változásokat a parenteralis adagolás során is igazolják, agyérbetegeink kóros kiindulási reológiai paramétereit hétnapos kezeléssel javíthatók. A pozitív hatás azonban egyértelműen dóziszfüggőnek bizonyult, a kis dózísú vinpocetin infúziós kezelés hemoreológiai szempontból nem kellően effektív, csupán a vörösvértest aggregációt javította mérsékelten, de szignifikáns mértékben. Az emelkedő adagban, napi 70 mg-ig emelt vinpocetin terápia során több reológiai faktor szignifikáns csökkenése volt igazolható, ami az infúziós kezelés ilyen formában történő alkalmazását támasztja alá. Az eredmények a vinpocetin hemoreológiai hatásainak újabb vizsgálatait indikálhatják. További dózistartományokban és különböző időtartammal végzett parenteralis vinpocetin kezelés mellett történő tanulmányok a reológiai szempontból leghatékonyabb kezelési forma megválasztását segíthetnék elő. Az infúziós kezelést követően a betegek reológiai követése a kedvező terápiás effektus időtartamának megítélését biztosíthatná, ezáltal a krónikus agyérbetegek infúziós kezelésének optimális gyakorisága is optimálisabban meghatározható lenne.

A krónikus agyi keringésszavarok összetett patomechanizmusában, akár a krónikus agyi hypoperfusio fent vázolt változatos tünettánát mutató betegekről, akár már „definitív” stroke-betegekről beszélünk, döntő jelentőségűek a hemoreológiai tényezők. A kóros hemoreológiai viszonyok a klinikai kép progresszióját, az esetleges újabb stroke kockázatának növekedését eredményezik. Kedvező irányú befolyásolásuk révén mind a fokális, mind a globális agyi perfúziószavar mérsékelhető. Az ismertetett irodalmi adatok és saját vizsgálati eredményeink is igazolják, hogy mind a per os, mind a parenteralisan nagy dózisban alkalmazott vinpocetin több reológiai paraméter szignifikáns javulását eredményezi. A véráramlási tulajdonságainak kedvező irányú változásával az agyi perfúzió javítása révén egyrészt a betegek tüneteik mérséklődhetnek, életminőségük javulhat, másrészt a kezelés hosszú távú hatása a kórfolyamat lelassításában, ill. újabb ischaemiás károsodásokkal szembeni védelemben is megnyilvánulhat. A vinpocetin kedvező reológiai, agyi keringést fokozó és neuroprotektív hatásai a készítmény nagy dózísú, kúraszerű alkalmazását indikálják mind a stroke szekunder prevenciójában, mind a krónikus agyi hypoperfusióval járó kórállapotok esetében.

IRODALOM: 1. Antonova, N., Velcheva, I.: Hemorheological disturbances and characteristic parameters in patients with cerebrovascular disease. *Clin. Hemorheol.*, 1999, 21, 405-408. – 2. Bönnöczk, P., Gulyás, B., Adam-Vízi, V. és mtsai: Role of sodium channel inhibition in neuroprotection: Effect of vinpocetin. *Brain Res. Arch. Bulletin*, 2000, 53, 245-254. – 3. Cavestri, R., Radice, L., Fer-

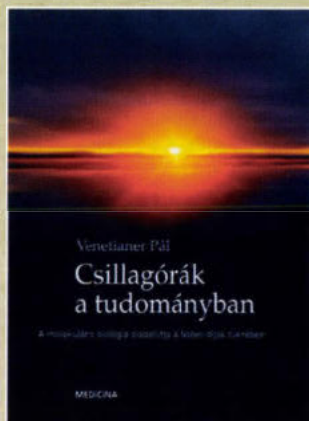
rari, F. és mtsai: Influence of erythrocyte aggregability and plasma fibrinogen concentration on CBF with aging. *Acta Neurol. Scand.*, 1992, 85, 292-298. – 4. Chien, S.: Hemorheology-its clinical implication. *Vasc. Med.*, 1983, 1, 123-126. – 5. Clauss, A.: Gerinnungsphysiologische Schnellmethode zur Bestimmung des Fibrinogens. *Acta Haematol.*, 1957, 17, 237-246. – 6. Coppola, L., Caserta, F., De Lucia, D. és mtsai: Blood viscosity and aging. *Arch. Gerontol. Geriatr.*, 2000, 31, 35-42. – 7. Coull, B. M., Beamer, N., de Garmo, P. és mtsai: Chronic blood hyperviscosity in subjects with acute stroke, transient ischemic attack, and risk factors for stroke. *Stroke*, 1991, 22, 162-168. – 8. Csornai M., Pongrácz E.: Cerebrovascularis betegségek. In A klinikai haemorheologia alapjai. Szerk.: Bernát S. I., Pongrácz E. Kornétiás Kiadó, Budapest, 1999, 115-126. – 9. Dormandy, J. A.: Red cell deformability. *Eur. Neurol.*, 1983, 22, 23-29. 10. Elwan, O., al-Ashmawym S., el-Karaksym, S. és mtsai: Hemorheology, stroke and the elderly. *J. Neurol. Sci.*, 1991, 101, 157-162. – 11. Erdő, S. L., Ning-sheng, C., Wolff, J. R. és mtsai: Vinpocetin protects against excitotoxic cell death in primary cultures of rat cerebral cortex. *Eur. J. Pharmacol.*, 1990, 187, 551-553. – 12. Ernst, E., Matrai, A., Marshall, M.: Blood rheology in patients with transient ischemic attacks. *Stroke*, 1988, 19, 634-636. – 13. Ernst, E., Resch, K. L., Matrai, A. és mtsai: Impaired blood rheology: risk factor after stroke? *J. Intern. Med.*, 1991, 229, 457-462. – 14. Fieschi, C., Agnoli, A., Battistini, N. és mtsai: Derangement of regional cerebral blood flow and of its regulatory mechanisms in acute cerebrovascular lesions. *Neurology*, 1968, 18, 1166-1179. – 15. Fisher, M., Meiselman, H. J.: Hemorheological factors in cerebral ischemia. *Stroke*, 1991, 22, 1164-1169. – 16. George, A. E., de Leon, M. J., Kalnin, A. és mtsai: Leukoencephalopathy in normal and pathologic aging. II. MRI of brain lucencies. *AJNR*, 1986, 7, 567-570. – 17. Grotta, J. C., Ackerman, R., Correia, J. és mtsai: Whole blood viscosity parameters and cerebral blood flow. *Stroke*, 1982, 13, 296-301. – 18. Grotta, J. C., Yatsu, F. M., Pettigrew, L. C. és mtsai: Prediction of carotid stenosis progression by lipid and hematologic measurements. *Neurology*, 1989, 39, 1325-1331. – 19. Hachinski, V. C., Potter, P., Merskey, H.: Leuko-araiosis. *Arch. Neurol.*, 1987, 44, 21-23. – 20. Hayakawa, M.: Effect of vinpocetin on red blood cell deformability in stroke patients. *Arzneim.-Forsch./Drug Res.*, 1992, 42, 425-427. – 21. Hayakawa, M.: Effect of vinpocetin on red blood cell deformability in vivo measured by a new centrifugation method. *Arzneim.-Forsch./Drug Res.*, 1992, 42, 281-283. – 22. Hayakawa, M.: Comparative efficacy of vinpocetin, pentoxifylline and nicergoline on red blood cell deformability. *Arzneim.-Forsch./Drug Res.*, 1992, 42, 108-110. – 23. Horváth B., Márton Zs., Halmosi R. és mtsai: Cerebrovascularis támadáspontú gyógyszerek szabadgyökfogó hatásának vizsgálata. *Orv. Hetil.*, 2001, 143, 13-17. – 24. Horváth, B., Márton Zs., Halmosi, R. és mtsai: In vitro antioxidáns tulajdonságai a pentoxifyllin, piracetam, és vinpocetine. *Clin. Neuropharmacol.*, 2002, 25, 37-42. – 25. Horváth S.: A krónikus agyi keringésszavarok patológiai és klinikai következményei. *Orv. Hetil.*, 2000, 142, 323-329. – 26. Horváth S.: Vinpocetin alkalmazása krónikus agyi keringésszavarral járó kórállapotokban. *Orv. Hetil.*, 2001, 142, 383-389. – 27. King, G. A.: Protective effects of vinpocetine and structurally related drugs on the lethal consequences of hypoxia in mice. *Arch. Int. Pharm. Ther.*, 1987, 286, 299-307. – 28. Kiss B., Kárpáti E.: Vinpocetin hatásai, hatásmechanizmusa. *Acta Pharmaceutica Hungarica*, 1996, 66, 213-224. – 29. Koenig, W., Ernst, E., Matrai, A.: Blood rheology associated with cardiovascular risk factors and chronic cardiovascular diseases: results of an epidemiologic cross-sectional study. *Angiology*, 1988, 39, 986-995. – 30. Lakics, V., Sebestyén, M. G., Erdő, S. L.: Vinpocetine is a highly potent neuroprotectant against veratridine-induced cell death in primary cultures of rat cerebral cortex. *Neurosci. Lett.*, 1995, 185, 127-130. – 31. Lebedeva, N. V., Lobkova, T. N., Ionova, V. G. és mtsai: Status of microcirculation and rheological properties of blood in patients with cerebral circulatory disorders. *Klin. Med. (Mosk.)*, 1990, 68, 31-33. – 32. Marcus, A. J.: Recent progress in the role of platelets in occlusive vascular disease. *Stroke*, 1983, 14, 475-479. – 33. Márton, Zs., Kesmarky, G., Cser, A. és mtsai: Red blood cell aggregation measurements in whole blood and fibrinogen solutions by different methods. *Clin. Hemorheol.*, 2001, 24, 75-83. – 34. Márton, Zs., Halmosi, R., Horváth B. és mtsai: Scavenger effect of experimental and clinically used cardiovascular drugs. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 2001, 38, 745-753. – 35. Mchedlishvili, G., Shakarishvili, R., Momtselidze, N.: Elaborated – ‘Georgian index’ of erythrocyte aggregability characterizing the microrheological disorders associated with brain infarct.

Clin. Hemorheol., 1995, 15, 783-793. – 36. Nagy, Z., Bönöczk, P., Páncél, Gy. és mtsai: Cavinton review. Praxis, 1996, 5, 1-6. – 37. Nagy Z.: Cavinton metaanalízis. Krónikus cerebrovascularis betegségek per os vinpocetin kezeléséről folytatott dupla vak, placebo kontrollált nemzetközi vizsgálatok metaanalízise. Praxis, 1998, 7, 63-68. – 38. Osawa, M., Maruyama, S.: Effects of TCV-3B (Vinpocetin) on blood viscosity in ischemic cerebrovascular diseases. Therapia Hungarica, 1982, 33, 7-12. – 39. Ott, E., Lechner, H.: Hemorheologic and hemodynamic aspects of cerebrovascular disease. Pathol. Biol., 1982, 30, 611-614. – 40. Ott, E., Fazekas, F., Tschinkel, M. és mtsai: Rheological aspects of cerebrovascular disease. Eur. Neurol., 1983, 22, 35-37. – 41. Qizilbash, N.: Fibrinogen and cerebrovascular disease. Eur. Heart J., 1995, 16, 42-45. – 42. Schneider, R., Kiesewetter, H., Jung, F. és mtsai: Haemorheology and ischemic brain infarct: what is established? Nervenarzt, 1986, 57, 447-454. – 43. Sekhon, L. H. S., Morgan, M. K., Spence, I. és mtsai: Chronic cerebral hypoperfusion and impaired neuronal function in rats. Stroke, 1994, 25, 1022-1027. – 44. Sekhon, L. H. S., Morgan, M. K., Spence, I. és mtsai: Chronic cerebral hypoperfusion: patholo-

gical and behavioral consequences. Neurosurgery., 1997, 40, 548-556. – 45. Szapáry L., Szóts M., Horváth B. és mtsai: A cardiovascular rizikófaktorok hatása az agyérbetegek hemoreológiai viszonyaira. Orv. Hetil., 2002, megjelenés alatt. – 46. Szirmai, I. G., Kamondi, A., Magyar, H. és mtsai: Relation of laboratory and clinical variables to the grade of carotid atherosclerosis. Stroke, 1993, 24, 1811-1816. – 47. Szobor, A., Klein, M.: Ethyl apovincamate therapy in neurovascular diseases. Arneim-Forsch./Drug Res., 1976, 26, 1984-1989. – 48. Tamaki, N., Kusunoki, T., Matsumoto, S.: Effect of vinpocetine on cerebral blood flow in patients with cerebrovascular disorders. Adv. Ther., 1985, 2, 53-59. – 49. Toth, K., Habon, T., Horvath, I. és mtsai: Hemorheological and hemodynamical parameters in patients with ischemic heart disease at rest and peak exercise. Clin. Hemorheol., 1994, 14, 329-338. – 50. Toth, K., Wenby, R. B., Meiselman, H. J.: Inhibition of polymer-induced red blood cell aggregation by poloxamer 188. Biorheology, 2000, 37, 301-312.

(Szapáry László dr., Pécs, Rét u. 2, 7623
e-mail: szapary@neuro.pote.hu)

A MEDICINA KÖNYVKIADÓ ajánlata



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 pszichiátria magyar kézikönyve

Szerkesztette: Füredi János, Németh Attila, Tariska Péter

Harmadik kiadás

A könyv megjelenését a szakterület rohamos fejlődése és az ugyancsak fejlődő magyar pszichiátria növekvő információsükséglete tette szükségessé. A harmadik kiadás nemcsak a klasszikus pszichiátria ismereteit foglalja össze (pszichopatológia, szemléleti modellek, vizsgálómódszerek, betegségmódszerek, terápiák), hanem áttekintést ad a korszerű neurobiológiai, pszichofarmakológiai és társadalomtudományi kutatásokról és fejleményekről is. A kötet a korszerű noszológiai rendszerekre (DSM-IV, BNO-10) támaszkodik. Az egyes fejezeteket a legjobb magyar szakemberek írták. Elsősorban szakorvosoknak és szakvizgára készülőknek ajánljuk, de a kézikönyv jellege miatt hasznosítani tudja minden gyakorló orvos és az elmeegészségügy, a mentálhigiéné területén dolgozó szakember is.

Formátum: 202 × 285 mm Terjedelem: 978 oldal Bolti ár: 7200 Ft



A transcervicalis septotomia eredményessége infertilitásban

Birinyi László dr., Gyenes Orsolya drd., Major Tamás dr., Borsos Antal dr. és Bacskó György dr.

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

Bevezetés: Az uterus veleszületett rendellenességei sok esetben okozói az infertilitásnak, spontán vetéléseknek. **Célkitűzés:** A szerzők ezen elváltozások modern, endoszkópos műtéti megoldásának sikerességét, a létrejött terhességek kimenetelét kívánták felmérni saját anyagukban. **Módszer:** A szerzők 1993. január 1. és 1999. december 31. között 66 betegnél végeztek hiszteroszkópos septotomiát, ismételt spontán vetélést vagy infertilitást okozó uterinalis septum miatt. A klinikai számítógépes adatbázis felhasználásával, ill. postai úton történt megkeresés útján 52 beteg sorsát tudták nyomon követni. **Eredmények:** 36 szülés történt terminusban, ebből 28 spontán, 8 császármetszés útján. A császármetszések indikációi között egyetlen alkalommal sem szerepelt az előzetes septotomia javallatként. Vetéléssel végződő terhesség nem fordult elő. **Következtetések:** A szerzők rámutatnak a hiszteroszkópos septotomia előnyeire a metroplaszticával szemben.

Kulcsszavak: hiszteroszkópos septotomia, infertilitás

The successfulness of transcervical septotomy in infertility. *Introduction:* The anatomical abnormalities of the uterus could be the cause of infertility and spontaneous abortion in several cases. *Objects:* Authors would like to measure the successfulness of a modern endoscopic operative method among their own patients and the outcome of the pregnancies. *Methods:* Between 1st of January 1993 and 31st of December 1999 authors performed hysteroscopic septotomy in 66 patients with the history of recurrent miscarriage or uterus septum causing infertility. Based on the data of the clinical electronic database and by personal interviews 52 patients were followed up. *Results:* 36 deliveries at term were registered, 28 were spontaneous and 8 were C-sections. In none of the C-section cases the previous septotomy was marked as indication for the operation. There wasn't any pregnancy found with subsequent miscarriage. *Conclusion:* Authors emphasized the advantages of hysteroscopic septotomy against abdominal metroplasty.

Key words: hysteroscopic septotomy, infertility

Egyes becslések szerint a fogamzások 65–70%-a vetéléssel végződik. Ezen igen magas számarányú vetélés 70%-a az első trimeszterben következik be. Az esetek jelentős részében az asszony még nem is tudja a terhesség tényét, csak a később jelentkező, bővebb, görcsösebb mensesről tesz említést. A felismert terhességeknek is 15–20%-a végződik spontán vetéléssel (14). A spontán vetélések lehetnek anyai, apai és fetalis-placentalis okok következményei. Az anyai okok között vezető helyen szerepel a méhnyak elégtelensége, a méh myomája, az endometrium károsodása, a méh hypoplasiája, a corpus luteum elégtelensége, ill. a méh fejlődési rendellenességei. Ez utóbbiak 10–15%-ban szerepelnek kórokként, a Müller-csővek hiányos egyesülésének következményeként (10). A rendellenességi formák közül az egyik legkedvezőtlenebb prognózisú a teherbeesés és a terhesség kiviselése szempontjából a részlegesen, ill. a teljesen septált uterus.

A septált uterus 85–90%-ban vezet spontán vetéléshöz (11), ezért igen fontos ezen fejlődési rendellenesség korai felismerése és kezelése. Az uterusseptumot leggyakrabban többszöri vetélések okát keresve diagnosztizáljuk. A diagnózis felállításához több módszer áll rendelkezésünkre.

Rövidítések: HSG = hiszterográfia; HSC = hiszteroszkópia; IVF-ET = in vitro fertilizáció-embriótranszfer; IVD = intranterin eszköz; TUR = transurethralis rezekció

Hiszterográfia (HSG) és hiszteroszkópia (HSC) alkalmazása esetén két „fél üreget” látunk az uterusban, középen elhelyezkedő válaszfallal. Az ismétlődő korai vetélések esetén az uterus fejlődési rendellenességeinek kizárása céljából első vizsgálatként ajánlható az előzetes HSG nélkül végzett HSC (17).

Az ultrahangos vizsgálat akár transabdominalisan, akár transvaginalisan alkalmazva képet nyújt az uterus üregéről, láthatóvá válik a septum is.

Mágneses rezonancia vizsgálat szintén használható diagnosztikus eszköz a Müller-cső anomáliáinak gyanúja esetén. Nem invazív technika, segítségével megállapítható az izomszövet aránya, ebből meghatározható a septum erettségére is, előre vetítve ezzel a majdani műtét nehézségét, a vérzés veszélyét (4).

A laparoszkópia napjainkban a legerjedtebb technikává vált az infertilitás/sterilitás diagnosztikájában. Önmagában alkalmazva azonban sok esetben téves megállapításra juthatunk, hiszen lehet, hogy az uterus külső alakja normális, legfeljebb az uterus középső részén lehet látni egy háromszög alakú szövetet, ami maga a septum (21). A laparoszkópia ugyanakkor igen jól alkalmazható a hiszteroszkópos vizsgálatok, beavatkozások monitorozására. Együtt alkalmazva a két vizsgálmódszert, teljesebb képet kaphatunk a méh és a nyakcsatorna üregéről, a méhkürtök hasüregi felszínéről, azok átjárhatóságáról, a kismedencei szervek helyzetéről, azok morfológiájáról (19, 21).

Az uterusseptum eltávolítására kezdetben csak laparotomiával nyílt lehetőség. 1952-ben *Strassmann* volt az első, aki javaslatot tett mind az uterus bicornis, mind az uterus septus megoldására. Abdominalis megoldásokat más szerzők is kidolgoztak. *Jones és Jones* a septumot ék alakú fundus résszel együtt távolította el. Az első olyan műtétről, ahol a septumot csak bemetszték, és nem távolították el *Bret és Guillet* számolt be.

Az operációt *Tompkins* egyszerűsítette, egy median metszést ejtve az uterus testén, aztán incidálva a septumot. *El Makhgaut* dolgozta át ezt a technikát úgy, hogy két kis metszést ejtett az uterus fundusán, majd ezt követően metszette be a septumot. Hazánkban *Papp* alkalmazott egy módosított eljárást, transzfúziós szerelék szűrőjének felhasználásával. Ezzel sikerült megoldani a műtét utáni váladék lebozcsátását, ill. elkerülni a méhen belüli adhaesiók kialakulását (6).

Ezek a műtétek számtalan veszélyforrást rejtettek magukban. A műtétek időben elhúzódtak, növelve ezzel az aneszteziológiai szövődmények kockázatát. Fertőzés, utóvérzés fordulhatott elő, ami egyszerűbb esetben is antibiotikus, ill. transzfúziós terápiát, esetleg újabb műtétet tett szükségessé. Mivel szinte minden módszer esetében az uterus fundusának vastagsága csökkent, ill. szerkezete károsodott, a sikeres műtétet követő szüléseknél császármetszésre volt szükség. Előfordult kedvezőtlen esetben, hogy a műtétet követően kialakult adhaesiók miatt, melyek a petevezetékek elzáródását okozták, infertilitas alakult ki (6).

A laparotomiával szemben a hiszteroszkópos megoldásnak számos előnye van. Kisebb a szövődmények előfordulási valószínűsége, a műtét után röviddel terhesség vállalható, a hüvelyi szülés esélye növekszik, rövidebb az ápolási idő, alacsonyabb a ráfordítási költség, és mivel nincs heg, kozmetikailag is előnyös.

Az első hiszteroszkópos műtétet *Edström* végezte 1974-ben. A diagnosztikus beavatkozások elterjedésének köszönhetően egyre többen tettek szert nagy gyakorlatra a hiszteroszkópiában. Az operatív megoldásokhoz szükséges műszerek, segédesszközök fejlődésével tökéletesedett a septotomia technikája is. Így felvetődött a kérdés: a hüvelyi vagy a hasi megoldás a jobb (21)?

Klinikánkon 1990 óta végzünk transcervicalis septotomiát. Jelen feldolgozásunkkal munkánk eredményességét szerettük volna felmérni, és rámutatni a transcervicalis út előnyeire a laparotomiás móddal szemben.

A következő kérdésekre kerestünk választ:

- létrejött-e terhesség a műtét után, ha igen annak mi lett a sorsa,
- sikeres műtét után, a szülések hány százaléka történt hüvelyi úton,
- milyen százalékban került sor császármetszésre, azoknak mi volt a javallata,
- mekkora azon betegek aránya, akiknek nem sikerült a teherbeesés.

Végezetül beszámolunk az intraoperatív és a késői szövődményekről.

Retrospektív tanulmányunkban a DEOEC Szülészeti és Nőgyógyászati Klinikáján 1993. január 1. – 1999. december 31. között septotomián átesett 66 beteg további sorsát követtük. Betegeink szülészeti előzményében többszöri, legalább két spontán vetélés vagy primer sterilitás szerepelt.

A nyomon követéshez segítségül használtuk fel klinikánk számítógépes adatbázisát, ill. 26 betegünket, akikről ennek felhasználásával nem volt adatunk, levélben kerestük meg. Mivel megkeresésünkre 14-en nem válaszoltak, őket a további feldolgozásból kihagytuk.

A DEOEC Szülészeti és Nőgyógyászati Klinikáján az infertilitas egyéb okainak kizárására HSG-vizsgálatot végzünk. Amennyiben ez negatív, úgy hat hónapig nem végzünk a méh és a tubák alaki rendellenességeinek keresésére diagnosztikus vizsgálatot. Ha a HSG bármilyen alaki rendellenességet mutat, hiszteroszkópiát végzünk. Ezzel a módszerrel a septum jól felismerhető, és egy ülésben el is végezhető annak bemetszése is.

A transcervicalis septotomiát intravénás narcosisban vagy ritkán paracervicalis Lidocain-blokádban végeztük. Minden alkalommal, a beteg előzetes felvilágosítását követően, diagnosztikus hiszteroszkópiát végzünk 5 mm-es 30 fokos Hopkins II optikával (Storz), fiziológias NaCl-oldatot, ill. szén-dioxid (single flow) disztendáló médiumban. Szén-dioxid inszufflációra Metromat 2021 (Wolf) típusú inszufflátort használtunk 120 Hgmm maximális intrauterin nyomással. A NaCl-oldatot infúziószerűen, gravitációval jutattuk az uterus üregébe, 2 m-es magasságból „continuous flow” kettős hüvelyen keresztül. Az operatív hiszteroszkópia során 27 FrCh átmérőjű myomaresectoszkópot (Storz) használtunk 5 mm-es, 0 fokos kaccsal 1,5%-os glicin közegben. A folyamatos áramlást Hamou Endomat (Storz) roller pumpával biztosítottuk, 100–110 Hgmm-es maximált intrauterinális nyomással. A sövény átmetszésére 60–80 W teljesítménnyel monopoláris vágóáramot használtunk, coagulatio nélkül. A poszt-operatív időszakban antibiotikumot, ösztrogénpótlást és intrauterin eszközt az adhaesiók megelőzésére rutinszerűen nem alkalmaztunk. A műtéteket a korai proliferációs szakra időzítettük, gyakran a menseset követő első egy-két napra. Ebben az időszakban egyszerűbb a műtétet kivitelezni a jobb látási viszonyoknak köszönhetően, ill. a műtétet követő napokban az ösztrogén szintjének emelkedése miatt az endometrium regenerálódó képessége kedvezőbb.

Eredmények

Vizsgálatunk során a DEOEC Szülészeti és Nőgyógyászati Klinikáján 1993. január 1. – 1999. december 31. között septotomián átesett 66 beteg sorsát követtük. A 66 beteg közül, mivel 14-ről nem sikerült adatokat gyűjteni, a végső értékelésbe 52-t vetünk be (100%). Betegeink átlagos életkora 31,38 év volt. Az anamnézisben 38 esetben (73,08%) többszöri spontán abortus, 14 esetben (26,92%) primer sterilitás szerepelt. A septotomia elvégzése után 36 kiviselt terhességet (69,23%) regisztráltunk. 3 beteg (5,77%) nem kívánt terhességet vállalni, 1 beteget (1,92%), évekkal a hiszteroszkópia után, cervixcarcinoma miatt kellett megoperálni. Sikertelen próbál-

kozásokat követően IVF-ET programba vettünk 12 beteget (23,8%) klinikánkon. Eredményeinket az 1. táblázatban foglaltuk össze.

Ha az anamnesztikus adatok alapján értékelünk, többszöri spontán abortus (38 beteg) után 29, míg a primer sterilitás esetén (14 beteg) 7 kiviselt terhességről számolhatunk be (2. táblázat).

A szülések kimenetelét a 3. táblázatban tüntettük fel. 28 alkalommal (77,78%) spontán szülés, 8 alkalommal (22,22%) császármetszés történt. A császármetszések indikációi között a korábban elvégzett septotomia nem szerepelt, minden esetben egyéb okok miatt kellett a műtétet elvégezni.

A septotomia után 12 beteg vett részt IVF programban. Egy betegnél értek el sikert, itt a terhesség spontán szüléssel végződött. 11 betegnél nem jött létre terhesség.

1. táblázat: A septotomián átesett betegek adatai

| | Betegek száma | Százalékos aránya |
|-----------------------------------|---------------|-------------------|
| Septotomián átesett betegek | 66 | |
| Nincs további adat | 14 | |
| Adatfeldolgozásra került | 52 | 100 |
| Műtét után kiviselt terhesség | 36 | 69,23 |
| További IVF-programban vett részt | 12 | 23,08 |
| Nem próbálkozott a teherbeeséssel | 3 | 5,77 |
| Cervixcarcinoma | 1 | 1,92 |

2. táblázat: Betegek megoszlása anamnézis szerint

| Anamnézis | Betegek száma | Septotomia utáni terhességek száma | %-os aránya |
|---------------------------|---------------|------------------------------------|-------------|
| Többszöri spontán abortus | 38 | 29 | 76,31 |
| Steril I. | 14 | 7 | 50,00 |
| Összes beteg | 52 | 36 | 69,23 |

3. táblázat: A septotomián átesett nők szülésének kimenetele

| | Szülések száma | Százalékos aránya |
|----------------|----------------|-------------------|
| Spontán szülés | 28 | 77,78 |
| Császármetszés | 8 | 22,22 |
| Összes szülés | 36 | 100 |

Megbeszélés

Az embrió neme már a megtermékenyítés pillanatában meghatározott, de a terhesség 7. hetéig sem női, sem férfi morfológiai jelek nem fejlődnek ki. Kezdetben a hím- és a nőnemű embrió egyaránt kettős ivarszatórnával rendelkezik: a Wolf-csővel (ductus mesonephricus) és a Müller-csővel (ductus paramesonephricus).

Az ivarszatórnák és a külső nemi szervek fejlődése a magzati szakaszban a vér hormontartalmától függ. A magzat heréjének Sertolli-sejtjei termelnek egy glikoproteint, a müllerian inhibiting factort (MIF), ami a Müller-cső visszafejlődését idézi elő. A női nemből a MIF a Sertolli-sejtek hiányában nem termelődik, így a Müller-cső fenmarad és tuba uterinává, uteruszává, valamint a vagina felső kétharmad részévé alakul.

Kezdetben a Müller-cső három részt különíthetünk el. Cranialis részt, ami a coeloma üregébe nyílik; középső részt, ami keresztezi a Wolf-csövet és caudalis részt ami összenyílik az ellenoldali Müller-csővel. A két első szakaszból a tuba uterina alakul ki, az egyesült Müller-csövekből pedig a corpus és cervix uteri, valamint a hüvely felső kétharmada. Eleinte a két ductus septummal elválasztott, de később ennek felszívódásával összeolvadva alakul ki az egységes canalis uteri. A ductusok egyesülési zavarainak következtében alakulnak ki a méh és a hüvely fejlődési rendellenességei, melyek önállóan, de együttesen is előfordulhatnak. Osztályozásuk a Müller-csövek egyesülésének elmaradási foka szerint történik (14, 17, 18).

A Müller-cső egyesülésének elmaradása a reprodukció zavarait okozhatja. Bár a teljes populációra vonatkozó adatunk nincs, azt tudjuk, hogy a spontán abortuson átesett nők 8–15%-ában diagnosztizálták az uterus ezen fejlődési rendellenességét (3, 5). Az uterus fejlődési rendellenessége oka lehet infertilitásnak, habitualis vetélésnek. Nem teljesen tisztázott, hogy a septum milyen mechanizmus alapján okoz komplikációkat. *White* szerint az intrauterin nyomás emelkedése és bizonyos mértékű cervicalis elégtelenség is felelős lehet a későbbi spontán abortusért (20). Más szerzők szerint a Müller-cső abnormalitása az embrió és a placenta fejlődéséhez nem biztosít elégséges vascularisatiót, emellett a csökkent intrauterin térfogat és a cervicalis incompetencia is szerepelhet kórokként (15).

Eleinte ezen fejlődési rendellenesség megoldására csak laparotomiával nyílt lehetőség (*Jones, Strassmann, Tompkins, Papp* stb.). Ezek a beavatkozások a hasfal és az uterus megnyitását igényelték, általános érzéstelenítésben, tartós kórházi ápolás mellett. Ezzel ellentétben napjaink minimálisan invazív módszere, a hiszteroszkópia, nemcsak a Müller-cső egyesülési zavarának típusát és mértékét mutatja meg, hanem terápiás lehetőséget is biztosít (2).

A septotomia kivitelezéséhez három módszer áll rendelkezésünkre: olló, resectoszkóp, lézer. Az ollók közül a semirigid 3 mm-es formák a legelterjedtebbek. Ezek elég kicsik ahhoz, hogy különösebb nehézség nélkül áthaladjanak a hiszteroszkóp munkaszatórnáján. Száraik tágra nyithatók, így vastagabb septumok is átvághatókká válnak (12).

A 40–60 W teljesítményű árammal működő resectoszkópnak számos előnye van: nem túl drága, könnyen alkalmazható, segítségével a septum gyorsan átvágható. A resectoszkóp mozgatható munkaeleme egy cserélhető, változó méretű, húrszerű monopoláris elektróda. *Hamou és munkatársai* elektromos kést használtak, amely a munkaszatórnán bevezethető tüelektródából állt. Biztonságos, nagyfrekvenciás monopoláris áramot használva végzik a beavatkozást (8).

Más szerzők a lézer technika alkalmazását javasolják (13). A saját gyakorlatunkban ezt nem alkalmaztuk.

Bármelyik módszert választjuk is, a végső cél az uterus üregének a helyreállítása. Ahhoz, hogy a méhüreg belfelszínét optikai módszerrel vizsgálni lehessen, ki kell azt tágítani, és a beavatkozás teljes ideje alatt ezt az állapotot fent kell tartani. Ezt a célt szolgálják a disztendáló médiumok (14). A kezdetekben CO₂-befújásával tették láthatóvá az uterus üregét. Bár az eljárás egyszerű és olcsó, vérzés esetén a látási viszonyok jelentősen romlanak, a méhüreg öblítése sem megoldott, így a folyékony médiumok kerültek előtérbe. Ezek közül a Dextran 70-et, az 5%-os dextrót, ill. a 1,5%-os glicin oldatot használják. Ezen oldatok, a Dextran kivételével alacsony viszkozitásúak, tiszta látómezőt biztosítanak, elektromosan nem vezetők. Elektromos áram nélküli resectionál a fiziológiás sóoldat is alkalmazható. A két tubuszadékok azonosítása után a septumot alulról a fundus felé haladva, előrefelé vágva metsszük át.

Az uterusseptumot bemetszeni és kimetszeni lehet. Az eredmények alapján jobb hatásfokú és egyszerűbb technikának a bemetszés mutatkozik (3). A gravitációs vagy a 80–100 Hgmm-es túlnyomás alkalmazásával, folyamatosan tágítva az uterus üregét metsszük be a septumot. A septumot a fundusig választjuk szét. A műtét legkritikusabb része, hogy milyen mélységben állítsuk le a resectiót, elkerülve a myometrium károsodását, a perforációt, ill. a késői komplikációnak számító posztoperatív összenövéseket. Segítségül szolgálnak a tubuszadékok. Amikor azok a hiszteroszkóp visszahúzásával mindkét oldalon láthatóvá tehető, ill. kis intenzitású vérzés jelenik meg a látótérben, jelezvén, hogy elértük a kötőszövet-myometrium határt, indokolt befejezni a beavatkozást.

Párhuzamosan végzett laparoszkópia segítségével még biztonságosabbá válik a műtét. Amikor a hiszteroszkóp fénye egyenesen tűnik át a funduson, nem kell tovább folytatni a bemetszést. Francia szerzők javasolják a septum nagyságának preoperatív mérését ultrahangvizsgálattal és a fenti technikával történő műtét alatti monitorozást, melynek segítségével pontosan eldönthető a resectio mélysége, a myometrium károsodása nélkül (3). Ha a legnagyobb gondosság ellenére is bekövetkezik a perforatio, az vérzéssel és az uterusszal érintkező belek sérülésével járhat, mindamellett gyengül a fundus izomzata is a későbbi hegesezés miatt. A vérzés megszüntetésére az uterus üregébe bevezetett Foley-katéter alkalmazható, melynek ballonját annyira kell felfújni, hogy a vérzést biztonságosan tamponálja. Minimum 4, de szükség esetén akár 24 óráig is az uterus üregében tartható.

Néhány szerző preoperatív terápiaként danazol vagy GnRh-analógot ajánl, ill. pitresszin oldat cervixbe való injektálását. Bár a preoperatív hormonális terápia az endometrium atrophiját okozza, csökkentve ezáltal a vascularizációt, az intraoperatív vérzés valószínűségét, növeli viszont a myometrium károsodásának és a perforatio veszélyét.

Postoperatív terápiaként széles spektrumú antibiotikum alkalmazását is javasolják 3–4 napig. Az összenövések elkerülésére IUD felhelyezése és/vagy 3 hónapos ösztrogénterápia ajánlható. Ha a preoperatív terápiában GnRh-analógot alkalmaztunk, ez hypoösztrogén állapotot előidézve az endometrium regenerációs képességét csökkenti, ebben az esetben az ösztrogénterápia mindenképpen indokolt (3). Számos szerző azonban sem pre- sem posztoperatív

terápiát nem tart szükségesnek, ezek nélkül végzi a septotomiát (1). Saját gyakorlatunk is ez utóbbinak megfelelő.

A beavatkozás, mint bármely műtét, nem veszélytelen. A műtét során előfordulhatnak a disztendáló médiummal kapcsolatban (anaphylaxia, coagulopathia, TUR-szindróma, légembolia) fellépő szövődmények, de nemkülönben veszélyesek a vérzésből, elektromos égésből, mechanikus sérülésből (cervix sérülése, perforatio) származó komplikációk sem.

Egyes szerzők a műtét után 1,5–2 hónappal kontroll hiszteroszkópiát javasolnak. Ennek során lehetőség nyílik az esetleges posztoperatív összenövések oldására, ill. eltávolíthatóvá válik az 1 cm-nél nagyobb septummaradvány is (20). Ezt a gyakorlatot mi nem követjük. A betegeknek terhesség vállalása előtt, az irodalmi adatoknak megfelelően, 2–3 hónap várakozást javasolunk.

Az eredmények alapján anyagunkban a septotomia utáni teherbeesések százalékos aránya (69,23%) megfelel a nemzetközi statisztikának (53,5–77,7%) (5, 9, 15).

A spontán hüvelyi szülések aránya jelentősen nagyobb a császármetszésnél (77,78% / 22,22%). Külföldi szerzők 52–54%-os hüvelyi szülésről és 46–48%-os császármetszésről számolnak be. A különbség nagy valószínűséggel az anyagunkban szereplő betegek viszonylag kis számával magyarázható. Mind az irodalmi, mind a saját adataink alapján látható, hogy a spontán szülések nagyobb gyakoriságúak, ez mindenképpen további előnyt jelent a metroplicációval szemben, hiszen hiszteroszkópia során az egészséges uterusfal megsértése nélkül metsszük át a septumot (2).

Műteteink során intraoperatív és késői szövődmény nem fordult elő.

Összefoglalásul megállapíthatjuk, hogy a Müller-csővek egyesülési zavarai miatt kialakuló septum uteri gyakori oka az infertilitásnak és a többszöri spontán abortusnak. A fejlődési rendellenesség megoldására, a régebbi abdominalis úton végrehajtható metroplicációval szemben jelenleg a hiszteroszkópos transcervicalis septotomia nyújtja a legjobb megoldást. Tapasztalataink alapján a transcervicalis septotomia biztonságos, egyszerű, hatékony, a beteg és az intézmény számára is költségkímélő eljárás, mely jelentősen csökkenti a császármetszések arányát is.

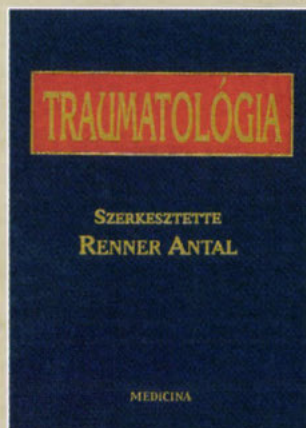
IRODALOM: 1. Assaf, A., Serour, G., Elkady A. és mtsai: Endoscopic management of the intrauterine septum. *Int. J. Gynecol. Obstet.*, 1990, 5, 43-51. – 2. Bacskó, Gy.: Uterine surgery by operative hysteroscopy. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, 1997, 71, 219-222. – 3. Candiani, G. B., Vercellini, P., Fedele, L.: Repair of the cavity after hysteroscopic septal incision. *Fertil. Steril.* 1990, 54, 991-994. – 4. Carrington, B.M., Hricak, H., Nurruddin, R. N.: Müllerian duct anomalies: MR imaging evaluation. *Radiol.*, 1990, 176, 715-720. – 5. Colacurci, N., De Placido, G., Mollo, A. és mtsai: Reproductive outcome after hysteroscopic metroplasty. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, 1996, 66, 147-150. – 6. Colacurci, N., De Placido, G., Perino, A. és mtsai: Hysteroscopic Metroplasty. *J. Am. Assoc. Gynecol. Laparosc.*, 1998, 5, 171-174. – 7. Fülöp T.: Hiszteroszkópia a női meddőség kezelésében. In *Nőgyógyászati endoscopia*. Szerk.: Rákóczi I., Gerő Gy., Endoszkópia Haladása Alapítvány, Budapest, 1994, 231-286. old. – 8. Hamou, J.: Electroresection of fibroids. In *Endoscopic Surgery for Gynaecologists*. Szerk.:

Sutton C., Diamond M. Saunders, London, 1993, 327-330. old. – 9. *Hickok, J. R.*: Hysteroscopic treatment of the uterine septum: clinican' s experience. Am. J. Obstet. Gynecol., 2000, 182, 1414-1420. – 10. *Makino, T., Umeuchi, M., Nakada, K.*: Incidence of congenital uterine anomalies in repeated reproductive wastage and prognosis for pregnancy after metroplasty. Int. J. Fertil., 1992, 3, 167-170. – 11. *Mencaglia, L., Tantini, C.*: Hysteroscopic treatment of septate and arcuate uterus. Gynaecol. Endosc., 1996, 5, 151-154. – 12. *Nisolle, M., Donnez, J.*: Endoscopic treatment of uterine malformations. Gynaecol. Endosc., 1996, 5, 155-160. – 13. *Nisolle, M., Donnez, J.*: Müllerian fusion defects: septoplasty and hemihysterectomy of the rudimentary horns. In Atlas of Laser Operative Laparoscopy and hysteroscopy. Szerk.: Donnez J., Nisolle M. Carnforth: Parthenon, 1994, 295-304. old. – 14. *Papp Z.*: Nőgyógyászati műtéttan és a beteg perioperatív ellátása. A szülészet-nőgyógyászat tankönyve. Semmelweis Kiadó Budapest, 1999, 773-848. old. – 15. *Preuthipan, S., Linasmita, V.*: Reproductive out-

come following hysteroscopic treatment of the septate uterus: a result of 28 cases. J. Assoc. Thai., 2001, 84, 166-170. – 16. *Propst, A. M., Hill, J. A.*: Anatomic factors associated with recurrent pregnancy loss. Semin. Reprod. Med., 2000, 18, 341-350. – 17. *Sadler, T. W.*: Orvosi embryológia. Medicina Könyvkiadó Rt., Budapest, 1999. – 18. *Sutton, C. Diamond, M. P., Valle, R. F.*: Hysteroscopic uteroplasty in Endoscopic Surgery for Gynecologists. W. B. Sanders Company Ltd., London, 1998, 553-567. old. – 19. *Tantini, C., Napolitano, A. C., Tisa, E. és mtsai*: Perioperative Complications in hysteroscopy. In Proceedings of 5th Congress of the European Society for Gynaecological Endoscopy, Bratislava. Szerk.: Busacca M., Mencaglia L. – 20. *White, M. M.*: Uteroplasty in infertility. Proceedings of Royal Society of Medicine., 1960, 53, 1006-1009. – 21.: *Whittaker, M. D., Garry, R.*: Modern management of congenital abnormalities of the uterus. C. Obstet. Gynaecol. 1995, 5, 41-45.

(Birinyi László dr., Debrecen, Nagyerdei krt.98. Pf. 37. 4012)

A MEDICINA KÖNYVKIADÓ ajánlata



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 tudunk: 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

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 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

ajánlata



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 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 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.

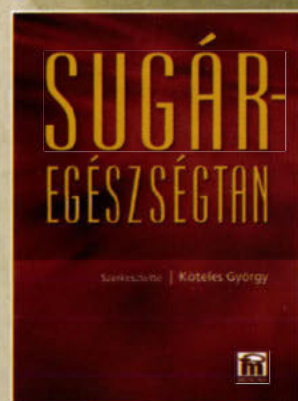
Formátum: 168 × 238 mm Terjedelem: 380 oldal Bolti ár: 6800 Ft

Sugáregészségtan

Szerkesztette: **Köteles György**

Az alig több mint száz éve megismert természetes és mesterséges sugárzás mára civilizált életünk részévé vált. Ezeket széles körben alkalmazzuk az orvostudományban, az iparban, a kutatásban. Közben a felismert biológiai hatások veszélyei is egyre nyilvánvalóbbá lettek. A könyv ismerteti az emberi környezetben előforduló sugárforrásokat, az ionizáló és a nem ionizáló sugárzások biológiai hatásait. Olvashatunk a sztochasztikus és a determinisztikus biológiai hatásokról, az ionizáló sugárzások fizikai jellemzőiről, a sugárvédelemre vonatkozó jogszabályokról.

Formátum: 168 × 238 mm Terjedelem: 364 oldal Bolti ár: 3600 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

Faggyúmirigy eredetű multiplex daganat coloncarcinomával – Muir–Torre-szindróma

Vajda Adrienne dr., Scharrer Krisztina dr. és Baló-Banga J. Máttyás dr.

Magyar Honvédség Központi Honvédkórház, Budapest, Bőrgyógyászati Osztály és Rendelőintézet
(osztályvezető főorvos: Baló-Banga J. Máttyás dr.)

A Muir–Torre-szindróma autoszomális domináns öröklődésű genodermatosis. A diagnózis kritériumai: legalább egy faggyúmirigy eredetű tumor a bőrön és legalább egy belszervi daganat jelenléte. A bőrtumороkat fontos jelnek kell tekintenünk, mivel megelőzhetik a visceralis daganatok kialakulását. A szerzők 62 éves férfi esetét ismertetik. Plasztikai sebészeti osztályukon a törzs három különböző területéről távolítottak el egy-egy növedéket. Egy faggyúmirigy-epitheliomának, egy faggyúmirigy-adenomának, egy pedig faggyúmirigyráknak bizonyult szövettani vizsgálattal. Ennek nyomán történt részletes daganatkutatás során derült fény a proximális colonszakasz panaszát még nem okozó elváltozására. Az eltávolított vastagbél szakasz hisztológiai vizsgálata adenocarcinomát igazolt. Esetük bemutatásával felhívják a figyelmet arra, hogy faggyúmirigy eredetű daganat diagnózisa esetén a tumorkutatás életmentő lehet.

Kulcsszavak: Muir–Torre-szindróma, faggyúmirigy-adenoma, -epithelioma és -carcinoma, coloncarcinoma

Multiple sebaceous tumours with colon cancer – Muir–Torre syndrome. The Muir–Torre syndrome is an autosomal-dominant genodermatosis. The criteria of the diagnosis is the occurrence of at least one sebaceous skin tumour and at least one malignant internal tumour. Skin tumours must be considered as very important signs because they may precede visceral malignancies. The authors present the case of a 62 years old man. Three tumours were excised from three different locations of his trunk in the Plastic Surgery Ward of our hospital. The tumours proved to be sebaceous adenoma, sebaceous epithelioma and sebaceous carcinoma by histology. Because of this result, we had conducted a detailed tumour screening which found a non-symptomatic malformation of the proximal colon tract. Histology of the resected colon part revealed adenocarcinoma. With the presentation of this case the authors call attention on the fact, that in case of the diagnosis of a sebaceous skin tumour, careful tumour screening could be lifesaving.

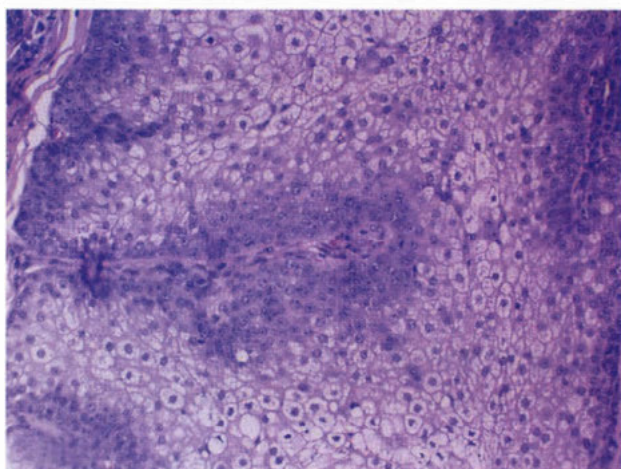
Key words: Muir–Torre syndrome, sebaceous adenoma, epithelioma and carcinoma, colon carcinoma

1966-ban Muir, Yates Bell és Barlow multiplex keratoacanthomával társult többszörös belszervi tumort írt le (24). Egy évvel később Torre számolt be egy férfi betegről, akinek bőrén több faggyúmirigy eredetű tumort észlelt kétszeres primer belszervi carcinomát követően (33). 1982-ben Fahmy és munkatársai javasolták először a Muir–Torre-szindróma elnevezést olyan esetekben ahol multiplex belszervi malignus tumor faggyúmirigy-proliferációval és/vagy keratoacanthomával társul (7). Az 1990-es évek elejére 120 beteget közöltek.

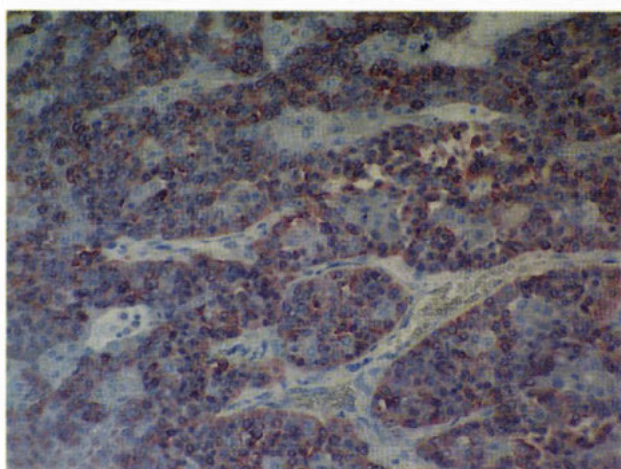
A Muir–Torre-szindrómában észlelt faggyúmirigy-tumороk általában alacsony malignitásúak. A belszervek közül elsősorban a tápcsatorna alsó szakasza érintett, az esetek 60%-ában a proximális colonszakasz. A bőrtumороkat fontos jelnek kell tekintenünk, mivel megelőzhetik a visceralis daganatok kialakulását. A szindrómát ma a hereditaer, nem polyposus colorectalis rák szindróma szubtipusának tartják, mindkettőben leírt MSH2 és MLH1 gén mutációi miatt (6).

Esetismertetés

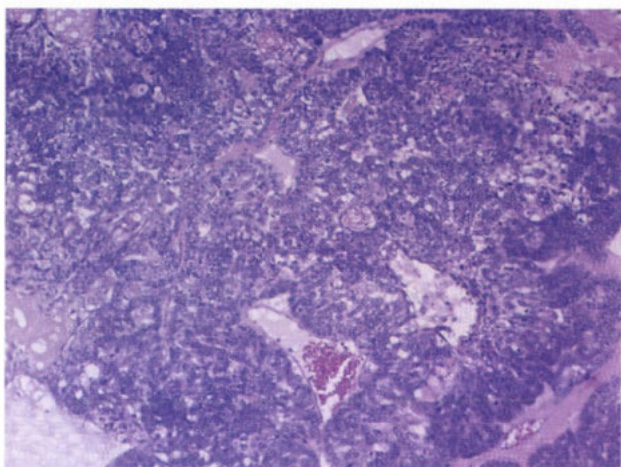
A 62 éves férfi kórelőzményében hypertonia, coronaria bypass műtét, kövesség miatti cholecystectomy szerepelt. Az 1990-es évek elején a hajas fejbőről több alkalommal, nem ismert természetű növedékeket excindáltak. Mater 61 éves korban hunyt el, a beteg elmondása szerint kifekélyesedett bőrdaganata volt. A családi anamnézis daganatok irányában egyebekben negatív. Apja hypertoniás volt. Betegünk három testvére krónikus alkoholizmus következményei miatt halt meg. Egy fiútestvére és egy fiúgyermeké él, de hosszú évek óta nem tartott velük kapcsolatot, egészségi állapotukról sem tudott. A beteg törzsének különböző területeiről három növedéket excindáltak kórházunk plasztikai sebészeti osztályán. A szövettani feldolgozás faggyúmirigy eredetű adenomát, epitheliomát (1. és 2. ábra) és carcinomát igazolt (3. ábra). A faggyúmirigyrákból készült metszeteken elvégeztük a PAS, citokeratin, EMA és S100 reakciókat a diagnózis bizonyítása céljából (4. és 5. ábra). A proliferációs aktivitás mértékét, vagyis a Ki67 expressziót MIB1 antitesttel vizsgáltuk (6. ábra). A multiplex sebaceous tumor jelenléte



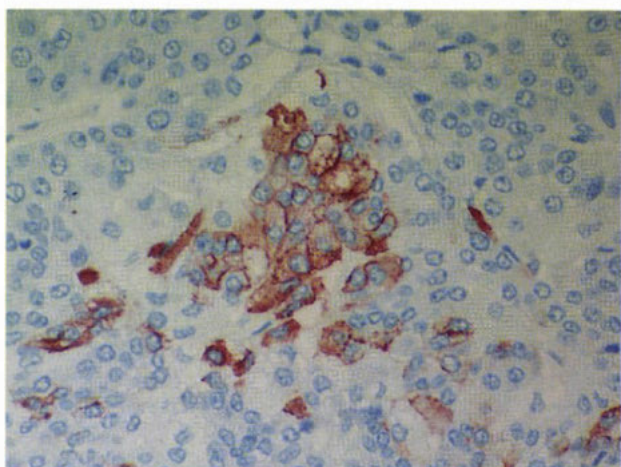
1. ábra: Sebaceous adenoma. A lobulus nagy részét kiérett faggyúsejtek alkotják (HE, 200 ×)



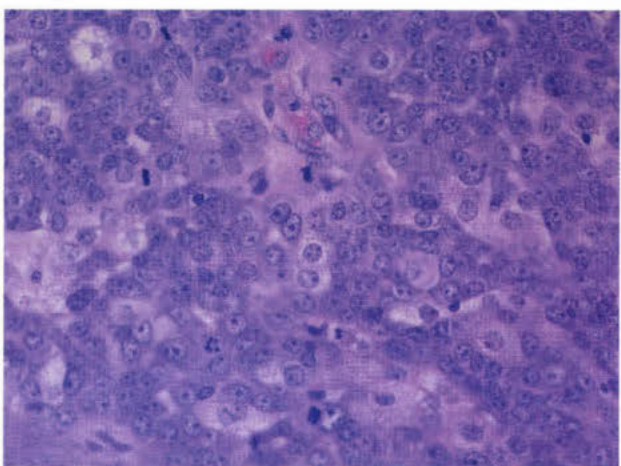
4. ábra: Sebaceous carcinoma. Diffúz citokeratin pozitívitás (CK/MNF116, 100 ×)



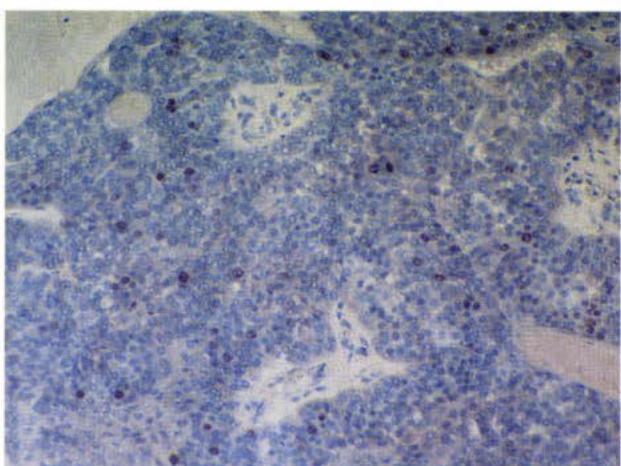
2. ábra: Sebaceous epithelioma. A lobularis szerkezet felbomlott, a germinatív sejtek nagyobb számban vannak jelen, mint a faggyúsejtek (HE, 100 ×)



5. ábra: Sebaceous carcinoma. A daganat foltokban EMA pozitív (EMA/N1504, 200 ×)



3. ábra: Sebaceous carcinoma. Atípiá, oszló sejtek a tumorban (HE, 400 ×)



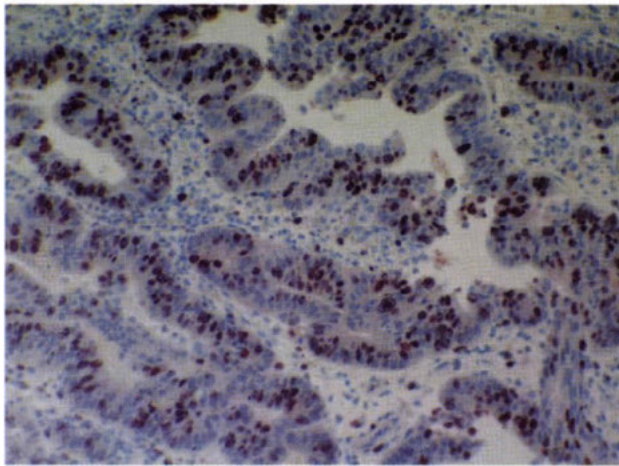
6. ábra: Sebaceous carcinoma. A tumorsejtek egy része Ki67-et expresszál (MIB1/M7240, 100 ×)

miatt a Muir–Torre-szindróma alapos gyanúja merült fel. A szindrómában leírt leggyakoribb gastrointestinalis érintettség miatt a tumorkutatást rektoszkópiával és kolonoszkópiával kezdtük. Ennek során derült fény a flexura lienalis magasságában lévő térszűkítő folyamatra, melynek biopsziája, majd az eltávolított vastagbélszakasz hisztológiai vizsgálata adenocarcinómát igazolt. A vastagbél daganat metszetein vizsgáltuk a p53 mutáns gént és a Ki67 expressziót. Ezek fotóit mutatjuk be a 7. és 8. ábrákon.

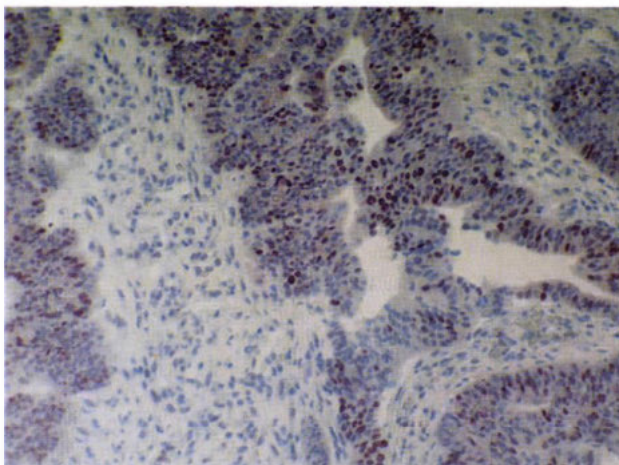
Mind a faggyúmirigy-carcinómából, mind az adenocarcinómából készült metszeten valamennyi immunhisztokémiai reakciót a Dako cég reagenseivel végeztük LSAB®2 rendszerben. Sebészeti osztályunkon történt műtétje után a beteg felépült, azóta többszöri kérésünk ellenére sem jelentkezett kontrollvizsgálaton.

Megbeszélés

A többszörös primer tumorok leírása *Billroth* nevéhez fűződik, aki 1889-ben írta le az első ilyen esetet.



7. ábra: Adenocarcinoma colontos. A p53 mutáns kimutatása (p53/N1581, 100 ×)



8. ábra: Adenocarcinoma colontos. Erőteljes Ki67 expresszió (MIB1/M7240, 100 ×)

1932-ben *Warren és Gates* 37, háromszoros primer daganat előfordulásáról számolt be, majd 1959-ben *Molnár és munkatársai* írtak le uteruscarcinoma után megjelent 6 primer szinkron colontumort, melyhez familiáris polyposis nem társult. 1966-ban fogadták el és a következő év elején közölték *Muir és munkatársainak* közleményét egy 43 éves férfiről, akinek két primer duodenum-, egy larynx- és egy colon descendens carcinómáján kívül multiplex keratoacanthomákat is észleltek az arcán (24). A daganatokat alacsony malignitásúnak tartották, eltávolításuk kuratív volt. Felvetették carcinogen anyagok oki szerepét a multiplex primer daganatok kialakulásában. 1967 őszén a „Society Transactions” keretében *Torre* beszámolt egy 57 éves férfi betegről, akinek több, mint száz bőrelváltozást távolítottak el két év alatt. Ezt évekkkel megelőzően a beteg a Vater-papilla-, majd coloncarcinoma eltávolításán esett át. Az esetet az addig ismert szindrómák közé nem tudták besorolni. *Daniels* ekkor javasolta *Torrenak*, ha lenne három ilyen betege, akkor új szindrómaként írhatná le (33). 1982-ben *Fahmy és munkatársai* elsőként javasolták a Muir–Torre-szindróma elnevezést azokban az esetekben, ahol multiplex belszervi rosszindulatú tumor faggyúmirigy-proliferációval és/vagy multiplex keratoacanthomával társul. Hangsúlyozták, hogy a belszervi tumor sokszoros lehet, a túlélés hosszú, a faggyúmirigy eredetű daganatok kiújulhatnak, lokálisan agresszívek. A bőrelváltozásokat fontos jelnek tekintették, megjelenésük esetén a betegek szűrését fontosnak tartották. Felvetették a szindróma öröklődő jellegét (7).

Az 1990-es évek elejére a szindróma leírása teljesesé vált. Definíciója ezek szerint: domináns öröklődésű genodermatosis, melyben legalább egy belszervi, legalább egy faggyúmirigy eredetű daganat és/vagy multiplex keratoacanthoma van jelen. A multiplex keratoacanthomát is fontos jelnek kell tekinteni a bennük kimutatható microsatellita instabilitás miatt (8, 11, 20). A szindróma átlagosan 55 éves életkorban alakul ki (3, 5, 29). A körlefolys viszonylag hosszú, az átlagos túlélés 10 év. Férfi/női érintettség aránya 3:2. A diagnózis felállítható negatív családi anamnézis esetén is (31). A belszervi tumorok megoszlását mutatja az 1. táblázat (4).

A colondaganatok 58%-a jellegzetesen proximálisan a flexura lienalishoz közel alakul ki, megjelenéskor az átlagos életkor 50 év, ami tíz évvel megelőzi az egyéb vastagbélrákok átlagos megjelenési idejét. A lokalizáció és a korai manifesztáció hasonló az egyéb hereditaer gastrointestinalis rákszindrómákhoz. A betegek 28%-ának colonpolyposisa is van, ők veszélyeztetettebbek carcinoma kialakulás szempontjából (3, 4, 26). A betegek több mint felében a primer belszervi tumor többszörös, melynek megjelenését az esetek 41%-ában megelőzi a bőrdaganat vagy a kettő egyidejűleg kerül észlelésre. A faggyúmirigy eredetű bőrdaganatok közül körjelző – érzékenységi sorrendben – a sebaceus adenoma, epithelioma és carcinoma (29). A szindrómára jellegzetes sebaceus adenomában a sejtek EMA pozitivitása alacsonyabb, mint a normális faggyúmirigyben a kevesebb érett sejt miatt. A Ki67 expressziót közel 25%-osnak találták a bazális sebocystákban (14). Benignus adenomákban leírtak ple-

1. táblázat: A belszervi tumorok megoszlása Muir–Torre-szindrómában

| Lokalizáció | Gyakoriság (%) |
|----------------|----------------|
| Colorectalis | 50 |
| Genitourinaris | 25 |
| Emlő | 6–12 |
| Haematológiai | 6–11 |
| Fej-nyak | 5 |
| Vékonybél | 3 |

omorphismust, kifejezett nucleolusokat, nagy vesicularis, heterochrom nucleusokat (23), valamint DNS aneuploiditást és multiploiditást is (15). Mindez arra utal, hogy bár hisztológiailag benignus a faggyúmirigy-adenoma, potenciálisan azonban megvan a malignus transzformáció veszélye (14). Az is lehet, hogy a Muir–Torre-szindrómában jelentkező benignus sebaceus tumorok valójában jól differenciált, alacsony malignitású rákok, melyek sebaceus adenomát utá-

nozhatnak, ami a diagnózist megnehezíti (23). A sebaceus carcinoma szövettanilag rosszul körülhatárolt tumor, mely a differenciált és nem differenciált sejtek arányától függően három fokozatba sorolható (25). Lehet ocularis vagy extraocularis eredetű, melyek közül az előbbi gyakrabban ad metastasist (5, 12, 13, 26). Az ocularis faggyúmirigy rák kialakulásában valószínűen környezeti és genetikai tényezők együttesen játszanak szerepet. HPV-infekció lehetséges etiológiai tényező, a p53 gén mutációja fontos lehet itt is a carcinogenesisben. A p53 expresszió sokkal erőteljesebb volt metastasist adó ocularis faggyúmirigydaganatok esetében (13). Mindkét lokalizációt tekintve – ocularis vagy nem – a tumor hisztológiai és immunhisztokémiai megjelenése azonos (12, 25, 36).

Mind a Muir–Torre-szindrómában, mind a hereditaer nonpolyposis vastagbélrák szindrómában feltűnő a tumorok microsatellita instabilitása. Ezt négy DNS „mismatch repair gén” legalább egyikének megváltozása idézi elő. Ezek az ún. mismatch repair gének a nem megegyező bázispárok korrekciójában

2. táblázat: A tünetmentes vérrokonok ellenőrzésének menete Muir–Torre-szindróma esetén

| Vizsgálat | Férfiak | | Nők | |
|---|--|------------------------------------|--|------------------------------------|
| | kor | gyakoriság | kor | gyakoriság |
| Anamnézis, fizikális vizsgálat* | Bármely életkorban 20 év felett 40 év felett | Először 3 évente Évente | Bármely életkorban 20 év felett 40 év felett | Először 3 évente Évente |
| Emlő vizsgálat | | | Bármely életkorban 20–40 év között 40 év felett | Először 3 évente Évente |
| Rectalis digitális vizsgálat | Bármely életkorban | Először, majd évente | Bármely életkorban | Először, majd évente |
| Széklet Weber-próba occult vérzés kimutatására | Bármely életkorban | Először, majd évente | Bármely életkorban | Először, majd évente |
| Kismedencei vizsgálat | | | Bármely életkorban 18 év felett vagy szexuálisan aktív időszakban | Először, majd évente |
| Laboratóriumi vizsgálatok CEA teljes vérkép (kvantitatív és thrombocytaszám is) | Bármely életkorban | Először, majd évente | Bármely életkorban | Először, majd évente |
| We kémiai vizsgálatok (SMA-20) teljes vizelet Pap-kenet | | | Bármely életkorban 18 év felett vagy szexuálisan aktív időszakban | Először, majd évente |
| Mellkas-röntgen-vizsgálat | Bármely életkorban | Először, majd 3–5 évente | Bármely életkorban | Először, majd 3–5 évente |
| Mammográfia | | | Bármely életkorban 40–49 év között 50 év felett | Először 1–2 évente Évente |
| Kolonoszkópia | Bármely életkorban | Először, majd 5 évente 3 évente | Bármely életkorban | Először, majd 5 évente 3 évente |
| Polypus esetén | | | Menopausában | Először, majd 5 évente |
| Endometriumbiopszia | | | Nagy kockázat esetén** | Először, majd 3–5 évente |

* Beleértve a pajzsmirigy, here, ovarium, nyirokcsomók, szájüreg és bőrrákok vizsgálatát

** Meddőség, obesitás, anovuláció, rendellenes menstruáció vagy ösztrogénkezelés az anamnézisben

játszanak központi szerepet. Mind a két szindrómában az MSH2 és az MLH1 gének öröklődő mutációját írták le (1, 2, 6, 16, 19, 28, 29). A génmutációk és a klinikum részbeni azonossága miatt ma a Muir-Torre-szindrómát a hereditaer nonpolyposis colon carcinoma szindróma variánsának tartják (11, 17, 18, 31). Ezenkívül néhány sporadikus esetet is közöltek, melyek valószínűleg friss mutáció miatt jöttek létre. A szindrómát leírták familiáris hyperlipidemiával, melyben a Muir-Torre-szindrómára jellemzőes colon ascendens adenocarcinoma és a homlokon lévő sebaceous carcinoma mellett follicularis pajzsmirigy adenoma színezte a képet (27).

Differenciáldiagnosztikai szempontból a bőrnövedékeket tekintve a Gardner-szindróma, Cowden-betegség, multiplex trichoepithelioma, m. Pringle, basalsejt-naevus szindróma, Ferguson-Smith-típusú és a Grzybowski-típusú multiplex eruptív keratoacanthoma jön szóba. A faggyúmirigy-carcinomát el kell különíteni a világosejtes laphámráktól, a metastaticus veseráktól, a ballonsejtes melanomától, valamint a parotis sebaceous carcinomájának áttétjétől (25, 29).

Az adott tumor megfelelő extirpatiója, nyirokcsomó-érintettség esetén blokk-dissectio, esetleg radioterápia a megfelelő kezelési mód. Orálisan adott isotretionin 0,8 mg/kg/nap dózisban megelőzheti a cutan tumorok kialakulását (29).

Sebaceous daganat és/vagy multiplex keratoacanthoma megjelenésekor Muir-Torre-szindrómára kell gondolni. A diagnózist legkorszerűbben bizonyítani a „mismatch repair gének” immunhisztokémiai vizsgálatával, negatív módon, vagyis a gének immunfestődésének hiányával lehet. Emellett a kromoszomális microsatellita instabilitás analízis is alátámasztja a diagnózist (21, 22, 30). Mindennek a beteg családjának vizsgálata során is nagy a jelentősége. Az MSH2 és MLH1 gének mutációjával rendelkező családtagoknál fontos a rendszeres tumorkutatás és gondozás, különös tekintettel a bőrre, gastrointestinalis rendszerre és a genitourinaris traktusra (3, 6, 34). Az elvégzendő vizsgálatokat és az ellenőrzés menetét mutatjuk be a 2. táblázaton (3–5). A tumorkutatást célzó kolonoszkópiákat 25 éves korban már el kell kezdeni az érintett családok tagjainál (29).

Magyarországon az első esetet *Tiszlavicz és munkatársai* közölték (32). Esetünkben, mely a második magyarországi esetismertetés, a diagnózis felállítása a bőrgyógyászati tünetelemzés nyomán történt célzott klinikai vizsgálatokkal vált lehetővé.

IRODALOM: 1. *Bapat, B., Xia, L., Madlensky, L. és mtsai:* The genetic basis of Muir-Torre syndrome includes the hMLH1 locus. *Am. J. Hum. Genet.*, 1996, 59, 736-739. – 2. *Bronner, C. E., Baker, S. M., Morrison, P.T. és mtsai:* Mutation in the DNA mismatch repair gene homologue hMLH1 is associated with hereditary non-polyposis colon cancer. *Nature*, 1994, 368, 258-261. – 3. *Cohen, P. R., Kohn, S. R., Kurzrock, R.:* Association of sebaceous gland tumors and internal malignancy: The Muir-Torre syndrome. *Am. J. Med.*, 1991, 90, 606-613. – 4. *Cohen, P. R.:* Muir-Torre syndrome in patients with hematologic malignancies. *Am. J. Haematol.*, 1992, 40, 64-65. – 5. *Cohen, P. R., Kohn, S. R., Davis, D. A. és mtsai:* Muir-Torre syndrome. *Dermatol. Clin.*, 1995, 13, 79-89. – 6. *Esche, C., Cruse, R., Lamberti, C., és mtsai:* Muir-Torre syndrome: Clinical features and molecular genetic analysis. *Br. J. Dermatol.*, 1997, 136, 913-917. – 7. *Fahmy, A., Burgdorf, W. H. C., Schosser, R. H. és mtsai:* Muir-Torre syndrome: Report of a case and reevaluation of the dermatologic features.

Cancer, 1982, 49, 1898-1903. – 8. *Fusaro, R. M., Lemon, S. J., Lynch, H. T.:* Muir-Torre syndrome and defective DNA mismatch repair genes. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 1996, 35, 493-494. – 9. *Goilman-Yahr, M.:* Solitary sebaceous in Muir-Torre syndrome. *Int. J. Dermatol.*, 1996, 35, 601. – 10. *Graells, J., Marcoval, J., Badell, A. és mtsai:* Muir-Torre syndrome in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. *Br. J. Dermatol.*, 1996, 135, 159-161. – 11. *Halling, K. C., Honchel, R., Pittelkow, M.R. és mtsai:* Microsatellite instability in keratoacanthoma. *Cancer*, 1995, 76, 1765-1771. – 12. *Harvey, P. A., Parsons, M. A., Rennie, I. G.:* Primary sebaceous carcinoma of lacrimal gland: A previously unreported primary neoplasm. *Eye*, 1994, 8, 592-595. – 13. *Hayashi, N., Furihata, M., Ohtsuki, Y. és mtsai:* Search for accumulation of p53 protein and detection of human papillomavirus genomes in sebaceous gland carcinoma of the eyelid. *Virchows Arch.*, 1994, 424, 503-509. – 14. *Kanitakis, J., Petiot-Roland, A., Souillet, A. L. és mtsai:* Sebaceous adenomas with atypical immunohistochemical features in the Muir-Torre syndrome. *Br. J. Dermatol.*, 1999, 140, 749-750. – 15. *Kielh, P., Richter, K., Erdelkamp, J. és mtsai:* DNA image cytometry in sebaceous tumours of the Muir-Torre syndrome. *Br. J. Dermatol.*, 1998, 138, 706-708. – 16. *Liu, B., Parsons, R., Papadopoulos, N. és mtsai:* Analysis of mismatch repair genes in hereditary non-polyposis colorectal cancer patients. *Nature Med.*, 1996, 2, 169-174. – 17. *Lynch, H. T., Lynch, P. M., Pester, J. és mtsai:* The cancer family syndrome: Rare cutaneous phenotypic linkage of Torre's syndrome. *Arch. Intern. Med.*, 1981, 141, 607-611. – 18. *Lynch, H. T., Smyrk, T., Lynch, J. F.:* Overview of natural history, pathology, molecular genetics and management of HNPCC (Lynch syndrome). *Int. J. Cancer (Pred. Oncol.)*, 1996, 69, 38-43. – 19. *Lynch, H. T., Leibowitz, R., Smyrk, T. és mtsai:* Colorectal cancer and the Muir-Torre syndrome in a gypsy family: a review. *Am. J. Gastroenterol.*, 1999, 94, 575-580. – 20. *Lynch, H. T., Fusaro, R. M., Roberts, L.:* Muir-Torre syndrome in several members of a family with a variant of the cancer family syndrome. *Br. J. Dermatol.*, 1985, 113, 295-301. – 21. *Machin, P., Catusus, L., Pons, C. és mtsai:* Microsatellite instability and immunostaining for MSH-2 and MLH-1 in cutaneous and internal tumors from patients with the Muir-Torre syndrome. *J. Cutan. Pathol.*, 2002, 29, 415-420. – 22. *Mathiak, M., Rütten, A., Mangold, E.:* Loss of DNA mismatch repair proteins in skin tumors from patients with Muir-Torre syndrome and MSH2 or MLH1 germline mutations: establishment of immunohistochemical analysis as a screening test. *Am. J. Surg. Pathol.*, 2002, 26, 338-343. – 23. *Misago, N., Narisawa, Y.:* Sebaceous neoplasms in Muir-Torre syndrome. *Am. J. Dermatopathol.*, 2000, 22, 155-161. – 24. *Muir, E. G., Yates Bell, A. J., Barlow, K. A.:* Multiple primary carcinomata of the colon, duodenum, and larynx associated with keratoacanthomata of the face. *Br. J. Surg.*, 1967, 54, 191-195. – 25. *Nelson, B. R., Hamlet, K. R., Gillard, M. és mtsai:* Sebaceous carcinoma. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 1995, 33, 1-15. – 26. *Paraf, F., Sasseville, D., Watters, A.K. és mtsai:* Clinicopathological relevance of the association between gastrointestinal and sebaceous neoplasms: The Muir-Torre syndrome. *Hum. Pathol.*, 1995, 26, 422-427. – 27. *Ródenas, J. M., Herranz, M. T., Tercedor, J. és mtsai:* Muir-Torre syndrome associated with a family history of hyperlipidemia. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 1993, 28, 285-288. – 28. *Rütten, A., Burgdorf, W., Hügel, H.:* Cystic sebaceous tumors as marker lesions for the Muir-Torre syndrome. *Am. J. Dermatopathol.*, 1999, 21, 405-413. – 29. *Schwartz, R. A., Torre, D. P.:* The Muir-Torre syndrome: A 25-year retrospect. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 1995, 33, 90-104. – 30. *Southey, M. C., Young, M. A., Whity, J. és mtsai:* Molecular pathologic analysis enhances the diagnosis and management of Muir-Torre syndrome and gives in sight into its underlying molecular pathogenesis. *Am. J. Surg. Pathol.*, 2001, 25, 936-941. – 31. *Suspiro, A., Fidalgo, P., Cravo, M. és mtsai:* The Muir-Torre syndrome: A rare variant of hereditary nonpolyposis colorectal cancer associated with hMSH2 mutation. *Am. J. Gastroenterol.*, 1998, 93, 1572-1574. – 32. *Tiszlavicz L., Hódi Zs., Tihanyi Z.:* Muir-Torre-szindróma. *Orv. Hetil.*, 1999, 140, 251-254. – 33. *Torre, D.:* Multiple sebaceous tumors. *Arch. Dermatol.*, 1968, 98, 549-551. – 34. *Vigo, F. C., Pardo, R., Saenz, D. és mtsai:* Muir-Torre syndrome with multiple neoplasia. *Br. J. Surg.*, 1992, 79, 1161. – 35. *Vogelbruch, M., Rutten, A., Bocking, A. és mtsai:* Differentiation between malignant and benign follicular adnexal tumors of the skin by DNA image cytometry. *Br. J. Dermatol.*, 2002, 146, 238-243. – 36. *Wolfe, J. T., Yeatts, R. P., Wick, M.R.:* Sebaceous carcinoma of the eyelid: errors in clinical and pathological diagnosis. *Am. J. Surg. Pathol.*, 1984, 8, 597-606.

(Vajda Adrienne dr., Budapest, Róbert Károly krt. 44. 1134)

A MEDICINA KÖNYVKIADÓ ajánlata



Kathryn M. Lewis

Az EKG alkalmazásának zsebkönyve

Szerkesztette: Kathleen Handel

Fordította: Jancsó Ágnes

Elfogadott tény, hogy az EKG megbízható eszközünk az arrhythmiai 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 arrhythmiai 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: 2780 Ft

Gyermekkori légzőszervi megbetegedések

Szerkesztette: Cserháti Endre, Gyurkovits Kálmán, Nagy Béla

A könyv általános része a légzőrendszer fejlődését, élettani működését, elváltozásainak anamnéziséét, diagnosztikáját, a gyógyszeres és a nem gyógyszeres terápiaformák általános ismertetését tartalmazza. A második rész az újszülöttkori, a harmadik a csecsemő- és gyermekkori légzőszervi működészavarokat veszi sorra. A negyedik nagy fejezet a kóros immunválaszon alapuló – sajnos egyre gyakoribb – gyermekkori légzőszervi megbetegedéseket ismerteti, az ötödik, Egyéb légzőszervi betegségek cím alatt foglalja össze az akut sürgősségi ellátást igénylő állapotokat, a krónikus progresszív betegségeket, a mediastinum megbetegedéseit, a gyógyszerek és mérgezések okozta légzőszervi betegségeket, a neuromuszkuláris megbetegedések légzőrendszert érintő, valamint a csontos mellkas rendellenességeiből eredeztethető pulmonális következményeket. Tárgyalja az apnoéval járó csecsemőkori szindrómákat, a tüdőembóliát, az atelectasiát és a pulmonológiai érintettséggel járó szisztémás betegségeket. A hatodik rész a gyermekkorban előforduló légzőszervi tumorokat mutatja be. A könyv három, szakterületén nagy elismertségnek örvendő szerkesztője mellett a részterületek 23 specialistája vett részt az összefoglaló munka megírásában.

Formátum: 202 × 285 mm Terjedelem: 404 oldal Bolti ár: 6200 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

Balassa János méltatása 2002-ben



1. ábra: Balassa János (1814–1868)

A Magyar Sebész Társaság ma 80. alkalommal szervezi meg a Balassa-émlékelőadást és az ezzel járó emlékérem átadást. Ma a 80. alkalommal éri az a megtiszteltetés a magyar sebésztársadalom erre kiválasztott tagját, hogy előadásával bizonyítsa azt, hogy mi magyar sebészek őrizzük és ápoljuk Balassa János emlékét, szellemiségét. Hívek vagyunk Balassa elveihez, példánkul szolgál hazafisága, helytállása, szakmai és tudományos életműve. Lankadatlanul törekszünk arra, hogy méltónak bizonyuljunk ehhez a szellemi örökséghez és azt hiánytalanul továbbadhassuk utódainknak. Ezeknek az emlékelőadásoknak közel százéves hagyománya van. Egy évszázad alatt ez a 80. alkalom, amikor egy megilletődött, a megtisztelő feladattól áthatott utód Balassa munkásságát, életútját elemezve megkísérel megfejteni nagyságának, napjainkig töretlen kisugárzásának titkát.

Mi az, ami egy évszázad óta fenntartja a magyar sebészi közéletben ezeknek az emléküléseknek a hagyományát és fenntartja Balassa János személyiségének mítoszát? Az egyik legfontosabb tényező a magyar sebészek – egyes időszakban bevallott, más időszakban elhallgatott – nemzeti öntudata. A Magyar Sebész Társaság a Balassa-émlékelőadásokkal

A szerkesztőség felkérésére írt tanulmány.

Elhangzott a Balassa János emlékelőadáson (2002. május 17-én)

tudatosan vállalja szakmai hagyományaink tiszteletét és ápolását, tudatosan és deklaráltan társaságunk szellemi szimbólumává, alapító atyjává emeli Balassa alakját.

Magyary-Kossa Gyula a múlt század kiváló orvos-történésze, a Magyar Orvosi Emlékek (Budapest, 1929) című könyvében azt írja: „Mikor én az adatokat gyűjtögetni kezdtem, akkor még a régi magyar orvosokról édeskeveset tudtunk – jóformán semmit.” Könyvében más helyütt igen érzékletesen fogalmazza meg szakmai múltunk kutatásainak indítékait: „Magyarország külső és belső ellenségei szorgalmasan emlegették azt a bizonyos magyar ugart, amely csak azóta kezd valamit produkálni, mióta ők is megtermékenyítik, annak előtte pedig nem termett rajta se fű, se fa csak királydinnye és koldustetű. Ezek a gonosz célzatú ráfogások hatalmasan ösztönöztek arra, hogy szerény erőmmel tovább kutassam a régi magyar orvosok kultúrtörténetébe vágó emlékeket, annál inkább, mert meg voltam győződve, hogy ezek a rágalmak csakis azért élhetnek tovább, mert mi magyarok sohasem törődünk valami sokat a múltunkkal” (5).

Ugyanezek az érvek és indítékok vezették a Magyar Sebész Társaságot, amikor minden évben egyszer ünnepi tudományos ülésen idézzük fel Balassa Jánosnak, a magyar sebészet legfényesebb alakjának emlékét, hogy az arra érdemesített kitüntetett Balassa János életútját, munkásságát elemezze, és ebből merítsünk erőt és szellemi energiát feladataink teljesítéséhez.

Ki volt Balassa János?

1814-ben született egy kis Tolna megyei faluban Sárszentlőrincen, mint evangélikus lelkész gyermeke. Erkölcsi tartását, becsületét, tisztességét, szorgalmát és munkaszeretét minden bizonnyal a szülői házból hozta.

1832-től 1835-ig a budapesti egyetem orvoskarának hallgatója, de 1835-ben átiratkozik a bécsi egyetemre, és itt szerez 1838-ban orvos sebésztudori és szülézmesteri diplomát. Álljunk itt meg egy percre. Mi készítette a fiatal orvostanhallgatót arra, hogy tanulmányait Bécsben folytassa?

Hogy a kérdésre választ adhassunk, hívjuk ismét Magyary-Kossa Gyulát segítségül:

„... a magyar medikusnak, ha a kor színvonalán álló képesítésre akart szert tenni, vagy Bécsbe, vagy a távolabbi külföldre kellett mennie” (5).

Ennek az volt a magyarázata, hogy Habsburg Miksa osztrák császár és magyar király 1526-ban elrendelte, hogy „országában” csak az folytathat orvo-

si gyakorlatot, akit a bécsi egyetemen avattak doktornak. A XIX. században is érvényes rendelkezés a Magyarországon felavatott orvos-doktoroktól megvonta azt a jogot, hogy a monarchia más tartományaiban gyakorlatot folytassanak, hiszen csak a bécsi egyetemen felavatottak működhetnek az egész birodalom területén.

A monarchiában nem volt tökéletes a vallási türelem sem, bár Balassa tanulmányainak idején már nem volt érvényben az előző századi állapot: „Sajnos, hogy túltengett a vallási elfogultság, a bécsi egyetemen még a 18. század második felében sem avatták doktornak a protestánsokat, sőt a nagyszombati egyetemen is így akarták ezt csinálni” (5).

Habsburg Miksa rendelkezése a XIX. században is érvényes volt, és ez a diákok viselkedését meghatározta. Aki az egész birodalom területére érvényes működési szabadságot kívánt – mint ahogy Balassa János is – az a bécsi egyetemen kényszerült tanulni. Legyünk őszinték, ha itt tanult azzal nem járt rosszul.

A bécsi egyetem orvosi karán a hallgatók csaknem fele évtizedeken át magyar volt. Az 1866–1886 közötti 20 év alatt Bécsben 46 000 orvost avattak, akik közül 25 000 osztrák, 21 000 pedig magyar volt és jócskán akadtak olyan évek is, amikor a magyar hallgatók voltak többségben. Az nem volt véletlen, hogy a bécsi egyetemnek ilyen nagyszámú magyar hallgatója volt. A XIX. században az orvosképzés Bécsben a monarchia privilegizált oktatási ágazata volt. Ebben a korszakban talán sehol a világon nem koncentráldott ilyen mértékben az orvostudomány szellemi elitje. Ha ez idő tájt lett volna Nobel-díj, bizonyára több bécsi egyetemi tanár került volna a kiválasztottak közé.

Ez a kiemelt helyzet természetesen csak a monarchia más országai oktatásügyének rovására volt fenntartható. A magyar egyetemek rendezettségű szabályozott szervezeti és pénzügyi, támogatottsági hátránya csak báró Eötvös József minisztersége alatt szűnt meg.

De térjünk vissza Balassa pályafutásához. Magyar és lutheránus volta miatt kettősen hátrányos volt a helyzete. Tanárai azonban – elsősorban J. Wattmann és F. Schuh professzorok – felismerték tehetségét, méltányolták szorgalmát, képességeit, és támogatták.

Már pályájának Bécsi időszakában is messze kiemelkedik pályatársai közül. Elsősorban a nagyszerű sebész, Wattmann professzor támogatja, és ő segíti át a pályát zökkenőin a fiatal magyar tehetséget. Balassát példátlan kitüntetés éri 1841-ben, magyar és protestáns volta ellenére 16 pályázó közül őt nevezik ki Joseph Wattmann klinikájára ösztöndíjas műtönövendéknek.

Nem csodálhatjuk hát, hogy Wattmann professzor mindörökké szakmai példaképe maradjon: „Wattmann tanácsos megbecsülhetetlen tanaira örömmel emlékezve, csak magasztalólag szólhatok.” – írja később visszaemlékezve (2).

Balassa 1843-ban határozza el, hogy odahagyja Bécsset, és hazatér Magyarországra. Képesítése, szakmai kiképzése és már ekkor is kiemelkedő tudományos teljesítménye alapján méltán pályázza meg a

Pesti Egyetem Sebészeti katedráját, amely Stáhly Ignác halálával üresedett meg.

Balassa pesti pályafutásának indulása csaknem igazolta a régi közmondást, mert bizony úgy látszott, hogy ő sem lehet próféta a saját hazájában. A pesti korifeusok a leköszönő Stáhly Ignác helyére szakmailag jelentéktelen riválisát – Piszkovics doktort – akarták kinevezni. Az állást csak magas bécsi pártfogóinak támogatásával nyerhette el.

Egyik bécsi támogatója – prof. G. Türkheim – így nyilatkozott róla: „a pesti egyetemnek csak gratulálni lehetne, ha egy ilyen kiváló egyéniséget meg tud nyerni magának.” Ahhoz tehát nem fér kétség, hogy a kicsinyes, provinciális, kizárólag helyi érdekektől vezérelt pesti tanári karral szemben Balassa a kinevezését bécsi mestereinek köszönhette.

A nemzeti érzéstől vezérelve hazájába visszatért sebész igen szomorú helyzetet fogadta. A pesti egyetemi és kórházi viszonyok elszomorítóan nyomorúságosak voltak a Bécsben megszokott szinthez viszonyítva. Balassa Pesten mérhetetlenül mostoha körülmények között kezdte el sebészi tevékenységét. A sebészet 14 ágyon működött, nem volt ambuláns vizsgálója és felvételi helyisége, és műtéteit más tanársékekkel közösen egy tanteremben végezte.

Működését egy szűkös ispotályban kezdte, amiből kitarthata, szorgalma, szervezőkészsége néhány év alatt kiválóan működő, mintaintézményt varázsol. Pesti kinevezését követően nem hagyja el többé hazáját, bár többször hívták Bécsbe egyetemi tanárnak.

Bécsi mestereit soha nem tagadja meg, a bécsi iskola tanai, Wattmann, Rokitsansky és Skoda megállapításai mindig hivatkozási alapot és követendő példát jelentenek számára. Amikor azonban a történelem választás elé állítja, habozás nélkül Magyarország ügye mellé áll. Balassa nemcsak szavakkal, hanem egész életével bizonyította hazafiságát. A forradalom mellé állt, Kossuthot mindenben támogatta. A magyar történelem egyik legszebb korszakában, a 48-as forradalomban aktívan részt vett. Asszisztenciával, Markusovszkyval együtt a harctéren végezték a sebesültellátást.

A szabadságharc elbukik, és 1849 ősze, „a grand massacre napjai” (5) következnek. Kossuthhoz intézett levele bizonyítékként szolgál Balassa ellen, és ezért a szabadságharc bukása utáni megtorló intézkedések során börtönbe zárják. Itt egy épületben raboskodik Batthyány Lajos miniszterelnökkel. A miniszterelnököt a statáriális bíróság kötél általi halálra ítéli. Hogy a megalázó kivégzést elkerülje, öngyilkosságot kísérel meg. Ekkor hangzik el a segélykiáltás az örök szájából: „Um Gottes willen Herr von Balassa, stehen Sie auf, der Batthyány hat sich erdolcht!” („Az Istenért Balassa úr keljen fel, a Batthyány megszúrta magát!”). Balassa azonnal elsősegélyt nyújt, a sebeket ellátja és bekötözi a több sebből vérző miniszterelnököt. Azonnal kijelenti, hogy a kivégzést nem lehet a betegen végrehajtani. Két hivatalos fogházi orvost hívnak, akik ugyanezt állapítják meg. Becsületükre válják, orvosi tisztességük előbbre való volt érdekeiknél. Magyarországon egy évszázaddal később sajnos más orvosi viselkedést is láttunk a börtönökben. De a hatalom akkor is ke-

gyetlen volt, nem ismert humánumot. Batthyányt mégis kivégzik másnap, de állapotának „köszönhetően” golyó általi halállal és nem akasztással.

A szörnyű események után 3 hónappal Balassa már szabad. Budapestnek szüksége van a sebészre és a tanárra. Korányi Frigyes vezetésével diákjai, betegek tüntetnek az érdekében, és ennek is köszönhetően szabadon engedik. Két évvel később, 1851-ben tanszékét is visszaadják. Ezt követően már teljes lendülettel indul el Balassa fényes pályafutása és gyorsan legendássá váló sebészi tevékenysége.

Műtéti tevékenységének körét, minőségét, és mértékét pontosan ismerjük. Sebészi teljesítményével vetekszik publikációs munkássága. Műtéti, gyógyító tevékenységének minden területéről értékes közleményekben, könyvekben, értekezésekben számol be. Hatvanegy közleménye jelent meg a sebészet valamennyi területéről és könyvet írt többek közt: „A hassérvekről”, „Az orrképzésről” és „A képző (plasztikai) műtétekről”.

Balassa János írásaival nemcsak a magyar sebészi irodalom, hanem a magyar orvosi nyelv egyik megteremtője is. Egyik legnagyobb tisztelője, tanítványa, később tanszéki utóda Lumniczer Sándor egy 1872-ben mondott beszédében így méltatja: „...nem csekély volt az a feladat, hogy tudományának – a magyar sebészetnek – magyar műnyelvet kellett teremtenie”, mint tudjuk az addig általánosan használt német és latin helyett (5). Balassa 1857-ben (145 éve) Markusovszky Lajossal megalapítja az Orvosi Hetilapot, később pedig a „Magyar Orvosi Könyvkiadó Társulatot”.

Pedig mindez nem volt könnyű dolog. Ekkor ugyanis nem volt magyar orvosi szaknyelv. Ezt meg kellett alkotniuk. És megtették ezt is. Bugát Pállal és Markusovszkyval együtt írásaikkal, előadásaikkal bizonyítják, hogy a magyar nyelv alkalmas a tudományos munkák közlésére (2).

Néhány év alatt létrehozzák a magyar orvosi nyelvet. És ezt olyan sikerrel teszik, hogy 1857-ben megalapíthatják a most 145 éves Orvosi Hetilapot, ami ma is a magyar orvosi szakirodalom legfontosabb fóruma.

Balassa János közleményeiből egy hallatlanul sokoldalú sebész életműve rajzolódik ki. A dolgozataiból előtáruló működési területei szinte felsorolhatatlanok. Írásművei alapján mégis megkísérlem a fontosabbak ismertetését, hogy szereteágazó, tevékenységéről fogalmat alkothassunk.

Működési területei saját közleményei alapján:

- kézzsugor (contracturát okozó heg),
- visszértágulatok, lábszárfekély,
- tályogok.

Egyik írásában a tályogfeltárás és drainage pontos, didaktikus leírását találjuk: „mihelyt hullámzás volt észlelhető, a megnyitás vált szükségessé, a genny szabad kifolyását gennyszalaggal biztosítam.” (1)

További működési területei:

- fekélyek,
- csonttörések,
- sebek, zúzódások,
- bujakór,
- agyrázkódás,
- gyermekágyi tályog,

- hólyaghűdés, húgyrekedés,
- csípőízületlob,
- dob bujakóros takárral,
- csontszú,
- zsirdag,
- függölyök,
- orbánc,
- gyermekaszály mandolák túltengése miatt.

Amint látjuk, munkáiban megtaláljuk a dagاناتok, csontbetegségek kezelési leírását, sőt jó néhány gyermekbetegséggel is sikeresen foglalkozott. Esetet ismertek, amikor a garatmandulák túltengése miatt táplálkozásképtelenné vált leromlott állapotú gyermeket egyoldali tonsillektomiával kezelte, ami után a gyermek ismét tudott enni és a súlyos „gyermekaszály”, azaz testi leromlás megszűnt. Egyik, az „ütérdagról” (aneurysma), írt dolgozatában a mai cardiovascularis fizikális diagnosztika korszerű ismertetését találjuk: „Kopogtatással kipuhatóljuk a szív nagyságát, majd a hallcsövet alkalmazzuk.”

Foglalkozott még:

- makkörv (paraphymosis) kezelésével,
- végbélizsam (prolapsus ani),
- combcsonttörések (rövidülés megelőzése),
- ízületi gyulladások,
- nyakcsigolya ficam (repositio),
- koponya lékelés,
- agytályog kezelése.

A mai értelemben vett urológia, ortopédia, sőt agysebészet kérdései mellett foglalkozott a ficamok, amputációk, nyaki elváltozások sebészetével. A sérülések kezelésében már ekkor a végtagmegtartás lehetőségeit veti fel.

Közleményeinek témája volt még:

- húgykövek kezelése (értekezés, modern statisztikai feldolgozás),
- combficamok kezelése (értekezés),
- csonkítások javallatai (végtagmegtartás lehetőségei),
- hólyagmetszés,
- „galvano caustikai” kezelések,
- nyaki tömlős daganatok kezelése,
- húgycsőszor kezelése (értekezés),
- hangszálvizenyő kezelése (gögmetszés),
- szemhéjképzés,
- hólyag-hüvelypolyok,
- agyvérzések.

Írásaiban megtaláljuk a tracheostomia műtéttani ismertetését és különböző plasztikai sebészeti eljárásokat. Elénk tárul sebészi műtéteinek sokasága, tevékenységének szakmai sokszínűsége, nyelvezetnek, kifejező eszközeinek fantáziagazdagsága.

Lumniczer Sándor már idézett beszédében így szól róla: „A tanári kar kebelében a szabadelvű reformoknak és korszerű újításoknak buzgó és erélyes képviselője vala.”

Ugyanezt bizonyítja tanítványának, későbbi tanártársának Korányi Frigyesnek egyik késői (1908) megemlékezése: (1847-ben, Európában az elsők közt) „Balassa lelkesült hévvel fejtegette az orvostudomány nagy, új felfedezését, a pár hónappal előbb Bostonban Warren által először használt éternarkóvizit, majd azonnal bámulatos hatását bemutatva kőmet-

szést vitt véghez." Az első magyarországi éternarkózis egész Európát illetően jelentős esemény volt (1, 3).

Kudász József, egykori mesterem és professzorom kutatásai szerint Balassa János a korszerű újraélesztés első leírója: „Balassa több mint száz évvel ezelőtt (Orv. Hetil. 1858) a resuscitatio azon módjának pontos és tökéletes leírását adta, amellyel Jude, Kouwenhoven és Knickerbocker amerikai orvosok később egy csapásra világhíresekké lettek” (4).

Érdeemes áttekinteni tudományos írásainak jellemzőit, mert ezekből kirajzolódik egész személyisége, karaktere, felkészültsége és szakmai tisztessége.

Tudományos értekezéseinek jellemzői közt mindazon vonást felfedezzük, amelyek ma is mintát és követendő példát kell, vagy kellene, hogy jelentsenek minden tollforgató kolléga számára. Hivatkozásai korrektek és kora szakirodalmának hiánytalan ismeretéről tanúskodnak. Idézetei arról győznek meg, hogy nem ismeri a szakmai irigységet, féltékenységet, mások érdemeit, teljesítményét méltányolja és ezeket publikációiban nyíltan dicséri. Leírásai szabatosak, világosak, tömörök és hihetetlenül pontosak, érthetőek. A magyar nyelv kifejező erejét, technikai részletekre is vonatkozó precíz leíróképességét bizonyítják. Balassa munkáiban igen alaposan és körültekintően tárgyalja témáját, azt több irányból megközelítve írja le, a következtetések levonásában mértéktartó és az értékelést minden lehetséges szempont figyelembevételével teszi meg. Balassa írásaiból sugárzik a szakmai szerénység és az elfogultság teljes hiánya. Nyíltan megvallja, ha a diagnózist, vagy a terápiás megoldást szakmai konzílium segítségével éri el, amit a szakmai gőg legkisebb jele nélkül vesz igénybe.

Balassa János a sebész, a szabadságharcos hazafi, a kiváló tudós, a tudományos közlemények szerzője és a magyar orvosi szaknyelv újjáépítője, iskolateremtő orvostanár volt. Legjobb tanítványával és asszisztensével, Markusovszky Lajossal együtt álltak helyt a szabadságharcban és később együtt dolgoztak a magyar orvosi szakirodalom fórumainak megteremtésén. Tanítványai az ország egész területén működő sebészek lettek, és közülük 10 kórodai tanársegéd és 27 vezető operatőr került ki. Ő az első magyar sebészeti iskola megteremtője, akinek 37 tanítványából vált önálló sebész.

Balassa János világnézete teljes tisztasággal tárul elénk abból az elnöki beszédből, amit a részben általa is alapított Magyar Orvosi Könyvkiadó Társulat Közgyűlésén (1868) mondott el: „Ne mondja senki, hogy büszke elszigetelődési irányt jelez, ha a tudományoknak fajunk édes nyelvén hódolunk, ha benne és általa e nyelvet ápoljuk és műveljük. Társulatunk nemzeti életünk felszabadultával, nemcsak egyaránt, hanem fokozottan nyújtja egyik gyűjtőpontját a hazafiúi nemes törekvéseknek” (2).

Orvosi sebészi hitvallását, szakmai filozófiáját székfoglaló előadásában így fogalmazza meg: „A külbajok a sebész, a belkórok a belgyógyász köréhez tartoznak. Ne legyen a sebészet a külformákon alapuló ész nélküli kézmű. Lehet-e a sebészetet a belgyógyásztól elválasztva gondolni, hiszen az élő test egész tudományunk tárgyát képezi. Szabad-e a két ágat elkülöníteni? Nem, bizonyítva nem, hacsak az alig múlt századok köpölyözőit, vérengző kontárait régi jogaikba vissza nem akarjuk helyezni.”

A XIX. század hatvanas éveinek szintjén az akkori sebészet által nyújtott minden lehetőséget tökéletesen ismert és betegeinek gyógyítására valamennyit alkalmazta. Működésével ezeket a lehetőségeket, módszereket példásan gyarapította. Ugyanakkor éleslátóan jellemzi a kor sebészetének határait és korlátait: „A sebészet a külbajok kezelését szolgáló kézmű.” Munkásságát áttekintve – bár az a kortárs sebészet hiánytalan tükre – rádöbbenünk, hogy abból teljességgel hiányzik a testüregek megnyitásával járó bármilyen műtéti eljárás.

Szaktudományának korlátai okozták személyes végzetét. 1868-ban halt meg. A halál oka: heveny féregnyúlványlob, appendicitis acuta.

IRODALOM: 1. *Faller J.:* Emlékezés Balassa Jánosra. Orv. Hetil., 1998, 139, 1095-1098. – 2. *Janny Gyula (szerk.):* Balassa János összegyűjtött kisebb művei. Magyar Orvosi Könyvkiadó-Társulat, Budapest, 1875. – 3. *Kiss J. I.:* Az általános sebészet és a mellkasebészet művelése egy nagy sebészeti osztályon. A magyar sebészet és a magyar sebészek helyzete Balassa után 130 évvel. Orv. Hetil., 2000, 141, 186-193. – 4. *Kudász J.:* Emlékezés Balassa Jánosra. Orv. Hetil., 1965, 106, 2410. – 5. *Magyary-Kossa Gy.:* Magyar orvosi emlékek. Magyar Orvosi Könyvkiadó Társulat, Budapest, 1929.

Balogh Ádám dr.

A Budapesti Orvos-szövetség 1902-es Mű-kiállítása

Ahogy a mindennapi életben, úgy Horus rovatunkban is előszeretettel emlékeznek meg a kerek számot jelző évfordulókról. Ez elsősorban személyekre, azok születésére vagy elhalálzására, másodsorban intézményekre vonatkozik. E szokástól elütő, hogy ez a centenáris visszaemlékezés egy képzőművészeti kiállításról szól, de annak vonatkozása teljesen medicinális.

Az 1. ábrán látható szecessziós díszítésű címlap tanúsítja, hogy 100 éve Budapesten egy különleges képzőművészeti kiállításra került sor. Szeptember és október hónapban a Hősök terén áll, akkor még csak hatéves Múcsarnok összes (12) termében a hazai és külföldi, régi és modern festő- és szobrászművészek különleges becses darabjait tekinthette meg a látogató közönség, a Budapesti Orvos-szövetség kiállítása keretében.



1. ábra: A Budapesti Orvos-szövetség 1902-es Mű-kiállításának katalógusa

A kiállítás létrejöttének eredete meghatóan érdekes lehet a mai orvostársadalom számára. 1902. január 6-án a nevezett Műkiállítás Végrehajtó Bizottságának (2. ábra) aláírásával levél ment nem csak jeles orvosokhoz, hanem közismert műgyűjtőkhöz, országosan ismert személyekhez és közgyűjteményekhez, azzal az elgondolással, hogy a Végrehajtó Bizottság kérésének eleget fognak tenni. A megvalósult gyönyörű kiállítás a kérés teljesítésére utal.

Érdeemes néhány részt a levélből pontosan idézni. „Hazánk nem talaja a művészetnek. A magyar nem érti meg az örök becsű alkotásokat. A művelt embernek oly fenséges gyönyört okozó eszményi tö-

rekvés: a szépnek kutatása a természet és lélek minden ágában, a materiális küzködéseken való felül-emelkedés népünket nem ihlették meg... így mondják legalább rólunk elleneink.

...Kell, hogy a magyar társadalom a műkincsek egész halmazával bírjon, melynek eredete már a le-tűnt századok homályába vész el s lassanként gazdag és ragyogó bizonyítékává nőtt népünk műszereteté-nek.

...Ez a gyűjtemény azonban magányosok házaiban szétszórva rejtőzik. Kulturális fontossággal bírna tehát, ezt a felhalmozott kincset feltárni, önmagunkkal megismertetni, bebizonyítani, hogy van hazánkban kiképzett műérzők, s megtudni, hogy a művészet irányításában, pártolásában a nagy nemzetek között mily részt kapott kicsiny hazánk?

Íly ideák foglalkoztatták a Magyar Orvosok Országos Szövetségét, amikor nemes hivatásuknak áldozatul esett orvosoknak és nyomorgó, mindenkitől elhagyott özvegyeinek, árváinak sorsán enyhíten-dő, társadalmi actio megindítását határozta el.

Nem könyörületi adományok gyűjtése a célunk. Ez nem volna rendünkhöz méltó. Nem a szánakozó szívhez, hanem a fejlődni vágyó lélekhez akarunk fordulni. Egy hozzánk méltó, magas kulturális célokat szolgáló actiót akarunk indítani, mely humánus célunknak némi hasznot is hajtson ugyan, de filléreiért minden adakozónak lelkébe örökös becsű, magasztos impressiókat ültessen.”

E nemes gondolatok megpendítésével fordult tehát a Végrehajtó Bizottság a nagyérdemű közönséghez és január 23-án Tekintetes Székesfővárosi Tanács címmel (a kézírásos levél másolata levéltári anyagban fellelhető), dr. Elischer Gyula bizottsági elnök kérte, hogy a főváros a tulajdonában lévő művek kölcsönzésével járuljon hozzá a kiállítás sikeréhez. A levéltárban fellelhető előadói ív tanúskodik róla, hogy az 1902. június 26-án tartott tanácsülés, melyen Halmos János polgármester elnökölt, kedvező döntést hozott, és felsorolja azokat a műveket, amelyeket a nemes célra át kíván adni. Magát a kiállító helyiséget az Országos Magyar Képzőművészeti Társulat bocsátotta a Budapesti Orvos-Szövetség rendelkezésére.

A kiállítás katalógusa szerint 864 műtárgy került kiállításra. A katalógus áttanulmányozása alapján állítható, hogy a kiállítás felért, de helyenként meghaladta egy múzeum anyagának kvalitásait. A régi mesterek közül keveset tudna az olvasó említeni, aki nem volt képviselve, bizonyítékul kiragadva sorolom fel Caravaggio, Correggio, van Dyck, Frans Hals, Murillo, Rembrandt, Rubens, Tintoretto nevét. Maradva még a külföldieknél, a modern mesterek választéka a kor szellemének felelt meg: Bastien-Lepage, Courbet, Lenbach, Millé, Pettenkofen, Segantini, Vereschagin, Waldmüller. Az szinte természetes, hogy a magyar művészek közül a teljes leltár szerepelt. Kiragadva: Barabás Miklós, Benczúr Gyula, Fadrusz János, Lotz Károly Markó Károly, Mednyánszky László, Rippl-Rónai József, Székely Bertalan, Vaszary János, Zichy Mihály. A katalógus egyébként 55 reprodukciót közölt.

Külön érdekességet rejt magában, ha a pontosan összeállított betűsoros névjegyzékből a kiállított mű-

A BUDAPESTI ORVOS-SZÖVETSEG
védnöksége mellett rendezett műkiállítás
VÉGREHAJTÓ BIZOTTSÁGA

Dr. id. Elischer Gyula

Dr. Kéty Károly
orv. tanácsos, egyet. tanár,
a Orsz. Orv. Társ. elnöke

Dr. Babarezi-Schwartzler Ottó
orv. tanácsos, egyet. tanár,
a Budapesti Orvos-Szövetség elnöke

Dr. Bokay Arpad
orv. tanácsos, egyet. tanár

Dr. Lichtenberg Kornél
orv. tanácsos, egyet. tanár,
a Budapesti Orvos-Szövetség elnöke

Dr. Nékám Lajos
orv. tanácsos, egyet. tanár,
a Budapesti Orvos-Szövetség elnöke

Dr. Adler Zsigmond
orv. tanácsos,
a Budapesti Orvos-Szövetség elnöke

Dr. Vamossy Zoltán
orv. tanácsos, egyet. tanár,
a Budapesti Orvos-Szövetség elnöke

Dr. Scholtz Kornél
orv. tanácsos, egyet. tanár,
a Budapesti Orvos-Szövetség elnöke

Dr. ifj. Elischer Gyula

Dr. Péter Ignác

Dr. Surányi Miklós

+ + +

2. ábra: A Mű-kiállítás Végrehajtó Bizottsága

vek tulajdonosait tanulmányozzuk. Megtagadva az ábécé sorrendet, első helyen „ő Felsége a király” áll, akinek hét műtárgya került kiállításra. A társadalom közismert tagjai közül gróf Andrássy Gyula, dr. Beöthy Zsolt, dr. Falk Miksa (Erzsébet királynő magyar nyelvtanára), dr. Kohner Adolf, a legendás műgyűjtő (45 műalkotással!), gróf Tisza István (Mészöly Géza: Naplement a Tisza mentén képe), Wolfner Gyula bőrgyáros, neves műgyűjtő szerepel többek között. Természetesen az is érdekes a ma orvosa számára, hogy az általa ismert régi híres kollégák közül itt kik szerepeltek. Dr. Bókay Árpád, aki mint a 2. ábrán látható, éppen orvoskari dékán volt, 14 alkotással szerepelt. Természetesen a Végrehajtó Bizottság elnöke Elischer professzor, sőt még további három családtagja is megtalálható a listán, jelentős számú alkotás képviselésével. Kenyeres Balázs, az Igazságügyi Orvostan professzorának birtokából Vastagh György: Faj-bika szobra, Kétly Károly, az Országos Orvosszövetség elnökének birtokában Poussin: Alvó nymphák szatyrok által meglepve, Korányi Frigyes Lotz Károly: Amor és Psyche-jével, és Ritóok Zsigmond belgyógyász három műtárggyal szerepelt.

Ami az egész kiállítás jótékonyági célját illeti, a hozzáférhető iratokból nem derül ki, hogy a bevétel hogyan volt tervezve és hogyan alakult. Mivel a kiállítási katalógus címlapján látszik, hogy annak ára 60 fillér volt és ez már a második kiadás, feltételezhető, hogy a katalógusok eladása is bevételt jelentett. Nem tudjuk, hogy belépőjegyet kellett-e fizetni, és az hozzájárult-e a bevételhez. Az azonban bizonyos, hogy a mai kor előfutárának tekinthetően a katalógusban a három borító oldalon kívül még 23 hirdetés szerepel. Jó szívvel feltételezhető, hogy ezek – a ma már megszokott módon – árbevételt jelentettek. Mivel akkor még nem volt a gyógyszeripar olyan meghatározóan fejlett és ezért „szponzoroképes”, mint manapság, a hirdetőik között a Salgó-Tarjáni Kőszénbányát, a Pesti Magyar Kereskedelmi Bankot, a Szt. Lukácsfürdőt, Calderoni és Tsa opti-



3. ábra: A katalógus hátsó borítója

kusokat, valamint további iparosokat is fellelhetünk. A mai szemmel disszonánsnak tűnhet, hogy a „főhelyet”, a hátsó borítót, Mauthner Ödön hirdetése foglalja el (3. ábra).

A gyógyszereket csak a Purgó (dr. Vámosy egyetemi magántanár páratlan felfedezése) és két további hashajtó, valamint a tyúkszemre, bőrkéregre és bőrkeményedésre használható Magyar turista-tapasz, a kozmetikumokat pedig a Blaha Lujza piperecréme képviseli.

A levéltári anyagok beszerzéséért Nagy Anitának és Varga Benedeknek mondok köszönetet.

Gömör Béla dr.

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 hirdetmények ugyancsak térítésmentesek, 10 sor terjedelmig.

Csecsemő- és gyermekgyógyászat

Az anyatejes táplálás tartama és a felnőttkori intelligencia közti összefüggés. Mortensen, E. L. és mtsai (Institute of Preventive Medicine, Kommunehospitalet, DK-1388 Copenhagen, Dánia): *JAMA*, 2002, 287, 2365-2371.

A szerzők 973 személyt: 490 férfit és 483 nőt hasonlítottak össze. Életkoruk 20 és 34 év között volt. A vizsgálati egyéneket a csecsemőkori táplálás szerint 3 csoportba osztályozták: 1. anyatejes, 2. tápszeres és 3. vegyes. A szoptatás hossza pozitív kapcsolatban volt az anya korával, szociális helyzetével, iskolázottságával, a születési súllyal, viszont negatív kapcsolatban volt az egyedülállósággal és a dohányzással.

A 9 hónapnál hosszabb ideig tartó szoptatás azonban alacsonyabb átlaggal társult. Az intelligenciahányados pozitív összefüggésben van az anyatejes táplálás tartamával 9 hónapig, de a 9 hónapon túli kategóriákba tartozóké átlagosan alacsonyabb, ha nem is szignifikánsan.

A szerzők az anyatejes táplálás és a felismerés fejlődése közti pozitív kapcsolatra 3 magyarázatot gondolnak: 1. az anyatej és tápszerek közti különbség, az anyatej tápanyagai az agyfejlődést serkenti, 2. a szoptatás testi és pszichés kontaktusa az anya és csecsemője között és 3. meghatározatlan tényezők korrelációja a táplálás, az intellektuális képesség és felismerés fejlődése között. Lehetséges, hogy a szoptatással az anya az első évben több időt tölt a csecsemővel és ennek késői kihatása van.

A szerzők eredményei azt mutatják, hogy az anyatejes táplálásnak hosszú távon pozitív hatása van a felismerő és intellektuális fejlődésre. Az anyatej tápanyagai, magatartási tényezők és a táplálási módszerek kiválasztásával párosult tényezők mind hozzájárulhatnak a pozitív társuláshoz.

Jakovovits Antal dr.

Az izolált enyhe magzati hydronephrosis társulása a postnatalis vesicoureteralis refluxszal. Gloor,

J. M. és mtsai (Section of Pediatric Nephrology, Mayo Clinic, 200 First Street, SW, Rochester, MN 55905, USA): *J. Matern-Fetal Neonat. Med.*, 2002, 12, 196-200.

A szerzők 5432 gondozott terhes körében 40 magzat enyhe hydronephrosist találtak 1996-1998 között. Különböző kizáró okok miatt csak 33 magzat adatait tanulmányozták. A 33 közül 23 (69%) fiú volt. Kétoldali enyhe hydronephrosist 25 (76%) esetben találtak. A világrajövetel után 18 esetben találtak hydronephrosist, és ezek között gyakrabban látják fiúkban és a bal vesében. Az újszülöttek között vesicoureteralis refluxot 5/33 (15,2%) esetben találtak, és gyakrabban fiúkban, mint lányokban. Az anteroposterior medencemérés a ≤ 24 . terhességi héten sem az újszülöttek hydronephrosist, sem vesicoureteralis refluxot nem mutatott, de a ≥ 27 . héten már igen. Az átlagos vesemedencetágulat a kezdeti 24. heti mérés után jelentősen nőtt.

A szerzők vesicoureteralis refluxot az újszülöttek 15%-ában mutattak ki azokban, akiknek méhen belül enyhe hydronephrosist volt. Ezért a világrajövetel után 2 héten belül ezeknél az újszülötteknél a vizelet cistoureterographiát és a vese ultrahangvizsgálatát el kell végezni. A vesicoureteralis reflux spontán oldódását figyelték meg a követett újszülöttek többségében. A praenatalis vesicoureteralis reflux jelentős vesediszfunkcióval társult, még húgyúti fertőzés nélkül is. Az enyhe vesemedence-tágulat ($> 4 - < 10$ mm) jelentős gyakorisággal társul vesicoureteralis refluxszal.

Jakovovits Antal dr.

Diabetológia

A diabetes progressiójának (A Diabetes Outcome Progression Trial - ADOPT) - Nemzetközi multicentrikus tanulmány a frissen diagnosztizált 2-es típusú diabetesesek rosiglitazon, glyburid és metformin terápiájának összehasonlító hatásosságára. Viberti, G. és mtsai (Unit of Metabolic. Med.,

Div. of Med., GKT School of Med., Floor 5, Thomas Guy House, Guy's Hosp., London SE1 9RT, Anglia): *Diabetes Care*, 2002, 25, 1737-1743.

A 2-es típusú diabetes terápiájában rövidebb távon egyformán meggyőző adatok vannak arról, hogy metformin, sulfonilureakészítmények vagy az inzulin megfelelő szénhidrát-anyagcserét tud biztosítani. Arról azonban a jól megtervezett és hosszabb időtartamú vizsgálatok még egyértelműen nem szólnak, hogy a β -sejt funkciójának progresszív romlását, vagy a vércukorszint tartós rosszabbodását az említett szerekkel biztonságosan hogyan lehet megőrizni.

Az ADOPT rövidítésű nemzetközi és multicentrikus vizsgálatot 2000 márciusában indította Észak-Amerika, Kanada és az Egyesült Királyság mintegy 500 intézete előre kidolgozott és nagyon átgondolt protokoll alapján. A vizsgálatot a londoni Viberti professzor irányítja. Olyan 2-es típusú betegeket (30-75 év) vettek be a vizsgálatba, akiknek diagnózisa 3 évnél nem régebbi, s mindaddig gyógyszeres kezelésben nem részesültek, legfeljebb egészen rövid ideig, átmenetileg kaptak inzulint, vagy 1 hónapnál rövidebb ideig szájon át adható antidiabeticumokat. Előszűrés alkalmával csak azokat a betegeket vették be a későbbi terápiás anyagba, akik *éhomiai vércukorszintje 7-13 mmol/l között volt.* Ezekből a betegekből kerültek ki a vizsgálati csoportok az előbb említett figyelembevételével. Négyhetes olyan időszak következett ez után, amikor a betegek előző étrendjükön voltak és testi aktivitásuk is megfelelt az addig előírtaknak. Ebben a 4 hetes időszakban valamennyi résztvevő placebokezelést kapott még. Ez után következett 3 alapvizit után a randomizálás. A terápiás időszakot négyévre tervezik. A betegek egy csoportja maximálisan napi 8 mg rosiglitazon, másik csoportja maximálisan 2 g metformint kap naponta, glyburidból a maximális napi adag 15 mg.

A kiinduláshoz viszonyítva előbb 8 hetenként, majd 3 havonként történt az éhomiai vércukor vizsgálat, a HbA_{1c} ellenőrzése, továbbá az ún. májfunkciós próbák vizsgálatát (az első év után félévenkénti ritkításban). A 75 g cukorral végzett terheléses vizsgálatot

induláskor, a későbbiek során féltékenként tervezik ellenőrizni, és ugyanilyen gyakorisággal a rutin kémiai vizsgálatokat is [lipidek, hematológiai értékek, szérumszén-dioxid (HCG) (humán chorionális gonadotropin)]. Induláskor megtörtént a GAD-antitest, valamint az agyi natriuretikus peptid vizsgálat is. Minden egyes vizit alkalomával a gyógyszerek okozta esetleges mellékhatásokat feljegyzik, valamint a betegek gondozásával kapcsolatos kérdésekről tájékoznak, induláskor és általában féltékenként, valamint a vizsgálat tervezett befejeztével az életminőség kérdéséről is tájékoznak. Erre a 36 kérdésből álló rövidített formát (SF-36), továbbá a diabeteses kezeléssel kapcsolatos elégedettség kérdőívet (DTSQ), valamint a diabeteses tünet ellenőrző listát (DSC) használják fel.

Tervezik a szerek hatásosságának vizsgálatát elsődleges és másodlagos végpont(ok) megjelölésével. Az *elsődleges* hatásossági végpontot odáig számítják, ameddig az alkalmazott monoterápia esetlegesen eredménytelennek bizonyul (maximális gyógyszeradag mellett legalább 6 héten keresztül 10 mmol/l-nél magasabb éhomi vércukorszint). A másodlagos végpontok között a HbA_{1c}-szint alakulása, az inzulinérzékenység, a β -sejt-funkció (inzulinogén indexszel kifejezve) valamint a cardiovascularis kockázati tényezők (lipidek, vérnyomásérték, C-reaktív protein, fibrinolyticus értékek), továbbá a vese-funkciók között a micro-, illetve a macroalbuminuria alakulása szerepel.

A vizsgálat tervezésekor a kivitelezők azt is figyelembe vették az U. K. Prospective Diabetes Study (UKPDS) adataira támaszkodva, hogy a rosigtazonnal kezelték között 18,2%-os monoterápiás hatásosságot várnak, a metformin és/vagy glyburid csoportokban pedig 25%-osat. A felsorolt vizsgálatok mellett természetesen a macro- és microvascularis szövődmények felléptére is figyelnek.

Remélhetőleg az így megtervezett és már folyamatban lévő nemzetközi és multicentrikus ADOPT vizsgálat választ fog adni azokra a kérdésekre, hogy a háromféle per os antidiabeticum a 4 évre tervezett vizsgálat folyamán mennyire lesz hatásos.

Iványi János dr.

Fulminánsan kialakuló 1-es típusú diabetes Graves-betegséggel együtt. Miura, Y. és mtsai (First Dept. of Intern. Med., Nagoya Univ. School of Med., 65 Tsurumai-cho,

Showa-ku, Nagoya 466-8550 Japán); Diabetes Care, 2002, 25, 1894-1895.

Az 1-es típusú diabetes új klasszifikációja szerint autoimmun (1A típus – ez fordul elő leggyakrabban), valamint idiopathiás (1B) formákról van szó. A fulminánsan kialakuló 1-es típusú diabeteset újabban ez utóbbi csoportba sorolják. Rendkívül gyorsan alakul ki, diabetesre utaló autoantitestek hiányoznak, úgyszintén az exocrin pancreasban insulinitis nélküli lymphocytainfiltratio található. A kiváltó ok legtöbbször ismeretlen.

A japán szerzők olyan betegük kórtörténetét ismertetik, aki a körlefolyás szerint ebbe az 1B csoportba sorolható. A 28 éves nő diabeteses ketoacidosis miatt került az intézetbe 27 hetes terhesen, és a ketoacidosis kiváltó felderíthető okok nélkül. Comatosus állapotban vették fel, az arteriális pH 6,98 volt, a ketontestszintek emelkedettek voltak. A plazmaglukóz értéke enormisan magas, 43,8 mmol/l volt, ugyanekkor a HbA_{1c}-szint 4,8% volt. A szérumszén-peptid-értéke alig mérhető, és glucagonnal nem volt stimulálható. Az ugyanekkor végzett autoantitestvizsgálatok (ICA, GAD, IA2) negatívak voltak. A magzat elhalt, rajta felszíni kóros eltérést nem találtak.

Egy évvel később súlyos thyreotoxicosis tünetei jelentkeztek, szénhidrát-anyagcseréje sem volt ekkor rendben. A pajzsmirigyhormonok emelkedettebbek voltak, a thyreoidestimuláló hormon receptor elleni antitestek pozitívak voltak. Graves-féle hyperthyreosiszt diagnosztizáltak, propylthiouracilt kezdtek, s egy időben a rossz szénhidrátházartást tartós subcutan inzulininfúzióval rendezték. A korábban mért diabetesre utaló antitestek ekkor is negatívak voltak.

A szerzők szerint a terhesség során hirtelen kialakult diabetes, amelyik később egy autoimmun betegséggel szövődményes, beilleszthető az 1-es típusú diabetes idiopathiás (1B) csoportjába.

Iványi János dr.

Glargininzulin a tartós szonda-táplálás során. Putz, D., Kabadi, U. M. (Div. of Endocrinol., Univ. of Iowa Hospitals and Clinics, 6W27 VAMC, 601 U. S. Highway 6, Iowa City, IA 52246, USA): Diabetes Care, 2002, 25, 1889-1890.

Máris bebizonyosodott, hogy a hagyományos elhúzódó hatású inzulinokkal (NPH, ultralente) szemben az újabb inzulinanalóg, a tartós hatású

glargin megfelelőbb glycaemiás kontrollt tud biztosítani, az éjszakai hypoglycaemiák az előbbi inzulinokhoz viszonyítva lényegesen ritkábbá fordulnak elő alkalmazásuk során. Ezért olyan diabeteses betegekben, akikben a táplálkozás biztosítása hosszabb időn keresztül szájon át csak szonda segítségével, vagy parenterálisan biztosítható, a glargininzulin legalább olyan jó eredményt nyújt, mint az állandó intravénás vagy subcutan infúziós reguláris inzulinkezelés.

A szerzők egy 60 éves és 2 éve 2-es típusú diabeteses beteg rövid kórtörténetét ismertetik, akin radikális gyomoreltávolítás történt megelőző irradiációs kezeléssel rosszindulatú daganat miatt. A műtét után megpróbálták óvatosan szájon keresztül táplálni, ez azonban nem sikerült. A műtét előtt szénhidrátházartása viszonylag egyensúlyban volt (HbA_{1c} 7,5%, vércukorszintek 10–14 mmol/l között). Megoldásként az enteralis tubuson (szondán) keresztül táplálás jött szóba, ehhez viszont fel kellett építeni az inzulinkezelést is. A szondán keresztül természetesen meghatározott összetevőjű és energiatartalmú étrendet kapott a beteg, ehhez illesztették a beviendő inzulin adagját. A glargininzulinból először este 9 órakor adtak 24 E-t, majd ezt kis adagokkal 3 naponként változtatták a vércukorértékektől függően, melyeket 6 óránként határoztak meg. 3 hét alatt sikerült a beteget otthon úgy beállítani, hogy 45 E glargininzulinnal a vércukorszintet 4,4 és 7,7 mmol/l között lehetett tartani. Hypoglycaemiás esemény ebben az időszakban egyszer sem fordult elő. Ezzel az inzulinadaggal folyamatos vércukor-monitorozás mellett 3 hónapon keresztül kezelték még a beteget, 6 hónappal később a HbA_{1c}-értéke 6,1% volt.

A nyújtott hatású glargininzulin tehát alkalmasnak látszik a tartósan szondán át táplált diabeteses beteg szénhidrát-anyagcseréjének biztosítására.

Iványi János dr.

2-es típusú diabetes miatt végzett pancreastranszplantáció az USA transzplantációs központjaiban. Friedman, A. L., Friedman, E. A. (Dept. of Surg., Yale Univ. School of Med., FMB 112, 333 Cedar St., New Haven, CT 06520, USA): Diabetes Care, 2002, 25, 1896.

1-es típusú diabeteses betegek betegségének előrehaladott stádiumában egyre gyakrabban fordulnak a szénhidrátházartást legjobban befolyá-

soló pancreastranszplantációhoz. A módszer a 2-es típusú diabetesesek körében még nem terjedt el ennyire, ezért a szerzők arról tájékoztattak, hogy az USA transzplantációs centrumaiban hogyan viszonyulnak a 2-es típusú diabetesesek pancreastranszplantációjához (főként a renalisán végstádiumban lévő 2-es típusú diabetesesek esetében).

A megkérdezett centrumok közül 44-ből küldtek választ (ez a megkérdezettek 30,3%-a). Ezekben a centrumokban átlagosan 70 transzplantációt végeznek, 1999-ben 872 pancreastranszplantáción átesett betegből összesen 16-nak volt 2-es típusú diabetesese. Mivel ezekben a betegekben elsősorban vesetranszplantációt végeznek és kisebb hányadukban pancreastranszplantációt is, az adatokat e 2 szerv átültetésével kapcsolatban tanulmányozták.

Általános tapasztalat, hogy a 2-es típusú diabetesesekben nem túlzottan szívesen végeznek transzplantációt (életkor, szöveti rigiditás és nehezebb gyógyulási hajlam, anaesthesiológiai problémák). A renalisán végstádiumba eljutott betegek átlagos életkora a transzplantáció idejében 64 év, ez már önmagában is meggyőzőre készíti a transzplantációs központokat. Veseátültetés során 3 centrum zárkózott el ezeknek a betegeknek a műtététől, relatív ellenjavallatot viszont jóval nagyobb arányban (63,6%-ban) említettek. Pancreasátültetéssel kapcsolatban az előrement életkort 31%-ban tartották abszolút ellenjavallatnak és 79%-ban relatív ellenjavallatnak. Mivel a pancreastranszplantáció még korántsem olyan elterjedt, mint a veseátültetés, az ellenjavallatok aránya ezek fényében is értékelendő. Mindenesetre a 65 évesnél idősebbek hosszabb ideig vannak a várólistán is.

Ami a betegek elhízását illeti, ezt már a veseátültetésnél is jelentős mértékben (22,7%) a műtét ellenjavallatának tartották, nagyjából a pancreasátültetéssel kapcsolatban s ez volt az általános vélemény. Ami az elhízás relatív ellenjavallatát illeti, ez vesetranszplantációnál 72,7%, pancreastranszplantációnál 88,6%-os volt.

Mivel a pancreastranszplantáció nem számít közvetlenül életmentő műtétnek, kevesebb is a donor, ezért talán érthető a transzplantációs centrumok bizonyos vonakodása a 2-es típusú diabetesesek pancreastranszplantációját tekintve. A szerzők véleménye szerint feltehetően ez az átültetések gyakoribbá válásával ritkulni fog, hiszen a 2-es típusú és elsősorban a veseelégtelenség végstádiumá-

ba eljutott cukorbetegék életkilátása is javítani lehet egyidejű hasnyálmirigy-átültetéssel.

Iványi János dr.

Endokrinológia

Áttétes adrenocorticalis rákban megbetegedett csecsemő sorsának alakulása 15 éven át. De León, D. D. és mtsai (Moshang T. = Div. of Endocrinol., Room 8416 Min Building, Children's Hosp. of Philadelphia, 34th Str. and Civic Center Blvd., Philadelphia, Pennsylvania 19104-4399, USA): J. Clin. Endocrinol. Metab., 2002, 87, 4452-4456.

A mellékvesekéreg-carcinoma ritka előfordulású malignus betegség felnőttekben is, gyermekekben pedig még kevesebbszer fordul elő (0,3 eset/millió/év). Kiújulása és halálozása igen magas, utóbbit közel 50%-ban jelölik meg. Eltérően a felnőttektől, akikben általában a nem hormonterhelő forma a gyakori, gyermekekben klasszikus endokrin tünetekkel szokott jelentkezni.

A philadelphiai szerzők részletesen ismertetik annak a kisfiúnak a kórrajzát, aki normális terhesség után 3 kg-os súllyal született, néhány hónappal később azonban igen jelentős súlynövekedést és Cushing-megbetegedésre utaló endokrin jeleket figyeltek meg a szülők. 2,5 hónapos korában a kisgyermek súlya már 6,1 kg volt. Amikor vizsgálatra került, a has jobb felső negyedében jól tapintható masszát lehetett észlelni, ez hasi ultrahangvizsgálattal 6,4 × 6,1 cm nagyságúnak bizonyult, és a jobb mellékvesében foglalt helyet, benne cystás necrosisek is láthatók voltak. A részletes endokrinológiai laboratóriumi vizsgálatok rendkívül magas adrenalis szteroidszinteket mutattak.

A beteg műtétre került, a jelzett helyen megtalálták a tumort, amelyik a májjal és vesével is össze volt kapcsolódva, és a vena cava inferiorban nagy tumorthrombust is találtak. Szövettanilag jól differenciált, kevés osztódású malignus tumort erősítettek meg. A műtét eltávolítása után a rendkívül magas adrenalis szteroid hormon szintek normalizálódtak. A betegnek hydrocortisont adtak, a metastasisra való tekintettel rögtön megkezdtek a mitotan kemoterápiás kezelést, amelyet fokozatosan emeltek és 2 g/nap fenntartó adaggal folytattak. 6 hónappal később az adrenalis szteroidok közül a 11-deoxycortisol

szintje a duplájára növekedett, és egyidejűleg a jobb alsó tüdőlebenyben metastasist találtak. A mitotan adagját 2,5 g/napra emelték, a metastasist sebészi úton eltávolították, a szövettani vizsgálat megerősítette, hogy az elsődleges mellékvesekéreg-daganat metastasisáról van szó. A mitotanterápia során a plazmaszint 10–15 µg/ml volt, s miután a kisgyermeknél gynaecomastia és anorexia alakult ki, 18 hónappal a tumor eltávolítása után abba hagyták a kemoterápiás kezelést.

Amíg a mitotanterápiát folytatták, más mellékhatásokat is észleltek, ezek elsősorban a gyermek növekedésben való visszamaradását, mozgási és beszédfunkcióban való elmaradását jelentették. Amint a daganatellenes szer adását elhagyták, a gyermek fejlődése megindult, és lényeges javulást észleltek hydrocortison és fludrocortison folyamatos adása mellett. 12 és fél éves korára a szokásos pubertásnak megfelelő állapotot regisztráltak. Az utolsó ellenőrzés 15 éves korában történt, ekkor már növekedésben és súlyban alig maradt el kortársaitól, szellemi fejlődése is kielégítő volt, diszkrét visszamaradás jeleivel.

Az esetközlés legfőbb tanulsága az, hogy a már eleve reménytelennek tűnő csecsemőkori adrenocorticalis carcinoma kezelését (sebészi és kemoterápiás) korán meg kell kezdeni még akkor is, ha már metastasis is van. A körlefolys bizonyította azt, hogy a nem kevés mellékhatással rendelkező mitotanterápiát is lehet nagy odafigyeléssel úgy alkalmazni, hogy tartós és későbbi károsodások ne következzenek be.

Iványi János dr.

Onkológia

Allogén őssejt-transzplantáció szolid tumorokban – pro. Niederweiser, D. (Abt. für Hämatologie und internistische Onkologie, Medizinische Klinik und Poliklinik II, Universität Leipzig, Németország): Dtsch. Med. Wschr., 2002, 127, 2214.

Ismert, hogy szolid tumorok progresszív stádiumában a prognózis az újabb ismeretek ellenére is rendkívül rossz. Többek között metastasist adó emlőcarcinomában az átlagos élettartam 18–24 hónap, és nagy dózisu kemoterápiával + őssejt-transzplantációval mindössze 10–20%-ban érhető el átmeneti komplett remisszió. Az immunológiai mechanizmusoknak a tumorsejtek eltávolításában és el-

pusztításában fontos szerepük van. A graft versus tumor (GvT) effektust elsősorban vérképzőszervi neoplasmákban figyelték meg *allogén őssejt-transzplantáció után* (SZT). A GvT effektussal a T-lymphocyták képesek felismerni a sejt saját vagy idegen eredetét. A folyamat klinikai jelentőségét viszont recidiváló folyamatokban tulajdonképpen csak allogén SZT után ismerték fel; spender sejtek infúziójával sikerült kemoterápia nélkül molekuláris remissziót elérni.

Jogos volt tehát a kérdés, hogy ez a reakció szolid tumorokban is alkalmazható-e?

In vitro vizsgálatok igazolták, hogy az emlőcarcinoma-sejtek MiHA-t exprimálnak és a MiHA-specifikus T-lymphocyták ezeket felismerik. A GvT-effektust *in vivo* is sikerült kimutatni allogén SZT-n átesett betegben. A GvHD-gel párhuzamosan a májmetastasisok visszafejlődtek. A beteg vérből izolált MiHA specifikus T-lymphocyták nemcsak felismerték, hanem el is pusztították az emlőcarcinomás sejteket.

Azóta ezt az eljárást egyre több klinikai vizsgálatban alkalmazták. Az MD Anderson Cancer Center pl. 10 olyan beteget ismertett, akiknek metastasis adó emlőcarcinomáját konvencionális kondicionálással és allogén SZT-val kezelték. Két esetben a májmetastasisok eltűnése a bőr GvHD-ével járt együtt. Másik szerző ugyancsak a GvT hatást vizsgálta metastasis adó vesecarcinómában. 19 beteg közül 3 komplett és 3 parciális remisszió fordult elő.

Az már bizonyos, hogy szolid tumorokban is van GvT effektus, és a szerény eredmények ellenére nem tanácsos a további vizsgálatok akadályozása. Mindezek ismeretében világszerte több mint 60 SZT történt metastasis adó emlőcarcinómában, amelyek adatait az EBMT (European Blood and Marrow Transplantation) és az IBMTR (International Bone Marrow Transplantation Registry) elemzi.

Jelenleg prospektív európai vizsgálatok kezdődtek, pontosan definiált kritériumok alapján a betegség korai fázisában, figyelemmel az utóbbi évek eredményeire csökkent v. minimális adaggal.

SZT-t redukált v. minimális kemoés/vagy sugárterápiával, valamint nagy rizikójú betegek pontosabb definíciójával együtt etikai szempontok is meg fogják erősíteni. Az allogén SZT emlőcarcinómában 2002-ben még experimentális terápia, amit csak metastasisos fennállása esetén és klinikai vizsgálatok keretében szabad végezni.

Bán András dr.

Allogén őssejt-transzplantáció szolid tumorokban – kontra. Bokmyer, C., Kanz, L. (Abt. Hämatologie, Onkologie, Immunologie und Rheumatologie, Universitätsklinikum Tübingen, Németország); Dtsch. Med. Wschr., 2002, 127, 2215.

Míg hematológiai malignus betegségekben jelentős differencia észlelhető a „graft versus tumor” effektus mértékében transzferált allogén lymphocytákkal, addig ezt az effektust mindeddig egyáltalán nem sikerült hitelt érdemlően igazolni szolid tumorokban, többek közt emlő- és ovariumcarcinómában. Néhány pozitív válasz elsősorban a kondicionáló protokollokra, immunszuppresszív citostatikumokra (pl. cyclophosphamid) volt visszavezethető.

A helyzet nagyon ígéretesnek tűnik „immunogén tumorokban”, különösen melanoma malignumban és vesecarcinómában. A szerzők Childs és mtsai vizsgálataira hivatkoznak; 19 terápia-refrakter, metastasis adó emlőcarcinomás betegben nem myeloablatív dózisú cyclophosphamid és fludarabin után allogén perifériás őssejt-transzplantáció történt. A betegek ez után három alkalommal kaptak lymphocytatranszfúziót. A transzplantátum kilökődését poszt-transzplantációs immunszuppresszióval akarták megátolni. A betegek 53%-a reagált (ide számítva 3 beteget komplett remisszióval, akik 16–27 hónapig remisszióban maradtak). A vizsgálatokat folytatva 42 betegből 45% reagált. Hasonló protokollal – igaz, hogy csak 12 esetben – a betegek 33%-a reagált.

A beavatkozás korlátai viszont rendkívüliek: a kezelendő betegek számára HLA-identikus spenderre van szükség. A chicagói egyetemen 1999–2001 között 284 beteget vizsgáltak metastasis adó vesecarcinómával. Az idős betegek, valamint a kontraindikációk figyelembevételével mindössze 15 esetben kerülhetett sor nem myeloablatív SZT-ra. Közülük 9-nél tartós évnormimérisztust találtak, és csak négyenél következett be parciális reakció. Mindez arra mutat, hogy a beavatkozás csak megszorítva alkalmazható szolid tumorokban. Ezenkívül szinte minden esetben GvHD-gel asszociálódott a hatás, ami kétségtelenül nagy teher a beteg részére, amellet potenciális veszélyt is jelent.

Az allogén immuntranszferrel kapcsolatos tisztázatlan kérdések az esetleges antitumor hatásért felelős sejtpopulációt, ennek specificitását, ill. célsejtes determinánsait érintik. Nem zárható ki, hogy a GvHD reakció során indukált citokinek felelősek

az effektusok egy részéért. Nem definiálták pontosan a kényszerítő erejű „tumor-debulking” fogalmát, a toxicitást csökkentő kondicionálás protokollját, és a transzplantátum minőségét; mindezeket hematológiai neoplasmákban vizsgálják.

A számos megoldatlan probléma arra utal, hogy az allogén transzplantáció jelenleg még *költséges, potenciális mellékhatásokkal járó kísérletes beavatkozás*. Vesecarcinómában és melanoma malignumban végzett tájékoztató vizsgálatok szerint 30–50%-os válaszreakciót kaptak kisebb költséggel és mellékhatással. Mindezt azonban újra szükséges ellenőrizni és továbbfejleszteni.

Bán András dr.

Perinatalis kérdések

A praenatalis diagnosztikát követő terhességmegszakítás és a csecsemőhalandóság összefüggése Kanadában. Lui, S. és mtsai (Centre for Healthy Human Development, Health Canada, Ottawa, Ontario); JAMA, 2002, 287, 1561.

A kanadai perinatalis felügyeleti rendszer magzatok és csecsemők egészségét tanulmányozó munkacsoportja azt vizsgálta, hogy a praenatalis diagnosztika és a rendellenes terhességek megszakítása milyen hatással van a csecsemőhalandóságra.

A statisztikai hivatal adatbázisának felhasználásával elemezték a csecsemőhalandósági adatokat a fontosabb halálokok, valamint a gestációs kor függvényében az 1991–1998-ig terjedő időszakban. A csecsemőhalandóság 1991-ben 6,4‰ volt, és négy éven át gyakorlatilag változatlan maradt. 1995-től jelentős csökkenés kezdődött (a vizsgálati időszak végére 5,5‰) annak ellenére, hogy az 500 g alatti súllyal élve születettek aránya az 1991-es 6/10 000-ről 1997-re 9/10 000-re emelkedett (1997-ben Kanadában 195 500 g alatti élveszületést regisztráltak).

A halálokokat vizsgálva első helyen a congenitalis anomáliák álltak, arányuk 1991–1995 között 2‰ örül mozgott, ezt követően azonban jelentős csökkenés következett be (1,47‰), amely tartósan bizonyult. A veleszületett rendellenességgel süjtött terhességek megszakításának aránya a 20–23. héten 1991-ben 4,4/100 000, 1995-ben 9,8/100 000 volt, ez az arány 1998-ra 34,2/100 000-re emelkedett. A veleszüle-

tett rendellenességek miatti halálozás 12996-tól megfigyelt csökkenése tehát egybeesik a congenitalis anomáliák miatt végzett terhességmegszakítások számának emelkedésével.

A vizsgálatok eredményei arra utalnak, hogy a praenatalis diagnosztika szélesebb körű alkalmazása és magzati anomáliák esetén a terhesség megszakítása a csecsemőhalandóság csökkenését eredményezi.

Gardó Sándor dr.

A praenatalis szonográfia: gyermekgyógyászok szempontjai. Donoghue, E., Smulian, J. (Department of Pediatrics, UMDNJ-Robert Wood Johnson Medical School, New Brunswick, NJ, USA): *Contemp. Pediatr.*, 2002, 19, 29-48.

Az Egyesült Államokban évente közel 4 millió szülés van, és a terhesek 75%-át egy vagy több alkalommal vizsgálják ultrahanggal. Sürgősen szükség van a szülész-gyermekgyógyász partneri viszonyra, hogy hosszú távon megértsék a praenatalis ultrahangleletek jelentését. A csökkent magzatvízmennyiség jelentős a szülésznek, de lehet, hogy a gyermekgyógyásznak nem, aki nem felelős ezen a területen. Hasonlóan az aneuploiditás (kóros kromoszómaszám) fokozott kockázatának eltérő jelentősége van a tanácsadó szülész és a gyermekgyógyász számára, aki a fenotípus szerint normális újszülöttet vizsgál. A szerzők példákat hoznak fel, mint a pyelectasia, izolált enyhe agykamratágulat, plexus chorioideus cystája, echogén szívgóc, amelyeket ismertettek. Ezek lehetnek jelentéktelenek, visszafejlődhetnek, de jelentős kórképek részjelenségei is lehetnek, amelyeket a gyermekgyógyásznak kell később tisztázni.

A szerzők végül megemlítik, hogy a praenatalis ultrahangvizsgálat realitása és pontossága változó: a készülék feloldóképessége, a terhességi kor, a magzat elhelyezkedése, több magzat jelenléte, anyai tényezők, mint a kövérség, myomás méh, magzatvíztér-fogat, mid képesek a leleteket befolyásolni. Jelentősége van a szonológus gyakorlatának, ügyességének, szakértelmének a praenatalis diagnosztika terén. A vizsgálatot végezheti az anya-magzat orvostan specialista (perinatológus), szülész, radiológus vagy családorvos. Mindegyiknek eltérő a gyakorlata és jártassága a praenatalis kórismézésben. A gyermekgyógyásznak adott információk mennyisége eltérő lehet ugyanarról az állapotról, attól függően, hogy ki

végezte a praenatalis vizsgálatot. Sok tényező a világrajövetelig megoldódhat. A megoldatlanok a gyermekgyógyászra maradnak. Neki kell a felelősséget vállalni.

Jakobovits Antal dr.

A resuscitatio kérdései

A syncope incidenciája és prognózisa. Soteriades, S. és mtsai (Framingham Heart Study, 73 Mt Wayne Ave., Suite 2, Framingham, MA 01702-5827, USA, [Dr. D. Lovy]): *New England Journal of Medicine*, 2002, 347, 878-885.

A syncope definíció szerint az eszmélet hirtelen elvesztésével jár, általában spontán rendeződő rosszullet, mely során a beteg képtelen álló vagy ülő testhelyzetét megtartani.

A syncope gyakorisága és prognosztikus értéke mindaddig nem volt ismert az átlagpopulációban.

A hirtelen eszméletvesztéshez vezető okokat alapvetően 3 csoportba lehet sorolni: cardiogen, nem cardiogen és ismeretlen eredetű rosszullet. Az incidenciára vonatkozó vizsgálatokat korábban sürgősségi osztályokon vagy közkórházakban végezték, általában erősen szelektált betegcsoportokon.

Jelen felmérésben a Framingham Heart Study-ban részt vett nők és férfiak között mérték fel a syncope incidenciáját, speciális okait és prognózisát 1971 és 1998 között.

A teljes populáció alapú vizsgálat során a syncope incidenciája azonos volt férfiakban és nőkben. A pozitív cardiovascularis anamnéziséű betegeknél a syncope aránya közel duplája volt a negatív anamnéziséűekhez képest. A cardialis eredetű syncope megduplázta a bármilyen eredetű halálozási arányt, és növelte a fatális és nem fatális cardiovascularis események arányát. A neurológiai eredetű syncope növelte a mortalitást és a stroke rizikóját egyaránt.

A syncope aránya az életkorral párhuzamosan növekedett – megfelelően más nemzetközi tanulmányok adatainak. Az etiológiai megoszlás más vizsgálatok eredményeivel többé-kevésbé megegyezett, a betegek 34%-ánál nem sikerült felderíteni a rosszullet hátterét. A syncope növelte az idő előtti mortalitást és a cardiovascularis történések arányát.

Az ismeretlen etiológiájú syncope csoportban a mortalitás magasabb volt, mint az átlagban. Az ismeretlen

eredetű eszméletvesztések kivizsgálása során az elektrofiziológiai elemzések és az EKG-monitorozás eredményei alapján azt állapították meg, hogy ezen esetek 45–80%-a lehetett cardialis eredetű.

Az ismert eredetű syncopek között legmagasabb arányban a vasovagalis, az orthostaticus és a gyógyszer által indukált eszméletvesztés szerepelt. Ezeknél a betegeknél nem volt magasabb az infarctus, koszorúér vagy bármilyen más eredetű mortalitás aránya.

Összefoglalva meg lehet állapítani, hogy a cardialis eredetű syncope betegek szorosabb monitorozást igényelnek a fokozott cardiovascularis mortalitás veszélye miatt. A neurológiai eredetű syncope betegek hajlamosak stroke kialakulására, amely feltehetően a fennálló cardiovascularis betegségükre vezethető vissza. Eredményeik alapján a vasovagalis syncope jóindulatú.

Mezőfi Miklós dr.

Ritka kórképek

Hypereosinophil szindróma szokatlan megjelenése a szívben.

Subhash, H. S. és mtsai (Department of Medicine and Cardiology, Christian Medical College and Hospital, Vellore, Tamilnadu 632004, India): *Postgrad. Med. J.*, 2002, 78, 490.

14 éves leánybetegük kórelőzményében 1 éve szerepel ismétlődő syncope roham. Parietotemporalis régiójában EEG-vel kimutatott göca miatt antiepilepticumokat szed. Azonban így is jelentkeztek syncope epizódok, s EKG-ján intermittáló másodfokú AV-blokkot észleltek, melyhez a kamraközi sövény fokális elvékonyodása és a falmozgás abnormitása is társult (echovizsgálat). Intézetükbe tartós pacemaker beültetése céljából helyezték át. Kórelőzményében más komolyabb megbetegedés nem szerepel.

Vizsgálatokor 72/min szaporaságú sinusrhythmust, 90/60 Hgmm-es vérnyomást észleltek, $18 \times 10^9/l$ -es leukocytosisal, $8,3 \times 10^9/l$ -es abszolút eosinophil számmal; vérelemezkeszáma $141 \times 10^9/l$ -es, szérum-IgG-szintje normális volt. Székletében sem féregpetét, sem cystát nem találtak; a minőségi vérkép és a csontvelő eosinophiliát mutatott. EKG: sinusrhythmus, jobb Tawara-szár-blokk, s az elülső elvezetésekben invertált T-hullámok. A kamrasövény nagyon elvékonyodott, kiskokú bal

kamra tágulattal. Kórisme: idiopathiás eosinophil szindróma. Kezelés: tartós pacemaker implantatio. Kórisméjük alapját a tartósan emelkedett eosinophil sejtszám, a szív érintettsége s az egyéb kóreredetű eosinophilia kizárása képezte.

A hypereosinophiliás szívérítetttséghez ritkán társul syncope: magasabb fokú AV-blokkot pedig e körképben a szerzők tudomása szerint még nem írtak le, ezért ezt új észlelésnek tartják, arra gondolva, hogy az interventricularis septum alsó résznek érintettsége oka e blokk kialakulásának. A hypereosinophil szindróma okozta szívmanifesztáció kezelésében corticosteroidokat és cytostaticumokat szoktak alkalmazni, melyekre legjobban a heveny esetek reagálnak. Betegük bazális septumrészének elvékonyodása valószínűleg az AV-blokk irreverzibilitásának jele.

A szerzők véleménye az, hogy betegük kórrajzának tanulsága segítheti a fel nem derített kóreredetű syncopek attakok vizsgálatának eredményességét.

Major László dr.

Sportorvostan

Mennyi edzés csökkenti a cardiovascularis rizikót? Szerkesztőségi közlemény. Tall, A. R. (Columbia Univ., New York, NY 10032): N. Engl. J. Med., 2002, 347, 1522.

A lap 1483–1492. oldalai Kraus W. E. és mtsai cikke egy nyolchónapos, random vizsgálatról számolt be túlsúlyos, dyslipoproteinaemás betegekben. Azt találták, hogy – szándékosan alig 1,5 kg-mal csökkent testsúly mellett – a heti 12 mérföldnek megfelelő gyalogást végző személyek lipoprotein profilja kedvezően változott, míg a több, nagyobb intenzitású testmozgás – amely heti 20 mérföld kocogásnak felel meg – sokkal kifejezettebb kedvező változásokat hozott, és a HDL-koleszterin-szint is nőtt.

A plazmalipoproteinek fokozatos változása megmagyarázza, hogy miért csökken a terheléssel arányosan a cardiovascularis rizikó (N. Engl. J. Med. 2002, 347, 755-756.). A nem mozgó csoporttal szemben mindegyik edzést végző csoport plazmalipoproteinje kedvezően alakult: csökkent az összes a VLDL-koleszterin, az LDL-részecskék nagysága nőtt, számuk csökkent. A csekély edzésmennyiséget végzőkön e változások nem függtek az intenzitástól és nem korreláltak a fizikai fittséggel. A legnagyobb változások és a

HDL-koleszterin emelkedése csak a nagy intenzitással nagy edzésmennyiséget végzőkön jelentkezett, és az előbbieken kívül csökkent az LDL-apolipoprotein B. A HDL-emelkedés nem túl nagy: 1,2 mg/deciliter, és az is ismert, hogy ez csak a heti legalább 10–15 mérföldet futókon észlelhető. Újszerű Kraus és munkatársai cikkében, hogy a testsúlycsökkenés igen csekély volta ellenére következtek be a lipoproteinszint változásai.

A változások mechanizmusáról korlátozott ismereteink vannak. A terhelés a lipoproteinlipáz aktivitást fokozza a zsírban és az izomban is, ezzel csökken a chilomicron- és a VLDL-triglicerid, ezzel kevesebb triglicerid cserélődhet ki az LDL- és HDL-koleszterin észtereire. Ezt a cserét a koleszterinészter transzfer fehérje végzi, melynek aktivitását az edzés és a testzsír megfogyása csökkenti. A HDL legnagyobb mértékben a túlsúlyos, alacsony HDL-szintű személyekben nő az edzés hatására, azt sugallva, hogy az LDL- és HDL-szint-változások a trigliceridaemia, az inzulinrezisztencia és az adipositas változását követik. Az egyszerű terhelést követően is látható a legtöbb változás, s ez felveti, hogy az izom inzulinérzékenysége az alapvető folyamat, melynek révén hat az edzés. A nagy zsírsavkínálat csökkenti az inzulin iránti érzékenységet az inzulinreceptor szubsztrát 1 és a foszfoinozidid 3 kináz működésén át, melynek következtében csökken a GLUT-4 által segített glukóztanszport az izomban, és ott zsírsavak halmozódnak fel. Feltételezhető, hogy a terhelés a zsírsavakat az oxidáció felé tereli, így nem csökken az inzulin iránti érzékenység. Ez továbbvezet a zsírszövetből történő zsírsav-felszabadítás csökkenéséhez.

Mi bizonyítja, hogy ezek a lipoproteinváltozások kedvezőek? A VLDL és remnantjai atherogenitása ismert, s az is, hogy szintjük csökkenése mérsékli az atherosclerost. A kis, sűrű LDL-részecskék könnyebben oxidálódnak mint a nagyok, de ezen *in vitro* jelenség prediktív értéke nem bizonyított. Az LDL-részecskék nagysága fordítottan arányos az endothelreaktivitással (alkari reaktív hyperaemia vizsgálat), amely előrejelző a cardiovascularis történések szempontjából.

Valószínű, de nem bizonyított, hogy az LDL-részecskék nagysága változik, és hogy e változások kevésbé fontosak, mint a VLDL-, LDL-koleszterin- és apo-B-szint csökkenése. A HDL növekedése nem nagy, de a gemfibrozillal elért változásokhoz hasonló (N. Eng. J. Med., 1999, 341, 410-418.). E változás elsődleges szerepe nem bizonyított. A terhelés a

HDL2 részecskék arányát növeli akután, de a szubfrakciók mérése nem ad több információt.

Kraus és mtsai közleménye azoknak is reménysugarat villant fel, akik könnyebbnek találják a rendszeres edzést, mint a testsúly csökkentését.

[Ref.: A cikk és a szerkesztői felvezetés a rendszeres testmozgás (edzés) többoldalú hatását említi, mint amennyit a vizsgált paraméterek érintenek, és ez nagyon helyes, hiszen az edzés az a beavatkozás, amely sok támadásponton hat kedvezően. A dyslipidaemiák befolyásolása edzéssel jelenlegi ismereteink szerint nem igényel olyan precíz edzéskiszabatot, mint például az infarktuson átesett betegé, ezért olcsóbb is lenne széleskörű elterjesztése.]

Apor Péter dr.

Szüléset és nőgyógyászat

A méhnyak hosszának változása és a koraszülés veszélye. Naim, A. és mtsai (Minkoff H.: Maimonides Medical Center, 967 48th St., Brooklyn, NY 11219, USA): Am. J. Obstet. Gynecol., 2002, 186, 887-889.

A szerzők 154 terhesben a cervix szonográfias vizsgálatáról számolnak be. A méhnyak hossza 3 cm-nél kevesebb volt 31, 3–3,5 cm közti 59, 3,5–4 cm közti 44 és 4 cm-nél hosszabb volt 20 esetben. Húsz (13%) terhes szült a 37. hét előtt. Két ultrahangvizsgálat között eltelt idő 3–29 (átlagosan 14,6) hét volt. A koraszülés veszélye 1,9-szeresére nőtt, ha a cervixhossz a vizsgálatok között 1 cm-rel csökkent. A koraszülés veszélye 23%-os volt, amikor a kezdeti cervixhossz < 3 cm, összehasonlítva a kezdeti > 4 cm-rel, a koraszülés valószínűsége 17-szeres.

A terhesség 16. hete előtti 3 cm-es cervixhossz hajlamosít a koraszülésre. A gyorsabb cervixrövidülés növeli a koraszülés veszélyét. A sorozatos ultrahangvizsgálattal megállapított cervixhossz-változás hasznos információt ad.

A szerzők vizsgálati azt mutatták, hogy mind a koraterhességben észlelt rövid cervix, mind a vizsgálatok közti gyorsabb rövidülés növeli a koraszülés veszélyét.

Jakobovits Antal dr.

Mi új adódik a magzati felügyeletben? Schauf B., Wallwiener D. (Univ.-Frauenklinik, Tübingen, Németország): Geburtsh. Frauenheilk., 2001, 61, 309-310.

A kardiokardiográfia bevezetése a 60-as évek végén forradalmasította a szülészeti. Először sikerült a méhen belüli életet hosszabb időn át regisztrálni, nagy volt a remény, hogy sikerül a magzat károsodását a szülés alatt kiküszöbölni. A vizsgálatok során azonban növekedett az idő előtti világra hozatalok száma. Kétségtelen, hogy a modern szülészeti sok magzatot megóv, de előnyösebb lenne, ha a méhen maradnának, amikor lehet. A kardiokardiográfia specificitása kb. 65%-os a méhen belüli asphyxia felismerésében.

Mai tudásunk szerint azonban az agykárosodásoknak csupán 10%-a keletkezik peripartalisan, a nagy többség, mintegy 90%, praepartalisan eredetű. A Doppler-vizsgálat specificitása 80%-os a magzati hypoxia felismerésében. Így a fenti dilemma lényegesen nem javult. A végső cél a retardált magzatok számára a terhesség meghosszabbítása lenne, amíg a kardiokardiográfia és Doppler-szonográfia eredménye kedvező. Tény azonban, hogy a retardált magzatok kifogástalan kardiokardiográfias és Doppler-szonográfias leletek mellett is a későbbi életben csökkent IQ-val bírnak.

Nemcsak a testi növekedés, hanem a neuronális funkció differenciálódása hátrányos a szuboptimális méhen belüli vérrellátás során. Remélhetőleg a mágneses encefalogram lesz képes a hypoxiás veszélyt kimutatni, mielőtt az agyfejlődés veszélybe kerülne.

Jakobovits Antal dr.

A szülés időzítése. Bernal, A. L. (Division of Obstetrics and Gynaecology, St. Michael's Hospital, Bristol BS2 8EG, Anglia): *Lancet*, 2001, 358, 551.

Az újszülöttek fő halál oka a koraszülöttség. Némely koraszülést indukálják, mivel a túlélés kilátása jobb a méhen kívül, mint belül. Ilyen szövődmény a retardáltság, a fertőzés. Sok esetben a koraszülés spontán. A szülés bekövetkezhet a keringő szteroidok koncentrációváltozása nélkül. A sikeres szülés nemcsak a méhkontrakcióktól, hanem az egyidejű kötőszöveti változásoktól is függ, amelyek a méhnyak tágulását lehetővé teszik. A méh kontraktilitását serkentik vagy gátolják a myometriumszövetekben lévő különböző receptorok. Az oxitocin- és prosztaglandinreceptorok serkentők. A β_2 -adrenoreceptor-agonisták, mint a ritodrin, a koraszülés kezelésére elterjedtek. A β_2 -receptor-agonisták azonban nemcsak a méhre hatnak, hanem súlyos anyagcsere- és cardiovascularis mellékhatásuk is

van. Nincs bizonyíték rá, hogy csökkenének a koraszülés gyakoriságát, de néhány órával késleltetni képesek a szülést, lehetővé téve a szállítást, illetve a jó újszülöttellátást biztosító centrumba jutás esélyét. Az oxitocin-receptor-antagonisták hasonló hatásúak, mint a β_2 -receptor-agonisták, de kevesebb a mellékhatásuk. A méh egyszerű relaxációja nem ad jó eredményt.

A méh aktivitását fokozó endokrin egyensúlyzavart kellene korrigálni, vagy a méhen belüli fertőzést, ill. más szövődményt kezelni. Az újszülött életésélyét javítandó meg kellene fejteni a szülés mechanizmusát, hogy képesek legyünk inkább megelőzni, mint kezelni a koraszülést.

Jakobovits Antal dr.

Terápiás kérdések

Az idült fájdalmas diabeteses neuropathia kezelése isosorbid dinitrat spray-vel. Yuen K. C. J., Baker N. R., Rayman G. (Rayman G. = Diab. Centre, Ipswich Hosp. NHS Trust, Health Rd., Ipswich, IP4 5PD, Anglia): *Diabetes Care*, 2002, 25, 1699-1703.

Jóformán nincs olyan szer már, amelyet ki ne próbáltak volna a fájdalmas diabeteses neuropathia kezelésében. Most az ipswichi szerzők *Pitei és mtsai* (*Diabet. Med.*, 1997, 14, 284-290.) közleményére hivatkozva, amelyben az endoneurális vérátáramlás redukciójában a csökkent nitrogén-monoxid- (NO-) produkciót tették felelősé, próbálták ki az *isosorbid dinitratot* spray formájában kettős vak, randomizált és placebóval kontrollált 12 hetes terápiás tanulmányban.

Kéthetes kimosásos periódus után 22 beteg vett részt a terápiás vizsgálatban. 20 beteg diabeteses 2-es típusú volt (átlagos életkor 63,7 év, átlagos diabetesstartam 9,1 év, a fájdalmas perifériás neuropathia átlagos tartama 2,6 év volt). A betegek randomizáltan kaptak isosorbid dinitrat (ISDN) spray kezelést vagy ugyanígy placebót 4 héten át; kéthetes kimosásos periódus következett, majd a kezelési formát felcserélték. A betegek esti lefekvés előtt mindkét lábra kapták a spray-t. A betegek 2 hetenként vizuális analóg skálán (0-10 pont között) jelölték a fájdalom, továbbá az egyéb szenzoros tünetek (0-3 pont) súlyosságát. Az ISDN-ból aktuálisan 30 mg-ot adtak.

Az ISDN spray-vel kezelt betegek valamennyi neuropathiás tünete

0,02 szignifikanciaszinten csökkent, az égő érzés csökkenése viszont ennél még jelentősebb volt. Az egyéb szenzoros tünetek tekintetében a kezelés hatására a különbség már nem volt ilyen jelentős.

A terápiás vizsgálat befejeztével a betegek 50%-a ítélte hatásosnak az ISDN spray-vel való kezelést és óhajtott ennek folytatását, 7 beteg nem tudott egyértelműen dönteni, 4 beteg pedig a placebo spray-t találta megfelelőbbnek. Mindenesetre az eredmények biztatóak, és a vizsgálatok további folytatása indokolt, hiszen a fájdalmas diabeteses neuropathia kezelésében az isosorbid dinitrat spray ígéretes szernek látszik.

Iványi János dr.

Rituximab recidiváló és refrakter indolens lymphomák és köpenysejtes lymphomák remissziójának indukciójában. A német malignus lymphoma munkacsoport (GLSG) prospektív randomizált vizsgálatának eredményei. Forstpointer, R. és mtsai (*Med. Klinik und Poliklinik III – Klinikum Großhadern, Studienzentrale, Tegernseer Landstraße 243, 81 549 München, Németország*): *Dtsch. Med. Wschr.*, 2002, 127, 2253-2258.

Non-Hodgkin lymphomáknak (NHL) mintegy 30%-a follicularis (FL) és köpenysejtes lymphoma (MCL) Európában. A folyamat III-IV. stádiumában ezeknek 75%-a mindaddig nem gyógyítható; az átlagos élettartam FL esetében 7-10, MCL-ben viszont csak 3-4 év. A legtöbb beteg a kezdeti terápiára ugyan reagál, de három éven belül tartós remisszió ritkán észlelhető a recidíva kezelése után.

Az újabb terápiás modalitásoknak az volt a célja, hogy a betegségmentes intervallumot megnyújtsák pl. interferonnal. Hasonlóan intenzívnek mutatkozott a myeloablatív radioke-moterápia összejt-transzplantációval, amivel valóban sikerült a betegek élettartamát megnyújtani; elsősorban fiatalabbakban volt eredményes, viszont számba kell venni a terápiával indukált toxikus jelenségeket, többek között szekunder leukaemiákat, vagy MDS-t. Ez volt az oka annak, hogy specifikusabb és széles körben alkalmazható terápiás modalitásokat kerestek.

Immunterápia monoklonális antitestekkel alkalmasnak látszott. A sejtciklus szabályozásába fontos szerepe van a B-sejt-specifikus CD20 antigénnek, amit B-sejtes NHL-k több mint 90%-a exprimál és a kimeria mono-

klonális ember/egér CD20-ellenes antitestnek, ami rituximab ellen irányul, emellett jelentős szerepe van a sejt ciklusának és differenciálódásának szabályozásában.

Rituximab citotoxikus hatásmechanizmusának alapja a B-sejtek komplementdependens lízise, de valószínűleg szerepe van az antitestdependens celluláris citotoxicitás (ADCC) aktiválásában is. További potenciális hatásmechanizmus az apoptózis indukcióján kívül a G₁S átmenet blokádjá és a dedifferenciálás indukciójával és a sejtféherék növekedett foszforilációja.

FL-ában a betegek 40–50%-a reagál rituximabra, ezért a folyamat korai stádiumában kerül adására sor. Az antitest standard kemoterápiával kombinálták, és II: fázisú vizsgálatokban 90%-os eredményt értek el. A kombinatív kezelés előnyét prospektív randomizált vizsgálatokban CHOP sémával együtt idősebb betegek agresszív lymphomájába is kimutatták.

A jelenlegi prospektív randomizált multicentrikus III. fázisú vizsgálat a kombinált immuno-kemoterápia hatékonyságát és biztonságát vizsgálta (FCM + rituximab) az egyedüli kemoterápiával szemben a következő lymphomaentitásokban: recidív, vagy refrakter és szövettanilag igazolt FL, MCL, lymphoplasmocytoid/lymphocytás lymphoma kemoterápiát, vagy perifériás őssejt-transzplantációt követően. Beválasztási kritériumok Ann-Arbor klasszifikáció alapján progresszív III–IV. stádiumban. Referenciacentrum véleménye a szövettani leletről és CD20 antigén kimutatása. legalább 18 éves életkor és a beteg írásbeli beleegyezése.

A randomizálás központilag történt. Az A karon egyedül FCM, a B karon pedig FCM + rituximab terápiát adtak. Átlagosan négy terápiás ciklusra került sor negyhetes periódusokban fludarabin, cyclophosphamid és mitoxantron megadott dózisaival.

Rituximab adagolása a protokoll irányelvei szerint történt. A betegek 30–60 perccel előbb paracetamolt és dimethindint kaptak; toxikus tünetek jelentkezők az adagot módosították.

A hatást 4–8 héttel az utolsó FCM adása után értékelték, majd minden harmadik hónapban a következő paraméterek szerint: komplett remisszió (CR), parciális remisszió (PR), minimális maradványbetegség (MR), progresszió (PD), terápia alatti elhalálozás (Ex) és teljes terápiás válasz (OR).

1998 november és 2001 júniusa között 61 centumból 147 beteg került vizsgálatra, akik közül 94-et lehetett értékelni. Az FCM eredménye-

ket az R-FCM (rituximab + FCM) kombinációval összehasonlították és statisztikailag értékelték, melynek során kiderült, hogy a remisszió a kombinált csoportban mintegy 20%-kal emelkedett, ami igazolta az experimentális terápia hatékonyságát. A betegek átlagos életkora 63 év, a betegség mindenkinél III–IV. vagyis progresszív fázisú stádiumban. A 104 értékelhető beteg közül 53 csak FCM, 51 pedig kombinatív terápiában részesült. A kezelést protokoll szerint 94 esetben tudták befejezni, mégpedig 48-at az FCM és 46-et az R-FCM karon. A kombinált csoportban a betegek 83%-a jutott CR ill. PR-ba, viszont a csak FCM kezeltékben 58%. Az eredmény elsősorban köpenyest lymphomában volt szembetűnő és lényeges, hogy 60 éven felüliekben elérte a 77%-ot. Átlagosan 188 nap elteltével végzett kontroll során az egyéves túlélés 70%-os volt, de véglegesen még nem határozható meg, éppen a rövid kontrollperiódus miatt. A progresszió nélküli túlélésben viszont lényeges különbséget találtak a két csoport között, ami 213 nap volt az FCM és 483 az R-FCM csoportban.

A terápia alatt myelosuppressio, elsősorban granulocytopenia fordult elő hasonló gyakorisággal mindkét karon. Nem hematológiai mellékhatások, többek közt mérsékelt intenzitású hányinger és hányás mindkét csoportban közel azonos volt, általában a kezdő adag után észlelhető; kifejezett túlérzékenységi reakció miatt négy betegnél kellett a terápiát megszakítani.

A német GLSG munkacsoport vizsgálatában FCM-et választottak a CHOP protokoll utáni primer terápiában, majd fludarabinnal kombinálták, ami recidívában effektívnek mutatkozott. Hasonló eredményeket kaptak mitoxantron és cyclophosphamidet tartalmazó protokollal, amit többen igazoltak. A GLSG munkacsoport jelenlegi adatai szerint kizárólag FCM-e alkalmazásával 58%-ban kaptak pozitív választ.

A rituximab hatásmechanizmusának alapja általános B-sejt-depletio, aminek következménye lymphocytopenia volt elsősorban az R-FCM karon, de a különbség nem szignifikáns, és az infekciós rizikó sem volt nagyobb, amit egyéb vizsgálatok is igazoltak. Rituximab terápia alkalmazására primeren elsősorban kis malignitású lymphomákban kerül sor; ennek eredményeit II. fázisú vizsgálatokban most publikálták. Monoterápia esetében a betegség korai stádiumában általában 40–73%-os remissziót értek el. Egyes, de kisszámú beteget felőlelő vizsgálatokban rituximab, mito-

xantron és cyclophosphamid kombinációban a betegek 100%-a reagált, közülük 58% jutott CR-ba. Obligát *Pneumocystis carinii* profilaxissal az infekciós szövődmények rátája nem volt nagyobb.

Végleges állásfoglalást csak akkor lehet kialakítani, ha a jelenlegi prospektív randomizált, III. fázisú vizsgálatok eredményeit majd értékelni lehet, viszont addig is valószínűnek látszik, hogy az R-FCM séma recidív, vagy refrakter indolens lymphomákban és köpenyest lymphomában lényegesen hatékonyabb, mint az egyedüli kemoterápia.

Bán András dr.

Trópusi medicina

Nitazoxanide randomizált, kontrollált hatásvizsgálata gyermekkori cryptosporidiosis morbiditására és mortalitására, Zambiában.

Amadi, B., Kelly, P. és mtsai (Dr. Paul Kelly, Department of Adult and Pediatric Gastroenterology, St. Bartholomew's and Royal London School of Medicine and Dentistry, London E1 2AD, Anglia): Lancet, 2002, 360, 1375-1380.

A *Cryptosporidium parvum* fontos, hasmenést okozó ágens, amely felnőtteket és gyermekeket is megbetegít, a fejlett és a fejlődő világban egyaránt. Különösen súlyos a fejlődő országokban a leromlott állapotú gyermekek és az immunológiailag károsodottak (HIV) betegsége, itt az elhúzódó hasmenés jelentősen hozzájárul a magas gyermekkori halálozás kialakításához. A terápiás próbálkozások ez ideig sikertelenek voltak. Egyedül a nitazoxanide, egy nitrothiazolyl-salicilamid derivátum, mint széles spektrumú antimikrobás szer, bizonyult hatásosnak a *C. parvum* ellen is.

C. parvum fertőzött, 3 év alatti gyermekekből négy, azonos létszámú csoportot állítottak fel, kettőbe HIV pozitív, kettőbe pedig HIV negatív gyermekek kerültek. Valamennyi esetben igazolták a *C. parvum* jelenlétét, és kizárták más hasmenést okozó mikroba szerepét. A HIV pozitív, valamint a HIV negatív gyermekek felele kezelésben részesült, a többiek placebo kaptak. A nitazoxanide adagja naponta kétszer 100–100 mg p. o. volt, 3 napon át. A klinikai értékelésben a székletek számát és jellegét figyelték, mikrobiológiai módszerrel a *C. parvum* székletből való eltűnését vagy változatlan jelenlétét vizsgálták.

A kezelt, HIV negatív gyermekek esetében mind a klinikai, mind pedig a parazitológiai eredmények szignifikánsan jobbak voltak a placebo-csoporthoz képest. A HIV pozitív kezelt eredményei sokkal gyengébbek voltak, de a terápiás idő 7 napra történt meghosszabbításával némi kedvező hatást itt is el lehetett érni. A HIV pozitív és a HIV negatív placebo-csoportok között különbség nem volt.

Budai József dr.

Tüdőgyógyászat

Asthma bronchiale. Tattersfield, A. E. és mtsai (City Hospital, Nottingham, Anglia, e-mail: anne.tattersfield@nottingham.ac.uk): Lancet, 2002, 360, 1313.

Az áttekintés a fontos új kutatási elemeket és klinikai fejlődést tárgyalja, 133 idézetre támaszkodva.

A mérsékelt klímájú fejlett országokban a klinikum (sípolás, nehéz légzés, köhögés és a változó obstrukció objektív jelei) alapján diagnosztizált asthma egyre gyakoribb. A kisgyermeken észlelhetők ezek a leggyakrabban, amely a serdülőkor táján elmúlik, de visszatérhet a felnőtt korban. Infekcióhoz gyakran társul a sípolás a légzésfunkciók romlásával együtt. Nincs standard definíció az asthmára, csak leíró jellegű meghatározás: gyorsan változásra képes légúti szűkület, a hörgők hiperreaktivitása, a légúti sejt elemek kóros volta. Kisgyermekkorban 10, felnőtteken 5% körüli gyakorisággal diagnosztizálják az orvosok az asthmát.

A genetikai hajlam kétségkívül fennáll, de az eddig megismert mintegy hét génen észlelhető eltérések önmagukban nem determinálóak, feltehetően a környezeti tényezőkkel összejátszás szerepel a kiváltó okok között, és nem a lefolyás súlyossága a genetikusan meghatározott. Lehetséges, hogy a gyulladásellenes mediátorok serkentésében, vagy a gyógyszer várható hatékonyságának megítélésében lesz szerepe a genetikának, hiszen a β_2 -adrenoceptor vagy a lipoxigenáz ismert genetikai variációkat mutat.

A környezet hatásának kérdését a higiénéhipotézis is megpendítette: ha kevesebb infekció éri a kisgyermeket, a lymphocyták a Th2 irányba, az atópiás reagálás felé fordulnak a fertőző ágensek elleni (Th1) válasz helyett. A farmon, állatokkal szorosabban érintkezve felnövő gyerekek ritkábban

asthmásak. A bélp parazitákkal történt infektálódás is ritkítja az asthmát. A C- és E-vitaminban, magnéziumban, ω -3 telítetlen zsírsavakban szegény, nátriumban bő étkezés fokozott rizikóval jár. A levegő kén-dioxid- és nitrogén-oxid-tartalma a fejlett országokban csökkent, miközben az asthma gyakoribbá vált. A dohányzó szülők gyermekei körében ritkább az asthma (!). A lakókörnyezeti allergének indokoltabban gyanúsíthatók az asthma kiváltásában, mint a külső környezet. A szerves oldószerek első sorban a munkahelyi asthmákat magyarázzák.

A patogenezis gyulladással és remodelling elemeket tartalmaz. Az eosinophil, a hízósejtek és a CD4⁺ helper T-lymphocyták uralják a sejtes infiltrációt, de az exacerbációkat és az allergénválasz késői reakcióit neutrophilek beáramlása jellemzi. Az allergénprezentáció kulcselemei a dendritikus sejtek. A hízósejtek a simaizomrétegben elkülönítik az asthmát az eosinophil sejtes bronchitistól. A simaizomsejtek összehúzódása a hízósejtek jelenlététől függ. Az eosinophil sejtekből kiszabaduló eosinophil major bázikus protein szöveti károsodást okoz, de az interleukin-5 eleni antitestek adása csökkenti az eosinophil sejtszámot, ám változatlanul hagyja a hörgő hiperreaktivitását. A T-sejteket a Th1 irányba toló interleukin-12 hasonló hatású, és egerkísérletek is szólnak az eosinophil bázikus protein jelentős szerepe ellen. A T-lymphocyták szerepe nem kérdéses. A Th1-interferon- γ , míg a Th2-sejtek interleukin-4, -5 és -13-at termelnek, és a B-lymphocyták IgE-termelését serkentik, így kulcsszerepük van az asthma keletkezésében. A kemokinek vonzzák a sejteket a légutakba: eotaxin, interleukin-5, RANTES, a monocyta kemoattraktáns protein 3 és 4, a neutrophileket pedig az interleukin-8 vezérli a helyszínre. A légúti hám- és simaizomsejtek termelik ezeket a taxinokat. A gyulladással sejtet adherenziós molekulák (ICAM-1, VCAM-1, E-szelektin) kötik a hörgőerek endotheliumához, majd átvándorolnak a légúti interstitiumába. A bevándorolt sejtek élettartamát például a granulocytamacrophag kolóniastimuláló faktor (GM-CSF, a hematológiában használt szer) hosszabbítja meg a helyszínen.

A remodelling (szerkezetátalakulás) a hám sérülését követő, mélyebbre hatoló gyulladás, a növekedési tényezőktől stimulált angiogenesis, simaizom-proliferáció, alapmembránmegvastagodás, majd fibrosis eredménye. A simaizom proliferációja *in vitro* is jellemzi az asthmásokat.

A diagnózis az anamnézisen és a légúti obstrukció változékonyságán alapul. Kisgyermeken a sípoló bronchitis (nálunk: bronchitis obstructiva), felnőttkorban a felső légutak szűkülete okozhat elkülönítési nehézséget. A légúti szűkület spontán, gyógyszerre vagy provokációra bekövetkező változékonyságát a légzési csúcsáramlásmérővel vagy spirometriával kell igazolni. A nem specifikus inhalációs provokáció nem olyan erős érv, mint a fizikai terhelést követő szűkülés vagy az eosinophilia megjelenése.

Az életveszélyt fel kell ismerni, az ellátás menete egyszerű és minden beteg meg kell kapja időben: oxigén, beszívott β_2 -receptor agonista, orális vagy vénás szteroid.

A kiváltó tényezők többnyire allergének, felső légúti gyulladás, terhelés, szagok, ételaditívek, egyes ételek és italok, aspirin és β -receptorblokkoló. Foglalkozási ártalom az asthmák mintegy 10%-át okozza Európában, eddig legalább 200 érzékenyítő tényezőt ismertünk meg. A ritka allergiás bronchopulmonalis aspergillus, a Churg-Strauss-szindróma és az aspirinasthma speciális formákat képvisel.

A kezelés sarokpontja a beteg folyamatos együttműködése, az e szempontból kevésbé megbízható betegekkel tanítás, felvilágosítás szintjén többet kell törődni. A dohányzás elhagyása, a súlyfelesleg csökkentése, az allergének kerülése (a háziporátka csökkentésének hatékonysága-hatásossága még nincs megerősítve!), jógyakorlatok a nem gyógyszeres elemek. Olykor javít az immunterápia – természetesen a méh és darázsallergiát így kell kezelni. Az allergén-DNS konjugátumok hatásossága még vizsgálat alatt áll.

A gyógyszeres kezelés lehetőleg inhalált formában történjék, a közismert lépcsőséma szerint: alkalmilag hörgőtágító puff, kis adagú szteroid beszívása, nagyobb adagú szteroid és hosszú hatású hörgőtágító, ha ez sem elegendő a tünetmentesítéshez, akkor leukotriénantagonista, tartós teofilin, antimuszkarin szer (ipratropium) adandó, s ha ez sem elég, akkor szájon át szteroid. A beszívott szteroidok adagját nem érdemes nagyon megemlíteni, a hatás kevésbé nő, mint a mellékhatás érélye, napi 800 μ g budonid vagy beclometason (= 400 μ g fluticason) az ésszerű felső határ. A rövid hatású salbutamol és terbutalin kiváló a terhelés által okozott asthma megelőzésében és az akut tünetek csökkentésében, de hónapokon át nem javasolható, erre a tartós hatású salmeterol és formoterol való, az

utóbbi napi 72 µg adagban. Újabban ezeket egyre korábban vetik be az asthma kezelésében, már akkor is, ha a napi 400 µg szteroid nem biztosít tünetmentességet. A teofillin hatásossága csekélyebb, a terápiás ablak szűk. Az ipra- és oxitropium némiként növeli a hörgőtágítók hatásosságát. Folyamatos prednisonon szedésre a betegek kevesebb, mint 1%-a szorul, a csontvesztés megelőzésére is kell figyelmet fordítani. Olykor immunszuppresszív szerek (methotrexat, arany, ciclosporin) csökkenthetik a szteroidszükségletet. A leukotriénmodifikáló szerek, a lipoxigenázgátló zileuton és a leukotriénantagonista montelukast és zafirlukast a rhinitist is javítják, enyhe

és mérsékelt asthmában adandók, szteroidbeszívás mellett. Elvileg hatnak aspirinasthmában.

A terhesség kevés problémát okoz, a belélegzett szereket kell használni a terhesség alatt, a lehető legkisebb adagban, amely még tünetmentességet hoz. (Ez a kezelés egyik alapelve egyébként is!)

Fejlesztés alatt állnak olyan szteroidok, amelyek csak fékezik a géneexpressziót, és nem stimulálják gyulladást gének keletkezését. A receptorpolimorfizmus jobb megismerése célzottabb kezelést tehet lehetővé. Prosztaglandin-gátlók, beszívott ciklosporin, monoklonális antigének az IgE, a CD4-sejtek, az interleukin-4 és

-5 ellen, vakcinációval a Th₁/Th₂ arány változtatása, specifikusabb immunterápia, kemokinek, citokinek, tumornecrosis faktor, interleukin-1 és adhéziós molekulák antagonistái, gátló hatású interleukin-10 a kutatások ismert irányai a gyulladást okozó befolyásolására. Az omalizumab, az IgE antitestje mutat klinikai hatékonyságot, de a monoklonális antigének csak rendszeres injekciózással juttathatók be. Az asthmával kapcsolatos gyógyszerek mintegy 500 gént érhetnek, míg a humán genom legalább 32 000 tagból áll – a megismerés útjai még hosszúak.

Apor Péter dr.

GYÓGYSZERHÍRADÓ

Az Országos Gyógyszerészeti Intézetben 2003. február 1. és február 28. között törzskönyvezett gyógyszerkészítmények

| Készítmény neve | Forg. eng. tul. | Hatóanyag(ok) | | Megjegyzés |
|--|-------------------------|----------------------|---------|-------------------------|
| | | neve | tart. | |
| Kardegic 500 mg injekció | Sanofi-Synthelabo Rt. | acetylsalicylic acid | 500 mg | Antithromboticum |
| Kardegic 500 mg por injekcióhoz | Sanofi-Synthelabo Rt. | acetylsalicylic acid | 500 mg | Antithromboticum |
| Kardegic 75 mg por | Sanofi-Synthelabo Rt. | acetylsalicylic acid | 75 mg | Antithromboticum |
| Kardegic 100 mg por | Sanofi-Synthelabo Rt. | acetylsalicylic acid | 100 mg | Antithromboticum |
| Kardegic 160 mg por | Sanofi-Synthelabo Rt. | acetylsalicylic acid | 160 mg | Antithrombotikum |
| Kardegic 300 mg por | Sanofi-Synthelabo Rt. | acetylsalicylic acid | 300 mg | Antithrombotikum |
| [201Ti]-Tallium-Klorid 185 MBq injekció | Izotóp Intézet | izotópdiaosztikum | – | Izotópdiaosztikum, vivo |
| [201Ti]-Tallium-Klorid 250 MBq injekció | Izotóp Intézet | izotópdiaosztikum | – | Izotópdiaosztikum, vivo |
| [201Ti]-Tallium-Klorid 370 MBq injekció | Izotóp Intézet | izotópdiaosztikum | – | Izotópdiaosztikum, vivo |
| Cardiospect 0,12 mg készlet radioaktív előállítására | Medi-Radioforma | izotópdiaosztikum | – | Izotópdiaosztikum, vivo |
| Vioxx-Acut 25 mg tabletta | MSD | rofecoxib | 25 mg | Gyulladásgátló szer |
| Vioxx-Acut 50 mg tabletta | MSD | rofecoxib | 50 mg | Gyulladásgátló szer |
| Cytotect Biotest infúzió, 10 ml | Biotest Hungaria Kft. | vaccina | – | Vaccina |
| Cytotect Biotest infúzió, 20 ml | Biotest Hungaria Kft. | vaccina | – | Vaccina |
| Cytotect Biotest infúzió, 50 ml | Biotest Hungaria Kft. | vaccina | – | Vaccina |
| Zopigen 3,75 mg tabletta | Generics UK | zopiclone | 3,75 mg | Altató |
| Zopigen 7,5 mg tabletta | Generics UK | zopiclone | 7,5 mg | Altató |
| Rapamune 1 mg tabletta | Wyeth Whitehall Hungary | sirolimus | 1 mg | Immunszuppresszív szer |
| Varilrix vaccina | GSK Kft. | vaccina | – | Vaccina |
| Havrix 1440 vakcina | GSK Kft. | vaccina | – | Vaccina |
| Havrix 720 Junior vakcina | GSK Kft. | vaccina | – | Vaccina |
| Cydonin 100 mg filmtabletta | EGIS | ciprofloxacin | 100 mg | Antibiotikum |
| Cydonin 250 mg filmtabletta | EGIS | ciprofloxacin | 250 mg | Antibiotikum |
| Cydonin 500 mg filmtabletta | EGIS | ciprofloxacin | 500 mg | Antibiotikum |
| Erdomed 300 mg kapszula | Edmond Pharma | erdosteine | 300 mg | Expectorans |
| Erdomed 225 mg por tasakban | Edmond Pharma | erdosteine | 225 mg | Expectorans |

| Készítmény neve | Forg. eng. tul. | Hatóanyag(ok) | | Megjegyzés |
|--|---------------------------|----------------------------|----------------------|----------------------------|
| | | neve | tart. | |
| Erdomed 3,5% szirup | Edmond Pharma | erdosteine | 3,5 % | Expectorans |
| Erdomed por és oldószer inhalációs oldathoz | Edmond Pharma | erdosteine | 225 mg | Expectorans |
| Amiohexall 100 mg tabletta | Hexal | amiodarone | 100 mg | Antiarrhythmias szer |
| Amiohexall 200 mg tabletta | Hexal | amiodarone | 200 mg | Antiarrhythmias szer |
| Simvastatin-ratiopharm 10 mg filmtabletta | Ratiopharm | simvastatin | 10 mg | Koleszterinszint csökkentő |
| Simvastatin-ratiopharm 20 mg filmtabletta | Ratiopharm | simvastatin | 20 mg | Koleszterinszint csökkentő |
| Simvastatin-ratiopharm 40 mg filmtabletta | Ratiopharm | simvastatin | 40 mg | Koleszterinszint csökkentő |
| Belara filmtabletta | Grünenthal | chlormadinone ⁺ | 1,71 mg ⁺ | Fogamzásgátló |
| Co-Amoxi-ratiopharm 625 mg filmtabletta | Ratiopharm | amoxicillin ⁺ | 500 mg ⁺ | Antibiotikum |
| Co-Amoxi-ratiopharm FORTE por szuszpenzióhoz | Ratiopharm | amoxicillin ⁺ | 125 mg ⁺ | Antibiotikum |
| Co-Amoxi-ratiopharm por szuszpenzióhoz | Ratiopharm | amoxicillin ⁺ | 250 mg ⁺ | Antibiotikum |
| Roletra 10 mg tabletta | Ranbaxy | loratadine | 10 mg | Antihisztamin |
| Apydan 300 mg tabletta | Desitin Arzneimittel GmbH | oxcarbazepin | 300 mg | Antiepileptikum |
| Apydan 600 mg tabletta | Desitin Arzneimittel GmbH | oxcarbazepin | 600 mg | Antiepileptikum |
| Loratadin-ratiopharm 10 mg tabletta | Ratiopharm | loratadine | 10 mg | Antihisztamin |
| Paroxetin-ratiopharm 20 mg filmtabletta | Ratiopharm | paroxetine | 20 mg | Antidepresszáns |
| Parogen 20 mg filmtabletta | Generics UK | paroxetine | 20 mg | Antidepresszáns |
| Patentex oval hüvelykúp | Merz Pharmaceuticals | nonoxinol | 75 mg | Helyi fogamzásgátló |
| Béres csonterősítő filmtabletta | Béres Rt. | colecalfiferol | - | Csonterősítő kombináció |
| Oxsoralen kapszula | Gerot | methoxsalen | 10 mg | Psoriasis elleni szer |
| Videx 200 mg rágótabletta | Pharmavit | didanosine | 200 mg | Vírus ellenes szer |
| Bisoblock 5 mg tabletta | Kéri Pharma | bisoprolol | 5 mg | Béta-receptor-blokkoló |
| Bisoblock 10 mg tabletta | Kéri Pharma | bisoprolol | 10 mg | Béta-receptor-blokkoló |
| H-B-Vax PRO 10 mcg/ml injekció | MSD | vaccina | - | Vakcina |
| H-B-Vax PRO 40 mcg/ml injekció | MSD | vaccina | - | Vakcina |
| Rhesogamma P injekció | Aventis Behring GmbH | vaccina | - | Vakcina |
| Lamitrin 100 mg tabletta | GSK Pharmaceuticals | lamotrigine | 100 mg | Antiepileptikum |
| Lamitrin 25 mg tabletta | GSK Pharmaceuticals | lamotrigine | 25 mg | Antiepileptikum |
| Lamitrin 50 mg tabletta | GSK Pharmaceuticals | lamotrigine | 50 mg | Antiepileptikum |

A *-tel jelölt készítményben csak a fő hatóanyagot tüntettük fel.

Megjegyezzük, hogy a törzskönyvezett gyógyszerkészítmények csak az Egészségügyi Közlönyben történt kihirdetés után kerülhetnek forgalomba.

Dr. Hardy Gézáne – OGYI-Törzskönyvező Önálló Osztály
(Budapest, Zrínyi u. 3. 1051)

HÍREK

Meghívó

A Fővárosi Szent István Kórház és Rendelőintézet Tudományos Bizottsága tudományos ülést rendez.
Időpont: 2003. május 27. 14 óra

Helyszín:

Szent István Kórház Kultúrterme

Üléselnök: Prof. Dr. Daróczy Judit

Téma:

Fertőző betegségek aktuális kérdései

Program:

Dr. Nebenführer László: Baktérium antigének szerepe a bőrbetegségekben

Dr. Szitkay Sándor: Patogén gombák okozta bőrbetegségek, a kórokozók tenyésztése, kezelése

Prof. Dr. Daróczy Judit: Szövődményes pyodermák ellátása

Felkért hozzászólók:

Dr. Dobák András

Dr. Princz Gábor

A Fővárosi Szent János Kórház Tudományos Bizottsága 2003. május 29-én 14 órakor tudományos előadást rendez a kórház Auditóriumában.

Téma: Akut ellátás kérdései

Üléselnök: Prof. Dr. Jánosi András

Program:

Jánosi András dr.: Akut kardiológiai ellátás

Siket Ferenc dr.: Gasztroenterológiai betegek akut belgyógyászati ellátása

Kiss Sándor dr.: Akut gasztroenterológiai betegségek sebészeti ellátása

Folyovich András dr.: A stroke akut ellátása

Egri József dr.: Intenzív terápia – Ki-
né? Mikor?

Meghívó

A **Debreceni Akadémiai Bizottság Orvostudományi és Biológiai Szakbizottsága**, a **Magyar Szívsebészeti Társaság és Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum Szívsebészeti Klinikája** 2003. május 30-án (pénteken) 14.00 órakor a DAB Székházában (Debrecen, Thomas Mann u. 49. sz.) „40 éves a szívsebészet Debrecenben” címmel tudományos ülést rendez.

Üléselnökök:

Prof. Dr. Szabó Zoltán emeritus egyetemi tanár

Prof. Dr. Tomcsányi István az MSZT elnöke

Program:

Rektori köszöntő

Prof. Dr. Édes István (Debrecen): Magyarországi helyzetkép a heveny szívinfarktus primer intracoronariás beavatkozásokat (PCI) tekintve

Prof. Dr. Szabó Zoltán (Budapest): Mozaikok a magyar szívsebészet történetéből

Prof. Dr. Lozsádi Károly (Budapest): Visszatekintés

Prof. Dr. Kovács Gábor (Szeged): Köte-

les Béla és a hazai keringéssel végzett szívműtétek kapcsolata

Prof. Dr. Bodor Elek (Budapest): Kell-e szívatültetés Magyarországon?

Prof. Dr. Tomcsányi István (Budapest): Az aorta ascendens aneurysmák sebészi kezelése

Prof. Dr. Péterffy Árpád (Debrecen): A mamma interna graft a koszorúér áthidalások „Rolls-Royce-a” (tanszékbúcsúztató előadás)

A tudományos ülést követő állófogadásra minden résztvevőt szeretettel várunk.

Felhívás

A **Szegedi Tudományegyetem ÁOK, Orvos- és Gyógyszerésztudományi Centrum II. Belgyógyászati Klinika és Kardiológiai Központja** néhai tanszékvezetője, *Cserhádi István* professzor emléke előtt tisztelgve 2003. október 10-én és 11-én nyolcadik alkalommal rendezi még a *Fiatalok Tudományos Fórumát*, a *Cserhádi István Emlékülést*.

Az immár hagyománnyá vált rendezvény célja, hogy a belgyógyászat és

annak határterületein tevékenykedő fiatal kollégák nyilvános bemutatkozási lehetőséget kapjanak.

Előadáskivonatokat a 35 évnél nem idősebb orvosoktól, gyógyszerészek-től, kutatóktól, illetve kiemelkedő tudományos diákköri munkát végző hallgatóktól várunk 2003. június 15-ig a következő címen:

SZTE ÁOK, II. Belgyógyászati Klinika és Kardiológiai Központ, 6701 Szeged, Pf. 427. A borítékon kérjük feltüntetni: „Cserhádi István Emlékülés”. Az előadáskivonatokat formai követelményeiről levélben adunk felvilágosítást.

A bemutatásra kerülő munkákat a tudományág jeles hazai képviselői szekciónként bírálják, és szponzorok segítségével díjazzák.

Prof. Dr. Forster Tamás

a szervezőbizottság elnöke

Dr. Havasi Kálmán

a szervezőbizottság titkára

Naphegy utcában orvosi rendelőnek, lakásnak egyszerre használható kétszintes 120 nm-es öröklakás kiadó. Tel.: 375-2077, 06-20-511-002

PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK

A **Fővárosi Szent István Kórház** főigazgatója pályázatot hirdet a **Központi Radiológiai Osztályra radiológus szakorvosi** állás betöltésére.

Többéves gyakorlattal rendelkező segédorvos is pályázhat.

UH, CT, MR diagnosztikai lehetőség.

Pályázatot az alábbi címre kérjük benyújtani:

1096 Budapest, Nagyvárad tér 1.

A **Fővárosi Önkormányzat Szent László Kórház** (1097 Budapest, Gyáli út 5-7.) felvételt hirdet az **V. Fertőző Belgyógyászati Osztályára 1 fő szakorvos, vagy 1 fő szakvizsga előtt álló orvos** részére.

Pályázati feltételek: általános orvosi diploma, belgyógyászati szakvizsga, illetve elkezdett szakgyakorlat, magyar állampolgárság, MOK tagság, OONY-ba vételről igazolvány, működési

nyilvántartásba vételről igazolvány, szakmai önéletrajz, erkölcsi bizonyítvány.

Bérezés megegyezés szerint.

A pályázatokat a megjelenéstől számított 15 napon belül *Dr. Szalka András* orvos-igazgatónál, illetve a Humánpolitikai Osztályon lehet benyújtani.

A **Medicatus Kft.** (2045 Törökbálint, Kazinczy u. 105.) felvételre keres *új praxisba háziorvost*, aki egyben intézményi orvosi teendőket is ellát a helyi idősek otthonában működtetett orvosi szolgálat keretében.

Pályázati feltételek: a 4/2000. (II. 25.) Eü.M. rendelet 11 § (1), (2) bekezdésében foglalt képesítési előírások, valamint belgyógyász szakvizsga. Jelentkezni a képesítést igazoló okmányok, szakmai önéletrajz, egyéb végzettséget igazoló dokumentumok

benyújtásával lehet.

Bérezés megegyezés szerint.

Jelentkezési határidő: a megjelenéstől számított 15 napon belül.

Pályázatok benyújtása:

*Juhászné Vermes Katalin*hoz

(Medicatus Kft. 1396 Budapest, Pf. 468.)

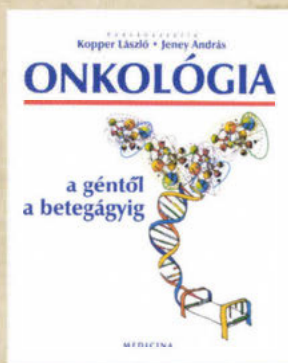
Az **Országos Orvosszakértői Intézet** főigazgatója felvételt hirdet szakvizsgával rendelkező orvosok részére *ceglédi, székesfehérvári, tatabányai, nyíregyházi, debreceni és miskolci telephelyre, orvosszakértői* munkára.

Feltétel: legalább 10 éves szakmai gyakorlat.

Az állás *azonnal* betölthető.

Kinevezés és illetmény a Kjt. szerint. Érdeklődni lehet *Ocskó Györgyné* humánpolitikai főosztályvezetőnél, a 462-6440-es telefonszámon.

A MEDICINA KÖNYVKIADÓ ajánlata



Onkológia – a géntől a betegágyig

Szerkesztette: Kopper László, Jeney András

A daganatos betegségek ellen akkor vehetjük fel az eddigieknél sikeresebben a küzdelmet, ha minél jobban megismerjük létrejöttük okait, kialakulásuk körülményeit, növekedésük és terjedésük jellegzetességeit. Ezekre a bővülő ismeretekre és változó szemléletmódra alapozódhat a korszerű megelőzés, a diagnosztika és a terápia stratégiája.

A könyv az onkológia elméleti és gyakorlati kérdéseinek fontos és új adatait foglalja össze, valóban a géntől a betegágyig, a molekuláris szintű szabályozási zavaroktól a daganat és a szervezet kapcsolatán keresztül a rehabilitáció lehetőségéig. Foglalkozik a diagnosztika és a terápia kulcskérdéseivel, nem titkolva a még megválaszolandó problémákat, a gyakorló orvosra váró kihívásokat.

Elsősorban orvostanhallgatóknak és rezidenseknek ajánljuk, hogy eligazodjanak e szerteágazó multidiszciplináris területen, de minden, az onkológia iránt érdeklődő szakember haszonnal forgathatja.

Formátum: 200 × 253 mm Terjedelem: 432 oldal Bolti ár: 4650 Ft

Diabetes mellitus Elmélet és klinikum

Szerkesztette: Halmos Tamás, Jermendy György

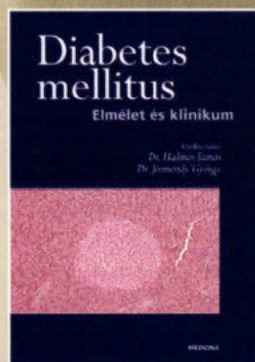
Harmadik, bővített, átdolgozott kiadás

A könyv első kiadása 1997-ben jelent meg. Sikerét bizonyította, hogy hamarosan változatlan utánnomás követte. Az ezredfordulóra felhalmozódott új ismeretek szükségessé tették a könyv harmadik, bővített és átdolgozott kiadásának megjelentetését.

A kézikönyv szerkesztői új szerzőket is felkértek, és jelentősen bővítették az elméleti vonatkozások tárgyalását. A klinikai rész elsősorban az elmúlt öt év új terápiás lehetőségeinek ismertetésével bővült, de több új fejezet is számot tarthat a klinikusok érdeklődésére. Az új kiadásban fellelhető változásokat a kézikönyv alcíme is tükrözi.

A diabetes mellitus a medicina számos szakterületét érinti, így a kézikönyv nem csak a diabetológia iránt érdeklődő belgyógyászok számára ajánlható; az egyes fejezetek szemészek, neurológusok, nefrológusok, bőrgyógyászok, sürgősségi betegellátással foglalkozó orvosok, endokrinológusok és háziorvosok érdeklődésére is számot tarthatnak.

Formátum: 168 × 238 mm Terjedelem: 848 oldal Bolti ár: 6400 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

Új terápiás javallatok!

 **Aflamin**[®]
aceclofenac 100 mg

Derekas előnyt szerezhetsz Aflaminnal!

***Már különböző fájdalmas állapotokban is!
DERÉKFÁJÁS, fogfájás, primer dysmenorrhoea.***

 **RICHTER GEDEON RT.**

 **Almirall Prodesfarma**

1103 Budapest, Gyömrői út 19-21. Orvoslátogató Hálózat: 431-4010 Orvostudományi Főosztály: 431-5780

További részletes információt az alkalmazási előirat tartalmaz!

ORVOSI HETILAP

A l a p í t v á n y 1 8 5 7 - b e n

144. évfolyam, 21. szám

2003. május 25.

560 Ft

A malária Magyarországon: előzmények, aktuális állapot és védekezési elvek 1011

KLINIKAI TANULMÁNYOK

Desloratadin hatékonyságának és tolerálhatóságának
multicentrikus vizsgálata szezonális allergiás rhinitisben 1021

EREDETI KÖZLEMÉNYEK

Endotheliumdependens és independens vasodilatatio vizsgálata fiatal,
myocardialis infarctust szenvedett férfiakban 1025

ÖSSZEFOGLALÓ REFERÁTUMOK

Az életminőség vizsgálatának jelentősége és gyakorlati szempontjai 1031

KAZUISZTIKA

Guillain-Barré-szindróma kialakulása Hodgkin-kór miatt kezelt betegen 1039

FOLYÓIRATREFERÁTUMOK 1041

LEVELEK A SZERKESZTŐHÖZ 1053

KÖNYVISMERTETÉSEK 1054

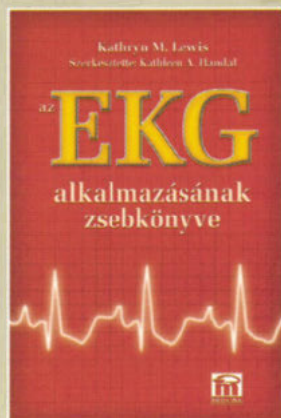
HÍREK 1055



A MARKUSOVSZKY LAJOS ALAPÍTVÁNY
TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

MEDICINA KÖNYVKIADÓ

ajánlata



Kathryn M. Lewis

Az EKG alkalmazásának zsebkönyve

Szerkesztette: Kathleen Handel

Fordította: Jancsó Ágnes

Elfogadott tény, hogy az EKG megbízható eszközünk az arrhythmiai 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 arrhythmiai 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: 2780 Ft

Gyermekkori légzőszervi megbetegedések

Szerkesztette: Cserháti Endre, Gyurkovits Kálmán, Nagy Béla

A könyv általános része a légzőrendszer fejlődését, élettani működését, elváltozásainak anamnéziséit, diagnosztikáját, a gyógyszeres és a nem gyógyszeres terápiaformák általános ismertetését tartalmazza. A második rész az újszülöttkori, a harmadik a csecsemő- és gyermekkori légzőszervi működészavarokat veszi sorra. A negyedik nagy fejezet a kóros immunválaszon alapuló – sajnos egyre gyakoribb – gyermekkori légzőszervi megbetegedéseket ismerteti, az ötödik, Egyéb légzőszervi betegségek cím alatt foglalja össze az akut sürgősségi ellátást igénylő állapotokat, a krónikus progresszív betegségeket, a mediastinum megbetegedéseit, a gyógyszerek és mérgezők okozta légzőszervi betegségeket, a neuromuszkuláris megbetegedések légzőrendszert érintő, valamint a csontos mellkas rendellenességeiből eredeztethető pulmonális következményeket. Tárgyalja az apnoéval járó csecsemőkori szindrómákat, a tüdőembóliát, az atelectasiát és a pulmonológiai érintettséggel járó szisztémás betegségeket. A hatodik rész a gyermekkorban előforduló légzőszervi tumorokat mutatja be. A könyv három, szakterületén nagy elismertségnek örvendő szerkesztője mellett a részterületek 23 specialistája vett részt az összefoglaló munka megírásában.



Formátum: 202 × 285 mm Terjedelem: 404 oldal Bolti ár: 6200 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

ORVOSI HETILAP

144. évfolyam 21. szám – 2003. május 25.



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 Vértés 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

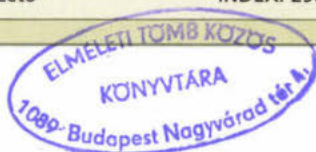
G. CSOMÓS DR. (Hamburg)

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.
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 21. szám – 2003. május 25.

A MARKUSOVSZKY LAJOS ALAPÍTVÁNY
TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

HUNGARIAN MEDICAL JOURNAL

May 25., 2003. Volume 144. No. 21.

OFFICIAL JOURNAL OF
MARKUSOVSZKY LAJOS' FOUNDATION

A maláriakérdés Magyarországon: előzmények,
aktuális állapot és védekezési elvek
Szénási Zsuzsanna dr., Vass Ádám dr.,
Melles Márta dr., Kucsera István dr.,
Danka József dr., Csohán Ágnes dr.,
Krisztalovics Katalin dr. 1011

KLINIKAI TANULMÁNYOK

Desloratadin hatékonyságának és
tolerálhatóságának multicentrikus vizsgálata
szezonális allergiás rhinitisben
Farkas Henriette dr. és a Multicentrikus munkacsoport 1021

EREDETI KÖZLEMÉNYEK

Endotheliumdependens és -independens
vasodilatatio vizsgálata fiatal, myocardialis
infarctust szenvedett férfiakban
Vértes András dr., Káli András dr. 1025

ÖSSZEFOGLALÓ REFERÁTUMOK

Az életminőség vizsgálatának jelentősége
és gyakorlati szempontjai
Novák Márta dr., Stauder Adrienne dr.,
Mucsi István dr. 1031

KAZUISZTIKA

Guillain-Barré-szindróma kialakulása Hodgkin-kór
miatt kezelt betegen
Apjok Enikő dr., Marosi Anikó dr.,
Magyarosy Edina dr. 1039

FOLYÓIRATREFERÁTUMOK 1041

LEVELEK A SZERKESZTŐHÖZ 1053

KÖNYVISMERTETÉSEK 1054

HÍREK 1055

PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK 1056

The imported malaria situation and surveillance
strategies in Hungary
Szénási, Zs., Vass, Á., Melles, M., Kucsera, I.,
Danka, J., Csohán, Á., Krisztalovics, K. 1011

CLINICAL STUDIES

The efficacy and tolerability of desloratadine in
seasonal allergic rhinitis and rhino-conjunctivitis
Farkas, H. and Multicenter Study Group 1021

ORIGINAL ARTICLES

Endothelium-dependent and -independent
vasodilation in young males with previous
myocardial infarction
Vértes, A., Káli, A. 1025

REVIEW ARTICLES

Significance and practical aspects of
quality life research
Novák, M., Stauder, A., Mucsi, I. 1031

CASE REPORTS

Guillain-Barré syndrome in a patient treated
with Hodgkin's disease
Apjok, E., Marosi, A., Magyarosy, E. 1039

FROM THE LITERATURE 1041

LETTERS TO THE EDITOR 1053

BOOK REVIEWS 1054

NEWS 1055

A maláriakérdés Magyarországon: előzmények, aktuális állapot és védekezési elvek

Szénási Zsuzsanna dr.¹, Vass Ádám dr.², Melles Márta dr.³, Kucsera István dr.¹,
Danka József dr.¹, Csohán Ágnes dr.³ és Krisztalovics Katalin dr.³

Johan Béla Országos Epidemiológiai Központ (főigazgató: Melles Márta dr.)
Parazitológiai Osztály, Budapest (osztályvezető: Szénási Zsuzsanna dr.)¹
Járványügyi Osztály, Budapest (osztályvezető: Csohán Ágnes dr.)³
Országos Tisztifőorvosi Hivatal (országos tisztifőorvos: Ungváry György dr.)
Epidemiológiai Főosztály, Budapest (főosztályvezető: Vass Ádám dr.)²

A malária évszázadokon át endémiás betegség volt Magyarországon. A malária országos szintű epidemiológiai vizsgálata 1927-ben indult meg a Magyar Királyi Közegészségügyi Intézet (jelenlegi neve: Johan Béla Országos Epidemiológiai Központ) Parazitológiai Osztálya irányításával. A malária bejelentését 1930-ban kötelezővé tették. A maláriában szenvedő betegek laboratóriumi vizsgálatát ingyenesen végezték. Az újonnan létrehozott maláriaállomásokon orvosi tanácsokkal látták el a betegeket. A szegény sorúak az antimaláriás gyógyszereket is díjmentesen kapták. 1933 és 1943 között a maláriaesetek számát évi 10–100 000-re becsülték. A nagy áttörés 1949-ben következett be, amikor antimaláriás hadjáratot szerveztek, és a DDT-t vetették be szúnyogirtásra. A vektorok drasztikus csökkentése a maláriaesetek gyors csökkenését eredményezte. 1956 óta egyetlen autochton esetet sem jelentettek Magyarországon. A WHO Hivatalos Regiszterén 1963-ban Magyarországot azon területek közé sorolták be, ahol a malária-mentességet sikerült elérni. Az 1963–2001 közti időszakban 169 külföldről maláriával fertőzött hazatérő magyar és 263 hazánkba maláriával fertőzött érkező külföldi maláriás megbetegedését regisztráltak Magyarországon. Az esetek több mint felét (230 eset) *Plasmodium falciparum* okozta. További 178 esetet *Plasmodium vivax*, míg 24 esetet más *Plasmodium* species okozott. Ebben az időszakban 7 halálos esetet jelentettek (*Plasmodium falciparum*). A migráció terjedése (mind a Magyarországra utazó külföldiek, mind a külföldre utazó magyarok számának növekedése) kedvez az importált esetek megjelenésének. A Johan Béla Országos Epidemiológiai Központban, valamint az ÁNTSz-ekben működő Nemzetközi Oltóhelyek a maláriaendémiás országokba utazó valamennyi személy figyelmét felhívják a maláriaprevenció fontosságára. A Johan Béla Országos Epidemiológiai Központ 2001-ben módszertani levelet adott ki „A malária elleni védekezéshez” címmel. Ez a nemzetközi oltóhelyek tájékoztató munkáját kívánja elősegíteni. A malária megelőzését szolgálja az idegenforgalmi területeken a nyári szezonban szervezett rendszeres légi szúnyogirtás is, amelyet az Országos Tisztifőorvosi Hivatal engedélyez és felügyel.

Kulcsszavak: malária, *Plasmodium* sp., szúnyog, *Anopheles* sp., fogékony emberek, migráció

The imported malaria situation and surveillance strategies in Hungary. Malaria was an endemic disease in Hungary for many centuries. A country-wide survey of the epidemiologic situation on malaria started in the year of 1927. That was done by the Department of Parasitology of the Royal State Institute of Hygiene (presently: Johan Béla National Center for Epidemiology). The notification of malaria was made compulsory in 1930. Free of charge laboratory examination of the blood of persons suffering from malaria or suspected of an infection have been carried out. Antimalarial drugs were also distributed free of charge, together with appropriate medical advice given at the antimalarial sanitary stations. Between 1933 and 1943, the actual number of malaria cases was estimated as high as 10–100 000 per year. The major breakthrough came in 1949 by the organized antimalarial campaign applying DDT for mosquito eradication. The drastic reduction of the vectors resulted in the rapid decline of malaria cases. Since 1956, there have not been reported any indigenous case in Hungary. In 1963, Hungary entered on the Official Register of the WHO to the areas where malaria eradication has been achieved. During the period of 1963–2001, 169 Hungarians acquired the malaria in abroad and 263 foreigners infected in abroad were registered in Hungary. More than half of the cases (230) were caused by *Plasmodium falciparum*. Further 178 cases were caused by *Plasmodium vivax* and 24 cases by other *Plasmodium* species. During that period, 7 fatal cases were reported (*Plasmodium falciparum*). The expansion of migration (both the increase of the number of foreigners travelling into Hungary and of Hungarians travelling abroad) favours to the appearance of imported cases. Attention is called of all the persons travelling to malaria endemic countries to the importance of malaria prevention by the International Vaccination Stations located in the National Center for Epidemiology and in the Public Health Institutes of 19 counties and of Budapest. The Johan Béla National Center for Epidemiology issued a protocol in 2001, the title of which is: „Antimalarial defence”. This helps the information activity of the International Vaccination Stations. To prevent malaria infections, systemic mosquito eradication is organized and supervised by the Office of the Chief Medical Officer at the touristically important areas in the summer season.

Key words: malaria, *Plasmodium* sp., mosquitoes, *Anopheles* sp., susceptible human beings, migration

Az emberi maláriát a négy humán patogén *Plasmodium* (*P.*) faj (*P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale* és *P. malariae*) egyik (vagy több) tagja okozza. A fertőzés forrása leggyakrabban a gametocytahordozó ember. Maláriaendémiás területeken sok a csecsemő- és gyermekmegbetegedés, ezért endémiás területeken a fertőzés fő forrása a maláriás csecsemő és gyermek. Mindaddig, míg malária endémiás területek léteznek, számolnunk kell a nem endémiás területekre történő behurcolással akár a gametocytahordozó emberek, akár fertőzött szúnyogok által. A malária terjesztői az *Anopheles* genusba tartozó szúnyogfajta vérszíváskor megfertőződött nőtényei.

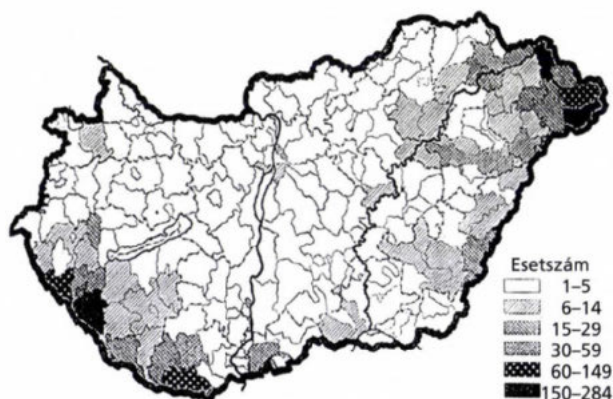
Ma a malária minden kontinensen előfordul, különösen a trópusi és szubtrópusi területeken (Afrika egy része, Ázsia, főleg a Közel-Kelet, Közép- és Dél-Amerika, Óceánia). A Föld lakosságának 40%-a él malari fertőzés veszélyének kitéve. A malária több, mint 300 millió akut betegséget és 700 000–2,7 millió halált okoz évente. A halálos esetek 90%-a Afrikában történik, főként gyerekek között. A betegséget túlélő gyerekek között sok az agykárosodott. A vándoros anyák és foetusaik szintén veszélyben vannak. Az endémiás területeken az anyai anaemia, a perinatalis mortalitás és az alacsony születési súly fő oka a maláriás fertőzés (12, 15). A legtöbb afrikai fertőzésért a *P. falciparum* a felelős, amely a malária legsúlyosabb, életveszélyes formáját okozza. A halálos esetek nagy számának fő oka az elsőként alkalmazandó, legolcsóbb antimaláriás szerrel, a chloroquinnal szembeni rezisztencia elterjedése Afrikában. Ebben a régióban található a legveszélyesebb szúnyogfaj is. A malária elleni védekezést nehezíti, hogy sok afrikai országban hiányoznak a források (és az infrastruktúra) a malária elleni kitartó és szervezett kampányhoz (14, 16). A WHO maláriaeradikációs programot kezdeményezett 1955-ben, amelynek eredményeként a világ maláriás területeinek kétötödén 1972-re a bejelentett megbetegedések száma jelentősen csökkent. A hetvenes évek közepétől azonban a már mentesített területeken új góccok alakultak ki (4, 18).

A malária nemzetközi járványügyi helyzete alapján az európai régió 3 csoportra osztható: 1. maláriaepidemiás területek (Örményország, Azerbajdzsán, Tadzsisztán, Törökország, Turkmenisztán); 2. a malária újramegjelenésére magas rizikójú területek (Grúzia, Kazahsztán, Kirgizisztán, Orosz Föderáció, Üzbegisztán és néhány más európai ország); 3. malária által nem veszélyeztetett országok (a többi európai ország). A WHO Európai Regionális Irodája évtizedek óta küzd azért, hogy Európa maláriaeradikált területein autochton fertőzés ne forduljon elő újra. A maláriaellenes tevékenység ellenére a malária újra megjelent néhány, az európai régióhoz sorolt országban (pl. Örményország, Azerbajdzsán, Tadzsisztán, Törökország). A WHO Európai Irodájának „Roll Back Malaria” elnevezésű programja 2000–2005-re célul tűzte ki: 1. a malária incidenciára felére csökkentését az endémiás országokban és a malária kiirtását Örményországban és Turkmenisztánban; 2. a maláriamentes állapot fenntartását azokban az országokban, ahol a maláriát már eradikálták; 3. a *P. falciparum* által okozott maláriás halálos esetek csökkentését 50%-kal (19).

Maláriahelyzet Magyarországon 1962-ig

A malária évszázadokon át endémiás (olykor epidémiás) betegség volt Magyarországon is. Az első írásos bizonyíték a tizenötödik századból ered. A betegség elleni szervezett fellépés 1901-ben indult meg a Belügyminisztérium rendeletével, amely előírta az adatok gyűjtését a malária földrajzi megoszlásáról, klinikai és epidemiológiai jellemzőiről és a szúnyogok kóroktani szerepéről (6). A malária epidemiológiai jellemzőinek tudományos alaposságú feltárása azonban csak 1927 után, a Magyar Királyi Országos Közegészségügyi Intézet megalapítását követően valósult meg: a Parazitológiai Osztály ez irányú tevékenységét Lőrincz Ferenc professzor szervezte és irányította (8). A malária bejelentését egy 1930-as miniszteri utasítás (36500/1930 N. M. M. rendelet) tette kötelezővé. Létrehozták a malária laboratóriumi diagnosztikájának alapvető feltételeit (köztük a különböző *Plasmodium* speciestek meghatározásának lehetőségét is). Tanulmányozták az *Anopheles maculipennis* változatait. Az *Anopheles maculipennis maculipennis*, az *Anopheles maculipennis messeae* és az *Anopheles maculipennis (labranchiae) atroparvus* bizonyultak a malária fő vektoraiknak (8, 10). Ezek a vizsgálatok meghatározták a malária magyarországi endémiás területeit is (1. ábra). Két fő endémiás gócot találtak: egyiket az ország északkeleti, másikat délnyugati részén (6). A kutatók azt is megállapították, hogy Magyarországon a fertőzések mintegy 90%-át a *P. vivax*, míg kb. 10%-át a *P. falciparum* okozta (7).

Az I. világháború előtt Magyarországon nem tekintették fontos egészségügyi problémának a maláriát. A szakértőknek az volt a véleménye, hogy a folyók szabályozása és a megfelelő gátrendszer kiépítése, valamint a mezőgazdaságban és az orvosi ellátásban, a higiénés feltételekben bekövetkező előrehaladás együttesen meg fogja szüntetni a maláriát, anélkül, hogy egyéb intézkedéseket kellene fogantatni. A fentebb említett vizsgálatok azonban szétfoszlatták ezeket a vakreményeket, és a maláriahelyzet felmérését követően eradikációs program beve-



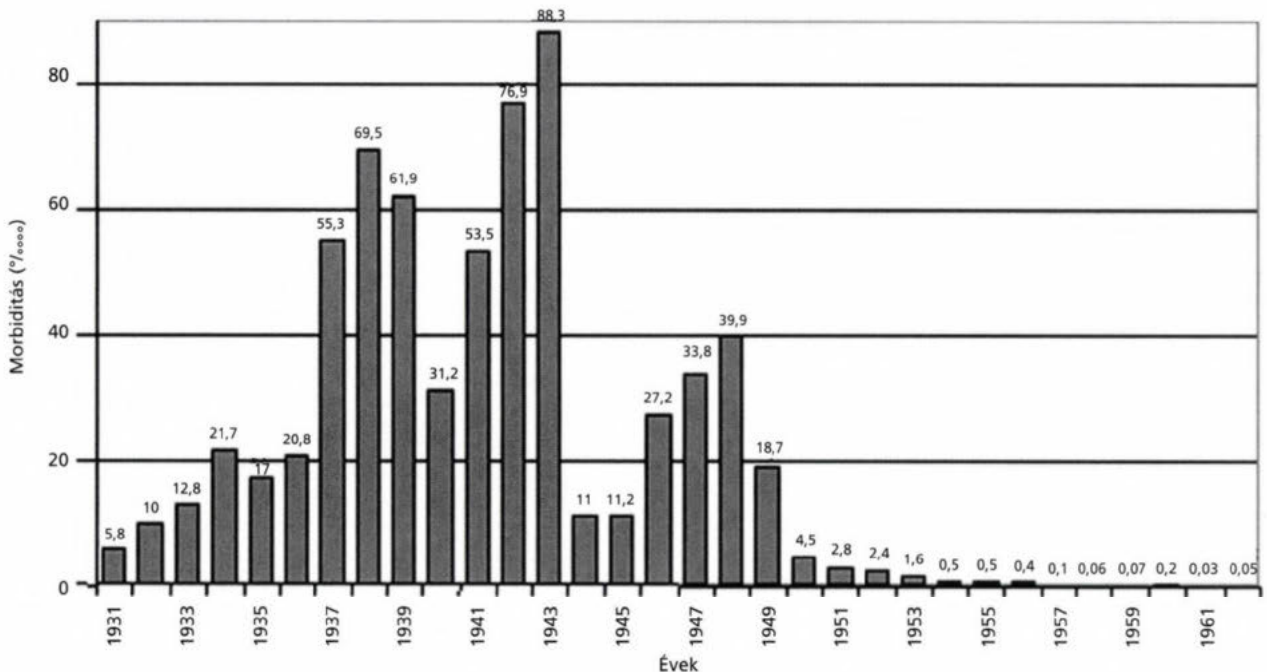
1. ábra: Maláriamegbetegedések Magyarországon 1936-ban

zetése mellett döntöttek. Ennek a programnak egyik része volt a maláriában szenvedő, vagy maláriafertőzésre gyanús betegek vérkenetének térítésmentes vizsgálata. A Parazitológiai Osztály egyszerű, praktikus és olcsó mintavevő tartályokat tervezett kartonpapírból, amely megtisztított tárgylemezeket, használati és vérvételi utasítást, valamint adatlapot tartalmazott, és amely alkalmas volt a postázásra (7). Ezek a dobozok olyan jól sikerültek, hogy még jelenleg is használatban vannak. Fontos előrelépés volt, hogy a maláriajárványos vidékeken a szegény sorsú betegek ingyenesen kapták a malária kezeléséhez szükséges gyógyszereket. A helyes gyógykezelés érdekében a Magyar Királyi Országos Közegészségügyi Intézet szórólapon tájékoztatta az orvosokat a malária gyógykezelésére szolgáló díjtalan gyógyszerkészítményekről és felhasználásukról.

1937-tel kezdődően területi maláriaállomásokat állítottak fel azon megfontolás alapján, hogy a malária járványtanának bonyolultsága miatt a probléma vidékenként változik, így a védekezés központilag nem irányítható, és a malária megszüntetése csak a helyszínre szabott programmal oldható meg eredményesen. Évégéből a maláriaállomások feladata volt elkészíteni a malária elleni védekezés helyi munkatervét a Magyar Királyi Közegészségügyi Intézet előírásának megfelelően, kidolgozni a védekezés módszereit, vizsgálni a malária járványos előfordulását, felkutatni a betegeket, felkutatni a maláriát terjesztő szúnyogokat és azok tenyészhelyeit, vizsgálni a maláriás betegeket és gyógykezeltetni az arra rászoruló szegény sorsú betegeket. Az állomásokon az orvosi szolgálat is ingyenes volt. Az első maláriaállomást (1937, Zala megye: Letenye) gyorsan követték a többiek. 1938 (Szabolcs megye: Mándok), 1939 (Bereg-

megye: Beregszász és Szatmár megye: Jánk), 1940 (Ungvár, Szatmár megye: Csenger, és Zala megye: Nagykanizsa), 1941 (Kolozsvár és Szatmárnémeti) és 1942 (Újvidék) jelezte az évente bekövetkező gyarapodásokat. A kezdetben vármegyei kezelésű állomásokat a malária ellenes védekezéssel foglalkozó 1000/1940 számú B. M. rendelet alapján állami kezelésbe vették, a kisebbeket (letenyei, jánki, csengeri, mándoki) összevonták, illetve beolvasztották az új maláriaállomásokba. 1942-ben készen állt az összes endémiás területet átfogó országos hálózat, mely 6 maláriaállomásból állt: északkeleten Ungvár és Beregszász, keleten Szatmárnémeti és Kolozsvár, délen Újvidék és délnyugaton Nagykanizsa. A megnövekedett tevékenység eredményességét a bejelentett esetek évről évre növekvő száma világosan mutatja (2. ábra). Megjegyzendő a bejelentett esetek számának drasztikus csökkenése 1944-ben és 1945-ben, amelynek nyilvánvalóan nem a tényleges javulás volt az oka, hanem sokkal inkább a II. világháborús harci cselekmények Magyarország területére való áttérése.

A maláriaellenes kampányban az igazi áttörést az 1949-es év jelentette (13). Ebben a kampányban DDT-szuszpenziót permeteztek a lakóházak, istállók, disznóólak falaira és mennyezetére. Egy adott település valamennyi épületében egyidejűleg alkalmazták a DDT-permetezést. Az eljárást három egymást követő évben megismételték. A kampányt az Egészségügyi Minisztérium finanszírozta, a DDT-t és a szükséges eszközöket, berendezéseket az UNICEF ajándékozta. A beavatkozást kiterjesztették a halastavak, árkok, víztárolók felszínére és az egyéb nedves-vizes felületekre is, amelyek a szúnyoglárvák tenyészhelyeként szolgálhattak.



2. ábra: Autochton maláriás morbiditás Magyarországon 1931–1962 között

Emellett bevezették a malária kezelésében az úgynevezett „prolongált kúrát”, valamint az „antirelapsus” kezelést. Az antirelapsus kezelés keretében mindazokat a betegeket, akik az előző év során maláriában szenvedtek, a következő év márciusában újra kezelték.

A DDT-permetezés és az úgynevezett „prolongált anti-maláriás kezelés” kedvező eredményét a hazai eredetű maláriás eseteknek az ötvenes évek első felében bekövetkező gyors csökkenéséből ítélhetjük meg (2. ábra). 1956 óta nem találtak új, hazai eredetű maláriafertőzést. Két évvel később a relapsusok is megszűntek. A végeredmény az volt, hogy 1963-ban felvették Magyarországot a WHO Hivatalos Regiszterébe, azon területek közé, ahol a malária eradikációját sikerült megvalósítani (20).

Importált malária Magyarországon 1963-tól

1963 óta csupán importált maláriaeseteket regisztráltak Magyarországon. 1963 és 2001 között összesen 432 ilyen maláriaesetet jelentettek (3. ábra). Az esetek nagyobb felét minden évben a Magyarországra beutazó és így maláriát importáló külföldiek között fedezték fel (4. ábra). Az 1963–2001-es periódusban 263 külföldi és 169 magyar (összesen 432) betegnél mutattak ki importált maláriát. Megjegyzendő, hogy a magyar lakosság körében a legmagasabb számú importált maláriaesetet az 1981–1982-es periódusban találták. Az ekkor érintett 34 magyar beteg közül 27 kamionsofőr volt, akik Irak malária-endémiás területein jártak. Ebben az időszakban volt az Irak és Irán közötti háború, és ennek következté-

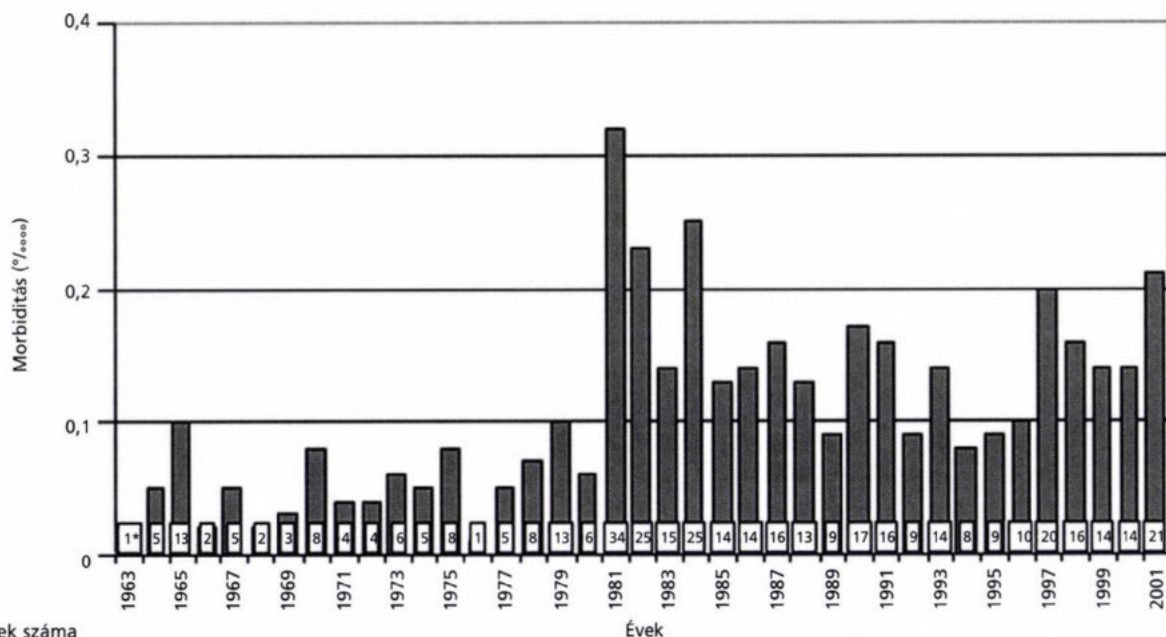
ben a kamionsofőröknek rendkívül hosszú ideig kellett vesztegelniük Irak és Törökország maláriaendémiás területein. A tömeges fertőzés azzal magyarázható, hogy a kamionsofőrök nem alkalmazták a megfelelő preventív eljárásokat, noha pontos felvilágosítást kaptak a malária veszélyéről és rendelkeztek kemoprofilaktikus gyógyszerekkel is, csak azokat nem szedték be (4).

Vizsgáljuk meg az 1963–2001 közötti periódusban Magyarországra behurcolt maláriaesetek bizonyos jellemzőit. A maláriát behurcoló külföldi betegek kétharmada (66,9%) Afrikából érkezett (5. ábra). Az összes többi földrajzi régió a maláriás eseteknek kevesebb, mint egyharmadért felelős (India: 10,3%; Távol-Kelet: 17,5%; Közel-Kelet: 4,6%).

A Magyarországra beutazó külföldi maláriás betegek laboratóriumi vizsgálata során megtörtént az importált maláriát okozó *P. speciosus* megoszlásának meghatározása is (6. ábra). Az esetek nagyobb felét *P. falciparum* (58,6%), egyharmadát pedig *P. vivax* (34,6%) okozta.

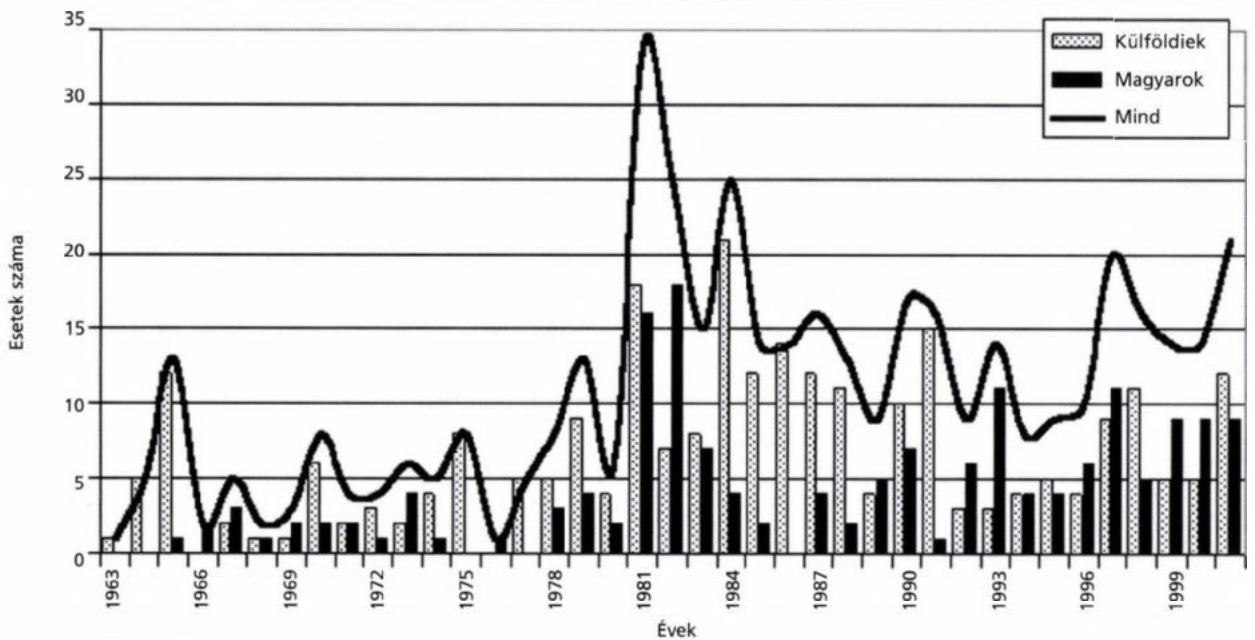
A kép némileg különböző, ha a maláriás esetek megoszlását azoknak a földrajzi régióknak megfelelő bontásban vizsgáljuk, ahonnan a külföldiek érkeztek. A 7. ábra azt mutatja, hogy az afrikai esetek több, mint háromnegyed részét (78,1%) *P. falciparum* okozta, míg valamennyi ázsiai régióban, így Indiában (92,9%), a Távol Keleten (64,1%) és a Közel Keleten (100,0%) is a *P. vivax* fertőzés dominált.

Nézzük meg a külföldről visszatérő magyar állampolgárok által behurcolt malária esetek jellemzőit (8. ábra). Az importált maláriában szenvedő magyar betegek nagyobb fele (56,8%) Afrikában fertőződött, egy negyedük (25,4%) pedig a Közel-Keleten. Az esetek kevesebb, mint 20%-a származik Távol-Keletről (10,7%), Indiából (6,5%), illetve Dél-Amerikából (0,6%).



* esetek száma

3. ábra: Importált maláriás morbiditás Magyarországon 1963–2001 között

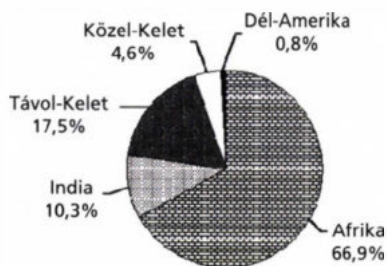


4. ábra: Az importált maláriás esetek száma Magyarországon 1963–2001 között

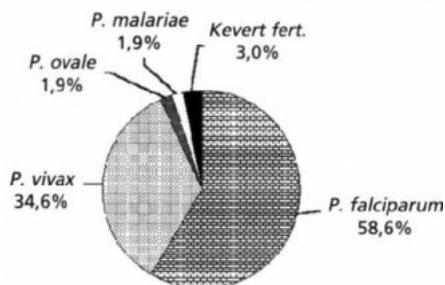
A magyar betegeknél a *P. vivax* fertőzés dominál (51,4%) (9. ábra). Az Afrikában acquirált fertőzések nagy többségét (74,5%) a *P. falciparum* okozta, míg a más földrajzi tájakon szerzett esetekben a *P. vivax*-fertőzések dominálnak (India: 100,0%; Távol-Kelet: 66,7%; Közel-Kelet: 93,2%) (10. ábra). Hét halálos kimenetelű maláriafertőzés fordult eddig elő a ma-

gyar betegek között. Mindegyik beteg Afrikából tért haza, és mindegyikük fertőzését *P. falciparum* okozta (5, 11).

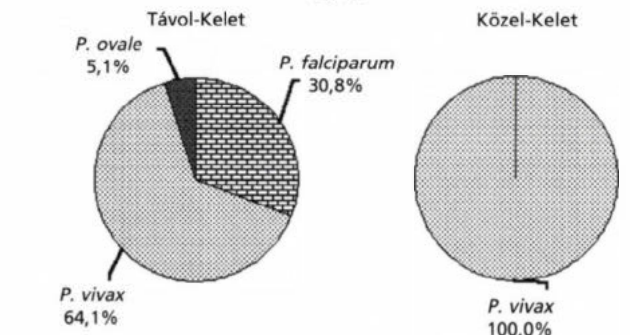
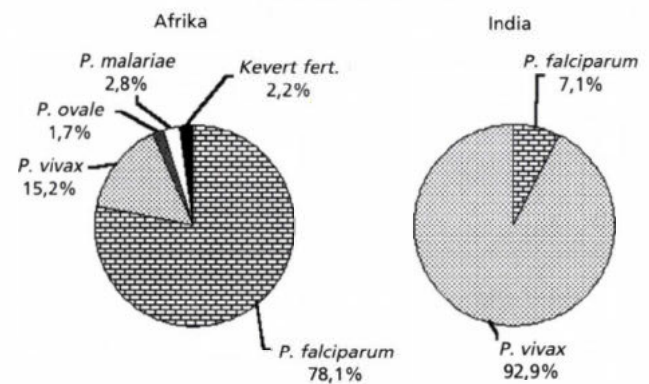
Az autochton maláriaesetek teljes felszámolását Magyarországon nem követte az importált maláriaesetek számának hasonló csökkenése. Ez könnyen magyarázható az utazók számának igen gyors növe-



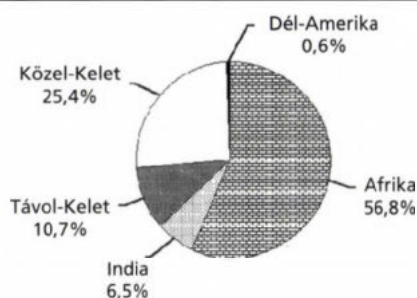
5. ábra: Különböző földrajzi területekről érkezett 263 külföldi beteg földrajzi régió szerinti megoszlása (1963–2001)



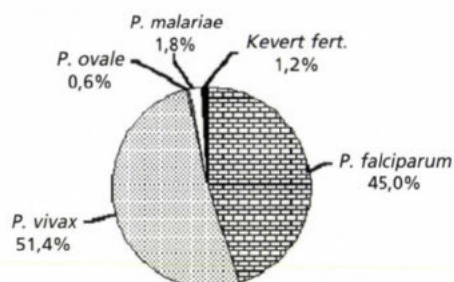
6. ábra: A különböző Plasmodium speciestek megoszlása 263 külföldi maláriás betegben (1963–2001)



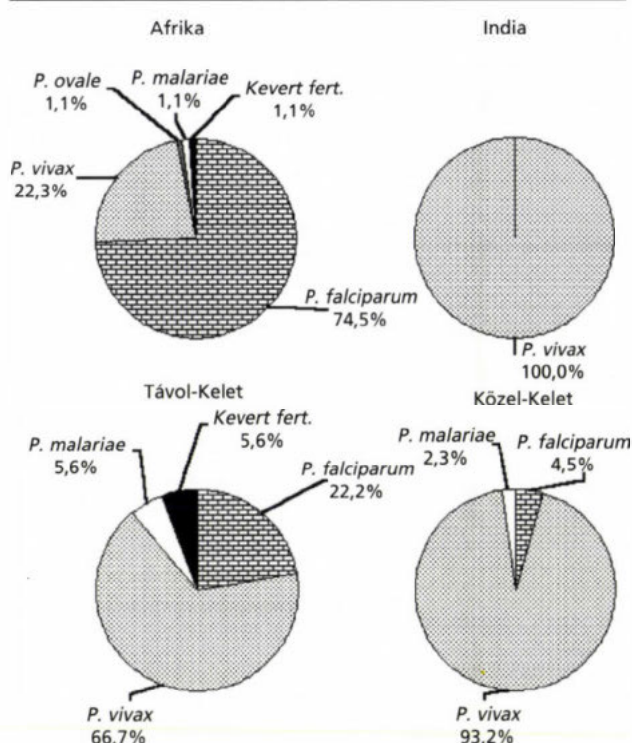
7. ábra: Plasmodium speciestek megoszlása különböző földrajzi területekről érkezett külföldi maláriás betegek között (1963–2001)



8. ábra: Maláriás esetek megoszlása különböző földrajzi területekről hazatérő 169 magyar maláriás beteg között (1963–2001)



9. ábra: A különböző *Plasmodium* speciesek megoszlása a különböző földről hazatérő 169 magyar maláriás betegben (1963–2001)



10. ábra: A *Plasmodium* speciesek megoszlása különböző földrajzi területekről hazatérő magyar maláriás betegek között (1963–2001)

kedésével. A külföldi beutazók száma 1963-ban mintegy félmillió volt, ez a kilencvenes években kb. évi 40 millióra emelkedett (11. ábra). Úgyszintén, az utazók száma az 1963-as kevesebb mint félmillióról csaknem évi 15 millióra növekedett a kilencvenes években. Ha azonban az utazók számát a Magyarországra behurcolt maláriaesetek számával vetjük össze, nem találunk közvetlen összefüggést. Igaz ugyan, hogy a maláriaesetek száma meglehetősen alacsony a hatvanas és hetvenes években és magasabb a nyolcvanas és kilencvenes években, de nem lehet a maláriaesetek számának konstans emelkedését jelző általános tendenciát megfigyelni, szemben a migrációs szám eléggé konstans emelkedésével. Más szóval, a kilencvenes évek vége felé az egymillió utazóra eső importált maláriaesetek száma kisebb, mint a hetvenes és nyolcvanas években volt.

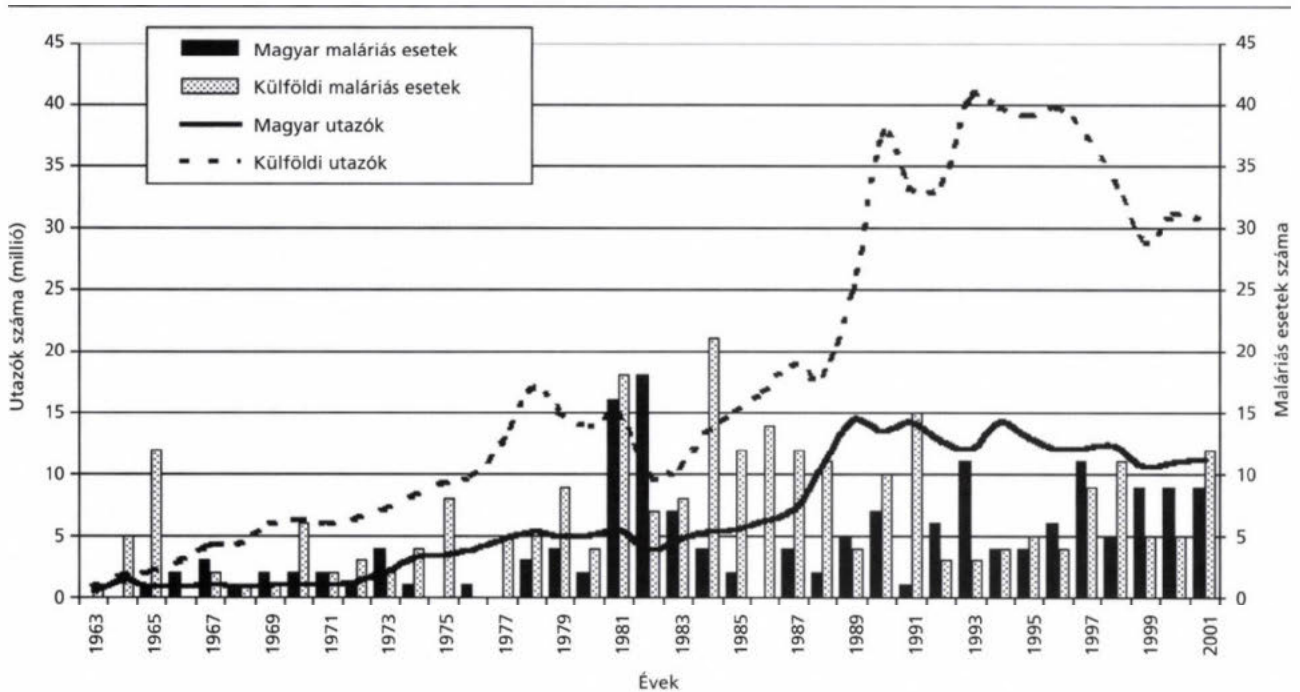
Feltételezhetjük-e, hogy ez a némileg kedvezőbb helyzet a maláriaesetek világszerte bekövetkező csökkenésére utalna? Vagy a Magyarországon (és világszerte) javuló egészségügyi ellátás és a hatékonyabb megelőző intézkedések következményeit észleljük, esetleg mindkét előbb említett tényező együttes hatásáról van szó? E kérdések megválaszolására még nincs elegendő, pontos adatunk.

A maláriaesetekkel szembeni protektív rendszabályok sikere a maláriával szembeni védekezés elveitől történő állhatatos ragaszkodáson múlik. Ez megköveteli az egészségügyi személyzet, az utazók és a nemzetközi forgalom különböző módjainak lebonyolításában érintett organizációk (mint az utazási irodák, légi társaságok és egyéb szervezetek) megfelelő szintű

együttműködését. A védekezés fő elvei a következőket foglalják magukban: Elsősorban is, az utazók legyenek tudatában a maláriafertőzés kockázatának, ha olyan helyre utaznak, ahol ez fennáll. Megfelelő információkkal kell ellátni őket arról, hogyan lehet felismerni a malária legfontosabb tüneteit, és főleg arról, hogy láz esetén sürgősen orvoshoz kell fordulni. Továbbá valamennyi utazót fel kell világosítani arról, hogyan kerülhetik el a szúnyogok csípését. A megfelelő kemoprofilaxis alkalmazásának jelentőségét is hangsúlyozni kell. Minden utazónak tudni kell azt is azonban, hogy nincs olyan profilaktikus módszer, amely tökéletesen megbízható védelmet nyújtana.

Malária-prevenció Magyarországon

Magyarországon a maláriával szembeni védekezés elvei a következő módon valósulnak meg: Összesen 20 nemzetközi oltóhely működik hazánkban, egy a Johan Béla Országos Epidemiológiai Központban, 19 pedig az ÁNTSZ 19 megyei intézetében. Fő feladatuk azoknak az utazóknak a vakcinálása, akik trópusi betegségekkel fertőzött, veszélyes régiókba utaznak. E tevékenységükön felül, ha az úticél indokoltá teszi, felvilágosítják az utazókat a malária veszélyéről, a maláriaprevenció fontosságáról, a védekezés elveiről, az antimaláriás gyógyszeres kezelés lehetőségeiről és a személyes használatra szolgáló



11. ábra: Magyar, illetve külföldi utazók száma összehasonlítva a magyarok, illetve külföldiek által behurcolt maláriás esetekkel

szúnyogriasztó szerekről. A nemzetközi oltóhelyek folyamatosan kapnak információkat a maláriáról. A Johan Béla Országos Epidemiológiai Központ a WHO és az USA Járványügyi Központjának (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) legújabb ajánlásai alapján (2, 3) 2001-ben módszertani levelet tett közzé „A malária elleni védekezéshez” címmel (5). Ez a nemzetközi oltóhelyek információs tevékenységét kívánja segíteni, különösen a malária megfelelő kemoprofilaxisának kiválasztásában. A nemzetközi oltóhelyeket az Országos Tisztifőorvosi Hivatal felügyeli.

A külföldre utazó magyar állampolgárok szórólappokat is kapnak, ezek alapvető információkat közölnek a maláriafertőzésről, megelőzéséről, gyógykezeléséről és a maláriaendémiás területekről, az úgynevezett A, B, C zónákról. Egy rövidebb szórólapot a Johan Béla Országos Epidemiológiai Központ is kibocsátott (12. ábra). Ez a tevékenység rendkívül fontos, mert az utazási irodák nem mindig adnak részletes felvilágosítást a malariaprevenció szükségességéről.

Tekintettel a migráció fokozódására, a háziorvosok és a házi gyermekgyógyászok is rendszeres értesítést kapnak a maláriafertőzések nemzetközi epidemiológiai vonatkozásairól. Felhívják a figyelmüket arra, hogy a külföldről, maláriás területről visszaérkezők lázat mindaddig maláriának kell tekinteni, míg a láz egyéb okát nem bizonyították és a diagnózis felállítására haladéktalanul laboratóriumi vizsgálatot kell végezni, továbbá, hogy a malária komoly gyanúja esetén a beteget kórházba kell küldeni. Kötelező valamennyi maláriaesetet bejelenteni. Laboratóriumi vizsgálatot végez a Johan Béla Országos Epidemiológiai Központ Parazitológiai Osztálya és a

19 megye, valamint a főváros ÁNTSZ-ének Parazitológiai Laboratóriuma. Budapesten a trópusi betegségekkel 2 szakrendelésen foglalkoznak és egy kórház-



Nemzetközi Oltóközpont 1097. Bp. Gyáli út 2-6.

Malária (Váltóláz)

Okozója:

Az egysejtű plazmódium, melyet az anopheles szúnyogok vérszívás közben visznek át egyik emberről a másikra. 4 faja terjedt el, melyek különböző súlyosságú betegséget okoznak. Az egysejtű az emberben és a szúnyogban is szaporodik. A szaporodási fázis megszakításával előzhető meg, vagy gyógyítható a betegség.

A betegség:

A szúnyogcsípés után, 6 - 16 nappal kezdődik hidegrázással, melyet erős verítkezés követ. Szabályosan (ciklikusan) 48 - 72 óránként ismétlődő rohamokban egymást váltják a láztalan és lázas időszakok. Lépmájduzzanat, súlyos formában idegrendszeri jelek és veseeiégelenség a főbb tünetek. A vörösvérsejtek szétesése következtében a vizelet sötét színű lehet.

Előfordulása:

Napjainkban főleg egzotikus, meleg égövi országokban, magas páratartalmú helyeken fordul elő.

Megelőzése:

Gyógyszeresen és a szúnyogcsípés elkerülésével lehetséges. A kórokozók elterjedése és a gyógyszerérzékenység alapján az Egészségügyi Világszervezet (WHO) A, B és C övezetet különít el. Ez az oka annak, hogy területeként más és más készítmény szedését javasolhatja az orvos. **A gyógyszer rendszertelen szedése vagy elhagyása a malária veszélyét növeli. Biztonságot az antimaláriás szerek és a szúnyogcsípés elleni egyidejű védekezés ad.**

A maláriát terjesztő szúnyog különösen napnyugta és napkelte között csíp, ekkor kell fokozottan óvni magunkat. Jól szellőző, hosszú ujjú felsőrész és a bokákat is fedő ruházat a legmegfelelőbb. A szabadon lévő testrészeket rovarirtóval (szúnyogriasztóval) – a használati utasításnak megfelelő rendszerességgel - kell védeni, erre több készítmény is forgalomban van (Protect B, Off, Authan stb.).

12. ábra: A Johan Béla Országos Epidemiológiai Központ (OEK) által kibocsátott rövid szórólapp

nak (Szent László Kórház) van maláriát is magában foglaló fertőző belgyógyászati osztálya trópusi részleggel. Mindezeket a rendszabályokat az Egészségügyi Minisztérium rendelete (18/1998 (VI. 3.) NM) (21) írja elő és szabályozza.

A növekvő turizmus megkívánja a szúnyogok és szúnyoglárvák rendszeres irtását is (1, 20). Ez különösen fontos a turistaforgalom által leginkább érintett területeken, így a Balatonon és egyes más frekventált vidékeken, valamint a nemzetközi repülőtereken és a maláriaendémias területről érkező repülőgépeken. A légi szúnyogirtást az Országos Tisztifőorvosi Hivatal felügyeli.

Következtetések

Az utolsó autochton maláriaeset Magyarországon 1955-ben fordult elő. Azonban azóta is évről évre, egészen mostanáig, nem jelentéktelen számú behurcolt maláriaesetet regisztrálunk. Tudjuk, hogy a maláriaátvitel folyamatához három élő elem, nevezetesen a szúnyog, a kórokozó és az ember szükséges. A paraziták feltételesen jelen vannak az importált maláriában szenvedő betegek szervezetében, a fogékony egyedek száma pedig bőséges. A szúnyogirtás csak Magyarország meghatározott, speciális vidékeire korlátozódik. Tudjuk, hogy a *Plasmodium* emberi átvitelére képes *Anopheles maculipennis* különböző fajai előfordulnak Magyarországon. Azonban az *Anopheles* fajok részletes vizsgálata több, mint 60 év óta nem történt meg (3, 9). Csupán azokon a korlátozott turisztikailag fontos területeken végeztek szűkkörű vizsgálatokat, ahol szúnyoggyérítéseket szerveztek. Így rendkívül ajánlatos lenne szisztémás vizsgálatokat végezni Magyarországon az *Anopheles maculipennis* fajok előfordulásairól és gyakoriságáról. A vizsgálatokban entomológusoknak, parazitológusoknak, epidemiológusoknak kellene részt venni és a felmérésnek Magyarország különböző földrajzi területeire, illetve helyszíneire kellene kiterjedniük.

A vizsgálatoknak magukban kellene foglalniuk nemcsak a szúnyogok gyűjtését és azonosítását, hanem kórszövettani vizsgálatát is. Legalább két egymást követő évben, azonfelül minden, maláriakitőrésre gyanús évben meg kellene ismételni a vizsgálatokat. Úgy gondoljuk, hogy ennek a kérdésnek a tisztázása jelentősen elősegítené a maláriával szembeni védekező eljárások hatékonyságát. Indokoltnak tartjuk egy olyan átfogó felmérés megvalósítását, amely nem csak Magyarországra, hanem egyidejűleg a szomszédos országokra is kiterjedne, és ame-

lyet a magyar illetékesek a WHO-val és tudományos társaságokkal, továbbá valamennyi érintett szervezettel karöltve és általuk támogatva végeznének (17). Ezt a javaslatot a WHO Roll Back Malaria program vezetői ajánlásaik közé besorolták.

IRODALOM: 1. Erdős Gy., Szlobodnyik J., Gálffy Gy.: Tájékoztató az engedélyezett irtószerekről és az egészségügyi kártevők elleni védekezés szakmai irányelveiről. Országos Epidemiológiai Központ, Budapest. 2001, 190-193. és 204-206. old. – 2. Health Information for International Travel 2001-2002.: Yellow Fever Vaccine Requirements and Information on Malaria Risk and Chloroquine Resistance, by Country. Centers for Disease Control and Prevention (CDC), Atlanta, USA. 2001, Chapter 2. – 3. International Travel and Health, Vaccination Requirements and Health Advice. World Health Organization, Geneva. 2001, 109. old. – 4. Jankó M., Flóró L.: Magyar állampolgárok által importált maláriaesetekkel kapcsolatos tapasztalatok. Med. Univ., 1984, 17, 323-325. – 5. Jelenik Zs., Jankó M., Melles M. és mtsa.: Módszertani levél a malária elleni védekezéshez. Epinfo, 2001, 8 (Suppl. 4), 3-23. – 6. Lőrincz F.: Adatok a hazai malária-kérdés ismeretéhez. I. A malária jelenlegi előfordulási viszonyairól. Népegészségügy, 1937, 15, 1-14. – 7. Lőrincz F.: Adatok a hazai malária-kérdés ismeretéhez. II. A különböző plasmodium fajok előfordulási viszonyaira vonatkozó vizsgálatok. Népegészségügy, 1937, 16, 1-12. – 8. Lőrincz F.: Adatok a hazai malária-kérdés ismeretéhez. VI. Befejező közlemény: összefoglalás, irányelvek a további kutató munkához és a hazai maláriaellenes küzdelemhez. Népegészségügy, 1937, 20, 1-13. – 9. Lőrincz F., Makara Gy.: Adatok a hazai malária-kérdés ismeretéhez. V. A malária esetek jelentkezése és a szúnyogok sűrűsége közötti viszony tisztázására végzett vizsgálatok. Népegészségügy, 1937, 19, 1-7. – 10. Lőrincz F., Mihályi F.: Tanulmány az *Anopheles maculipennis* varietások hazai előfordulására vonatkozólag. Népegészségügy, 1937, 17, 1-13. – 11. Melles M., Jankó M.: A malária felszámolása, az import esetek előfordulása, megoszlása Magyarországon. Egészségtudomány, 2000, 44, 322-330. – 12. Newman, R. D., Barber, A. M., Roberts, J. és mtsai: Malaria Surveillance – United States, 1999. CDC, MMWR, 2002, 51, SS-1, 15-28. – 13. Országos Közegészségügyi Intézet működése 1927-1957. OKI Házi-nyomda, Budapest. 1959, 52-60. old. – 14. Philips, R. S.: Current status of malaria and potential for control. Clin. Microbiol. Rev., 2001, 14, 208-226. – 15. Roll Back Malaria: What is malaria? Roll Back Malaria, World Health Organization, Geneva. 2002. – 16. Roll Back Malaria: Malaria in Africa. Roll Back Malaria, World Health Organization, Geneva. 2002. – 17. Szénási, Z., Vass, Á., Melles, M., és mtsai: The imported malaria situation and surveillance strategies in Hungary. In Epidemiological surveillance of malaria in countries of Central and Eastern Europe and selected newly independent states. Report on a WHO Inter-country Meeting. 2002; WHO Regional Office for Europe, Copenhagen., 2002, 10. old. – 18. World Health Organization Regional Office for Europe: Total malaria cases. <http://cisid.who.dk/mal/> Copenhagen. 2002. – 19. World Health Organization Regional Office for Europe: Strategy to roll back malaria in the WHO European Region. World Health Organization Regional Office for Europe, Department of Infectious Diseases, Emerging Diseases – Roll Back Malaria, Copenhagen, 1999. – 20. WHO Chronicle. World Health Organization, Geneva. 1965, 339. old. – 21. 18/1998. (VI. 3.) NM rendelet a fertőző betegségek és járványok megelőzése érdekében szükséges járványügyi intézkedésekről. Népjóléti Közlöny, 1998, 10, 1394-1395.

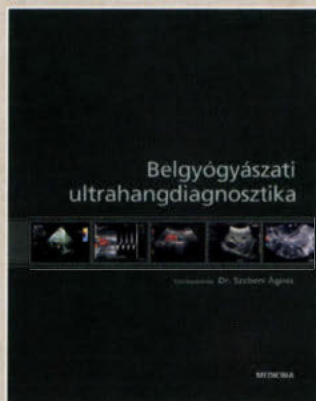
(Szénási Zsuzsanna dr., Budapest, Gyáli út 2-6. 1097
e-mail: szenasi.ock@ANTSZ.gov.hu)

„Az átmenet a tapasztalatból annak megítéléséig, a megfigyeléstől annak alkalmazásáig olyannyira veszélyes, mint áthaladni egy szoroson, ahol az emberre saját belső ellenségei leselkednek: a képzelet, türelmetlenség, elhamarkodottság, előítélet, merevség és önelégültség.”

Goethe

MEDICINA KÖNYVKIADÓ

ajánlata



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 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 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.

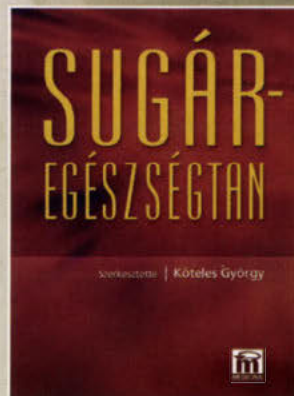
Formátum: 168 × 238 mm Terjedelem: 380 oldal Bolti ár: 6800 Ft

Sugáregészségtan

Szerkesztette: **Köteles György**

Az alig több mint száz éve megismert természetes és mesterséges sugárzás mára civilizált életünk részévé vált. Ezeket széles körben alkalmazzuk az orvostudományban, az iparban, a kutatásban. Közben a felismert biológiai hatások veszélyei is egyre nyilvánvalóbbá lettek. A könyv ismerteti az emberi környezetben előforduló sugárforrásokat, az ionizáló és a nem ionizáló sugárzások biológiai hatásait. Olvashatunk a sztochasztikus és a determinisztikus biológiai hatásokról, az ionizáló sugárzások fizikai jellemzőiről, a sugárvédelemre vonatkozó jogszabályokról.

Formátum: 168 × 238 mm Terjedelem: 364 oldal Bolti ár: 3600 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



**Allergiás rhinitis,
krónikus idiopátiás
urticaria kezelésére**

tabletta, szirup

- 24 órás hatás – napi egyszeri adagolás
- egy antihisztamin, amely az orrdugulást is hatékonyan csökkenti
- az allergiás kaszkádrendszer gátlása több ponton
- két éves kortól a szirup adható

A készítmény Magyarországon még nem kapható.

Desloratadin hatékonyságának és tolerálhatóságának multicentrikus vizsgálata szezonális allergiás rhinitisben

Farkas Henriette dr. és a Multicentrikus munkacsoport*

Semmelweis Egyetem Kútvölgyi Klinikai Tömb, Fül-orr-gégészeti, Allergológiai és Angiooedema Szakrendelés (igazgató: Romics László dr.)

Bevezetés: A szerzők a desloratadin tabletták klinikai hatékonyságát vizsgálták szezonális allergiás rhinitisben. **Betegek és módszerek:** 13 centrumban 428 beteg nyílt, kéthetes vizsgálatát végezték el 2002. június 3. és július 31. között. A kezelést megelőzően rögzítették a betegek státusát, tüneti pontrendszerrel alkalmaszva. Ezt követően napi 5 mg dózisú desloratadinkezelést alkalmaztak. Kéthetes gyógyszeresedés után kontrollvizsgálat történt, melynek során regisztrálták a tüneti pontszámokban bekövetkezett változásokat, valamint a kezeléssel összefüggésbe hozható esetleges mellékhatásokat. **Eredmények:** 428 beteg adatait értékelték. A desloratadininterápiára hatására szignifikánsan csökkent valamennyi allergiás tünet (orrduugulás, orrfolyás, tüsszögés, orrvizketés és a szemtünetek) a 76%-os átlagos kiindulási értékről 12%-ra. A kezelést két esetben kellett felfüggeszteni nemkívánatos esemény miatt. **Következtetés:** A desloratadin komplex antiallergiás hatással rendelkező, biztonságos szisztémás antihisztamin, amely olyan tüneteket is pozitívan befolyásol, amelyekre az eddig ismert antihisztaminok nem, vagy csak kis mértékben hatottak, mint pl. az orrduugulás.

Kulcsszavak: szezonális allergiás rhinitis, desloratadin

The efficacy and tolerability of desloratadine in seasonal allergic rhinitis and rhinoconjunctivitis. *Introduction:* The authors appraised the clinical efficacy of desloratadine in patients with seasonal allergic rhinitis and rhinoconjunctivitis. *Patients and methods:* An open, two-week trial was conducted on 428 patients between 3 June and 31 July 2002 in 11 centres. Nasal obstruction, rhinorrhea, sneezing, and itching as well as ocular clinical signs were characterized using a symptom score. Desloratadine tablet was administered in 5 mg doses. After two weeks of treatment, the symptom score was re-evaluated. Potential adverse events that had occurred during the treatment period were recorded. *Results:* Desloratadine significantly alleviated all four nasal symptoms and ocular effectively. In particular, treatment resulted from 76 percent to 12 percent decrease of overall symptom score. One of the participants discontinued treatment due to the occurrence of adverse effects. *Conclusion:* These results demonstrate that desloratadine is a safe and effective systemic antihistamine – with complex antiallergic effect – for the therapy of seasonal allergic rhinitis and rhinoconjunctivitis. It can reduce nasal congestion with greater magnitude than other known antihistamines.

Key words: seasonal allergic rhinitis, desloratadine

Hirschberg Andor dr., Krasznai Magdolna dr. (Semmelweis Egyetem Fül-orr-gégészeti és Fej-Nyaksebészeti Klinika); Szabó Iván dr. (Fővárosi Önkormányzat Szent János Kórház és Rendelőintézet, Fül-orr-gége Osztály); Liktör Bálint dr. (Fővárosi Önkormányzat Bajcsy-Zsilinszky Kórház, Fül-orr-gége Osztály); Sziklai István dr. (Debreceni Egyetem Orvos és Egészségtudományi Centrum Fül-orr-gégészeti és Fej-Nyaksebészeti Klinika); Kun Zsuzsanna dr., Pánczél Gyula dr. (Bács-Kiskun Megyei Önkormányzat Kórház, Tüdőgondozó Intézet); Naményi Miklós dr. (Veszprém Megyei Önkormányzat Csolnoki Ferenc Kórház és Rendelőintézet, Tüdőgondozó Intézet); Vinkler Ilona dr. (Szabolcs-Szatmár-Bereg Megyei Jónás András Kórház, Pulmonológiai Osztály); Zibotics Hilda dr. (Baranya Megyei Kórház, Tüdőgyógyintézet A Osztály); Harsányi Edit dr. (Fejér Megyei Szent György Kórház, Tüdőgondozó Intézet, Gyermekpulmonológiai Szakrendelés); Molnár G. Etelka dr., Vincze Ágnes dr. (Szeged MJV Önkormányzat Szakorvosi Ellátás és Háziorvosi Szolgálat, FOG Szakrendelés); Fényi Ágnes dr. (Ferencvárosi Egészségügyi Szolgálat, Fül-orr-gégészeti Szakrendelés); Rónai Zoltán dr. (Aranykehely Egészség Centrum Pécs, Allergológiai Szakrendelés)

Rövidítések: SAR = szezonális allergiás rhinitis; SARC = szezonális allergiás rhinoconjunctivitis; V1 = 1. vizit (kezelés előtt); V2 = 2. vizit (kezelés után); H₁-receptor = hisztamin 1-receptor

Az allergiás rhinitis előfordulási gyakorisága a világ össznépeességét tekintve 4–40% közötti. A betegség prevalenciája évről évre növekszik, különösen a gazdaságilag fejlett országokban (28). Reprezentatív mintavétellel történt felmérések alapján hazánkban a rhinitis allergica előfordulása 15–25% (16,6). A szezonális, vagy az újabb nomenklatura szerint intermittáló allergiás rhinitis, rhinoconjunctivitis (SAR/SARC) következtében a betegek fizikai- és szellemi aktivitása jelentősen csökkenhet a pollen-szezon idején. A kellemetlen tünetek és az életminőségben bekövetkező kedvezőtlen változások mellett a betegség súlyosságát igazolja az a számadat is, hogy az allergiás náthás betegek 20–50%-ában asthma bronchiale alakulhat ki. Az asthmások 70%-a szenved allergiás rhinitisben (29). Az allergiás rhinitis kezelésében ezért elengedhetetlen az alsó és felső légutak allergiás betegségeinek egységes szemlélete. Közös diagnosztikus és terápiás protokollok kialakí-

tása szükséges és rendkívül fontos. Ennek érdekében a WHO 2002-ben kifejlesztette az ún. ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma) programot, amely online elérhető (8). Ebben az ajánlásban a SAR/SARC kezelésében a második generációs antihisztaminoknak jelentős szerepük van (20, 24). Ezek a gyógyszerek általában hatékonyan befolyásolják az allergiás rhinitis fő és kísérőtüneteit, az orrtünetek közül a vizes orrfolyást, tüsszögést és orrvizketést, de az orrdugulásra kevésbé hatnak, így számos esetben szükségessé válik kiegészítő lokális kezelés alkalmazása is (8, 9).

A desloratadin új, nyújtott hatású, nem szedatív, szelektív perifériás H_1 -receptor antagonist (10, 14, 18). Mivel szelektíven – és a ma használt antihisztaminokhoz képest 40–93-szoros affinitással – blokkolja a perifériás H_1 -receptorokat, központi idegrendszert hatása gyakorlatilag nincs (2). Gátolja a hisztamin, valamint számos gyulladáscsökkentő citokin (pl. IL-4, IL-6, IL-8 és IL-13) felszabadulását a hízósejtekéből és bazofil leukocytákból (11, 17, 19, 27). Klinikailag releváns koncentrációban képes megakadályozni az endothel sejteken a P-szelektin adhéziós molekula expresszióját (22). Gyulladáscsökkentő hatása a dexamethasonéhoz hasonló (17). A gyógyszer farmakokinetikájára a gyors hatáskezdést (átlagosan 28 perc) és a több mint 24 órás hatástartam jellemző. Ez utóbbi abból adódik, hogy a desloratadin plazmabeli félféletideje 24–27 óra (14). A desloratadin hatékonyságát nem befolyásolja a szervezetbe juttatott táplálék (13). Néhány H_1 -receptor antagonist, mint pl. terfenadin és aztemizol EKG-eltérést (feltehetőleg a K^+ -csatorna blokkolásán keresztül, ventricularis arrhythmia) okoz, ha együtt alkalmazták citokrómp-450-3A4-blokkolóval, mint pl. ketokonazol és erithromycin. A desloratadin citokrómp-450-enzimrendszert gátló szerekkel (ketokonazol, erithromycin) együtt adva EKG-paraméterekben nem okoz eltérést (1, 12, 7).

Számos külföldi klinikai tanulmány igazolta a desloratadin hatékonyságát, megbízhatóságát és tolerálhatóságát (10, 21). A következőkben a desloratidinnel végzett hazai multicentrikus vizsgálatról számolunk be.

Betegek és módszerek

Összesen 428 szezonális allergiás rhinitisben szenvedő beteg multicentrikus, nyílt, kététes vizsgálatát végeztük el 2002. június 3. és július 31. között. A vizsgálatban 194 férfi (45%) és 234 nő (55%) vett részt. A betegek átlagos életkora 33 év volt. Életkor szerinti megoszlásuk: 18 évesig: 55, (13%); 19-től 30 évesig 158, (37%), 31-től 45 évesig 118, (28%); 46–60 évesig 72 (17%); 60 év felett 21 (5%). A résztvevők között a betegség fennállása a következőképpen alakult: 2 évnél rövidebb ideje állt fenn 53 beteg-, 3 és 5 év között 186 beteg-, 6 és 10 év között 109 beteg-, 21 és 30 év között 25 beteg-, 30 évnél régebben 3 beteg esetében. A vizsgálo orvos részletes tájékoztatását követően, a beleegyezési nyilatkozat kitöltése után, az alábbi bevonási kritériumokat vettük figyelembe: 12 évnél

idősebb kor, két pollen-szezonnál hosszabb ideje fennálló SAR/SARC, az orrtünetek (orrvizketés, tüsszögés, orrdugulás, vizes orrfolyás) és szemtünetek súlyosságának összpontértéke legalább 8 pont, ezen belül az orrdugulás és a szemtünet legalább 2–2 pont erősségű legyen. Az egyes tüneteket (orrvizketés, tüsszögés, vizes orrfolyás, orrdugulás, szemtünet) 0–3-ig terjedő pontszámmal értékeltük:

0 = nincs tünet,

1 = enyhe (észlelhető, de nem zavarja a beteget),

2 = mérsékelt (egyértelműen fennáll a tünet, de csak időnként zavarja a beteget),

3 = súlyos (kifejezett tünet, zavarja a beteget).

Az így elérhető maximális összpontérték az orr- és szemtüneteket illetően 15 pont volt.

Kizárási kritériumként szerepelt a terhesség, szoptatás, fogamzó korban lévő nők esetében a fogamzásgátlás hiánya, asthma bronchiale, visszatérő sinusitisek, purulens orrváladék, inhalációs szteroid használata, rhinitis medicamentosa, orrpolyposis vagy strukturális eltérés az orrban, hypersensitivitas desloratadinre, akut légúti infekció, egyéb kezelést igénylő belszervi betegség. A betegek szisztémás szteroidot 90 nappal, lokálisan alkalmazandót 30 nappal, hosszú hatású antihisztamint 14 nappal, rövid hatású 12 órával, rövid hatású decongestant 24 órával, orális decongestant 3 nappal, kromonokat 14 nappal a vizsgálatba való beválasztás (1. vizit) előtt nem szedhettek. Az 1. vizit alkalmával vérnyomást, pulzust, testhőmérsékletet, légzésszámot, testsúlyt és testmagasságot mértünk, az adatokat dokumentáltuk. Fogamzókorban lévő nők esetében terhességi tesztet végeztünk. Regisztráltuk a betegek nasalis- és szemtüneteinek súlyosság szerinti pontértékeit.

Ezt követően a vizsgálandó gyógyszert – a desloratadint (Aerius[®], Shering-Plough) –, filtabletta formában, napi 5 mg dózisban, 14 napig alkalmaztuk. A 14. napon, a 2. viziten ismét sor került az allergiás tünetek súlyossági pontozására – a fent említett tüneti pontszámok szerint –, illetve az esetleges mellékhatások regisztrálására. A terápiás hatás összefoglaló értékelése a beteg és a vizsgáló orvos véleménye alapján a következő szempontok szerint történt:

– kiváló (minden tünet megszűnt),

– jelentős javulás (a tünetek többsége megszűnt, de néhány tünete még enyhe formában észlelhető),

– közepes mértékű javulás (valamelyes javulás van, de a legtöbb tünet még fennáll),

– enyhe, szerény mértékű javulás (a javulás minimális),

– nincs változás, illetve rosszabbodás (a kiindulási státus-hoz képest a tünetek nem változtak vagy rosszabbodtak).

Az eredmények statisztikai értékelése átlagszámítással (\pm SD), valamint egymintás t-próbával történtek. (Microsoft Excel Analysis ToolPak)

TUKEB engedély száma: 120/2002.

Eredmények

A vizsgálatba 428 beteget választottunk be, mind a 428 beteg befejezte a kezelést és adataik értékelhetőek voltak. A statisztikai analízis során elemeztük az egyes tüneti pontszámok értékeit, valamint azok összegének alakulását az első és második vizit alkalmával (1. táblázat). Az egyes tüneti pontszámok értékeinek a 2. táblázatban mutatjuk be. Mindkét táblázatból kitűnik, hogy a legjelentősebb tünet az orrdugulás volt, ezt követték sorrendben a szempanaszok, az orrfolyás, a tüsszögés és végül az orrvizketés. A

1. táblázat: Tünetpontszámok átlagértékeinek alakulása a kezelés során

| | Orrfolyás | | Orrdugulás | | Tüsszögés | | Orrviszketés | | Szempanaszok | | Összpontszám | |
|---------------------|-----------|------|------------|------|-----------|------|--------------|------|--------------|------|--------------|------|
| | V1 | V2 | V1 | V2 | V1 | V2 | V1 | V2 | V1 | V2 | V1 | V2 |
| Átlagos pontszám | 2,3 | 0,5 | 2,5 | 0,4 | 2,2 | 0,4 | 1,9 | 0,2 | 2,4 | 0,3 | 11,4 | 1,9 |
| SD | 0,70 | 0,68 | 0,50 | 0,69 | 0,72 | 0,66 | 0,81 | 0,54 | 0,52 | 0,67 | 2,65 | 2,03 |
| Javulás mértéke (%) | 80,3 | | 83,0 | | 82,1 | | 87,3 | | 86,1 | | 83,6 | |

V1 = 1. vizit (kezelés előtt); V2 = 2. vizit (kezelés után)

2. táblázat: A vizsgálatban részt vevők száma és %-os megoszlása tüneteik súlyossága szerint az első és második vizit alkalmával

| | Orrfolyás | | Orrdugulás | | Tüsszögés | | Orrviszketés | | Szempanaszok | |
|-----------------|-----------|-----|------------|-----|-----------|-----|--------------|-----|--------------|-----|
| | V1 | V2 | V1 | V2 | V1 | V2 | V1 | V2 | V1 | V2 |
| Tünetmentes | 4 | 271 | 0 | 283 | 5 | 294 | 19 | 344 | 1 | 321 |
| % | 1 | 63 | 0 | 66 | 1 | 69 | 4 | 80 | 0 | 75 |
| Enyhe tünet | 47 | 128 | 1 | 115 | 59 | 104 | 109 | 66 | 2 | 81 |
| % | 11 | 30 | 0 | 27 | 14 | 44 | 25 | 15 | 0 | 19 |
| Mérsékelt tünet | 189 | 21 | 191 | 20 | 201 | 24 | 195 | 16 | 235 | 15 |
| % | 44 | 5 | 45 | 5 | 47 | 6 | 46 | 4 | 55 | 4 |
| Súlyos tünet | 188 | 8 | 236 | 10 | 163 | 6 | 105 | 2 | 190 | 11 |
| % | 44 | 2 | 55 | 2 | 38 | 1 | 25 | 0 | 44 | 3 |
| Összesen | 484 | 526 | 473 | 526 | 490 | 527 | 503 | 528 | 484 | 525 |

V1 = 1. vizit (kezelés előtt); V2 = 2. vizit (kezelés után)

vizsgált betegek körében az első vizit során az összes tünet átlagos súlyossága (az elérhető maximális 15 pontértékhez viszonyítva) 76%-os volt.

A második vizit idejére valamennyi tünet szignifikánsan csökkent ($p < 0,01$), átlagosan 1,9 pontértékkel. Az átlagos súlyosság a kiinduló 76%-ról 12%-ra csökkent. A második vizit során 195 beteg (46%) teljesen panaszmentesnek bizonyult.

A második vizit alkalmával a kezelőorvos és a beteg 256 esetben (61%) minősítette kiválónak a desloratadin terápiás hatását, beleértve néhány olyan esetet is, ahol egy-egy tünet a második vizit során enyhe mértékben még fennállt. Összesen 127 esetben (30%) jelentős, 27 esetben (6%) mérsékelt javulást állapítottak meg. Csekélynek ítélték a klinikai tünetek javulást 8 esetben (2%), és mindössze 6 esetben (1%) nem észleltek javulást.

A vizsgált gyógyszerrel összefüggésbe hozható mellékhatás 17 beteg esetében lépett fel. 11 esetben álmoságról, 4 esetben fejfájásról, 2 esetben szájszárazságról számoltak be a betegek. A kezelés megszakítására két esetben került sor, egyikben a gyógyszer mellékhatásaként feltételezett dezorientáltság miatt, a másikban pedig a kezeléstől függetlenül fellépő bakteriális kötőhártya-gyulladás miatt.

Megbeszélés

A desloratadin hatékonyságát SAR/SARC-ban, krónikus urticariában, asztmában nemzetközi klinikai vizsgálatok igazolták (4, 5, 21, 25). Hazai multicentrikus vizsgálatunkkal megerősítettük a nemzetközi tanulmányokban közölt eredményeket. A 428 beteg kéthetes desloratadinkezelését követően a négy orrtünet súlyossága átlagosan 83,6%-kal csökkent. Fel-

tétlen kiemelendő a nasalis tünetek közül az orrdugulás, amely javulásának mértéke 83% volt. A desloratadinnak az orrdugulásra kifejtett kedvező hatása újdonságot jelent, mivel a korábban alkalmazott antihisztaminok nem, vagy csak kismértékben befolyásolták ezt az orrtünetet, ezért bizonyos esetekben szükségessé válhat kombinált kezelés is. Számos placeboval kontrollált és különböző antihisztaminokkal végzett összehasonlító klinikai vizsgálat alátámasztotta, hogy míg a fexofenadin, cetirizin és loratadin orrdugulásra kifejtett hatását illetően nem különbözik lényegesen a placebotól, addig a desloratadinnak szignifikáns mértékű orrdugulást csökkentő hatása van (3, 9, 23, 26). Eredményeink azt is igazolták, hogy a desloratadin nemcsak az orr-, hanem a szemtüneteket (könnyezés, vörösödés, viszketés, égő érzés) is kedvezően befolyásolta, lényegesen, mintegy 86,1%-kal csökkentette. A kéthetes kezelés alatt mellékhatások (álmoság, szájszárazság, fejfájás) 17 esetben jelentkeztek, enyhék voltak, emiatt a kezelést nem kellett megszakítani. Egy betegben a koncentrációképesség csökkenése, dezorientáltság jelentkezett, így a vizsgáló orvos a gyógyszereszedés felfüggesztése mellett döntött.

A napi 5 mg adagot a betegek 95,8%-a jól tolerálta. A betegek a gyógyszer hatástartamát is optimálisnak tartották. Mind a páciens, mind a kezelőorvos az esetek 91%-ában kiválónak, illetve jelentősnek ítélte a terápia hatékonyságát.

Összefoglalva a desloratadin összetett anti-allergiás hatású szer. A SAR/SARC patomechanizmusában számos ponton fejt ki gátló hatást. Szelektíven és nagy affinitással kötődik a perifériás H_1 -receptorokhoz, így központi idegrendszeri hatása (álmoság, a koncentrációképesség csökkenése) elhanyagolható. Hatáskezdetje gyors, míg féléletideje hosszabb, mint az eddig alkalmazott antihisztaminoké. A biztosan 24 órás hatástartam miatt a napi egyszeri adagolás

megfelelő és elegendő. A SAR/SARC összes klinikai tünetét hatékonyan csökkenti. A desloratadin nemcsak színesíti az antihisztaminok palettáját, hanem hatáserejét tekintve is egy új H₁-receptor antagónista. A rhinitis allergica egyik fő orrtünetének, az orrdugulásnak csökkentésében is hatékony komplex antiallergiás és gyulladáscsökkentő tulajdonsága miatt (15, 26).

IRODALOM: 1. *Affrime, M. B., Banfield, G., Glue, P. és mtsai:* Lack of electrocardiographic effects when desloratadine and ketoconazole are coadministered. *Allergy*, 2000, 55 (Suppl. 63), (Abstract 992). – 2. *Anthes, J., Richard, C., West, R. E. és mtsai:* Functional characterization of desloratadine and other antihistamines in human histamine H1 receptors. *Allergy*, 2000, 55 (Suppl. 63), 277-78. – 3. *Bachert, C.:* Decongestant efficacy of desloratadine in patients with seasonal allergic rhinitis. *Allergy*, 2001, 56 (Suppl. 1), 14-20. – 4. *Bachert, C., Christian, J., Virchow, J. és mtsai:* Desloratadine in the treatment of seasonal allergic rhinitis. *Clin. Drug Invest.*, 2002, 22 (Suppl. 2), 43-52. – 5. *Baena-Cagnani, C. E.:* Desloratadine improved asthma symptoms and decreased β_2 agonist use in patients with seasonal allergic rhinitis and asthma. *Allergy*, 2002, 56 (Suppl. 68), 60. – 6. *Balogh K.:* Az allergiás rhinitis prevalenciája Budapest III. kerületében 1997-ben. *Allergol. és Klinikai Immunol.*, 1998, 1, 201-204. – 7. *Banfield, C.:* Lack of drug interactions between desloratadine and other common medication. *Allergy*, 2001, 56 (Suppl. 68), (Abstract 200). – 8. *Bousquet, J., Van Cawenberge, P., Khaltaev, N.:* Aria Workshop Group, World Health Organization. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2001, 108 (Suppl. 5), S147-334. – 9. *Daly, A. F.:* Desloratadine reduces nasal congestion in SAR with greater magnitude than fexofenadine, cetirizine and loratadine. *Allergy*, 2001, 56 (Suppl. 68), 230. – 10. *Geha, R. S., Meltzer, E. O.:* Desloratadine: A new, non-sedating, oral antihistamine. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2001, 107, 751-762. – 11. *Genovese, A., Patella, V., De Crescenzo, G. és mtsai:* Loratadine and desethoxycarbonyloratadine inhibit the immunological response from Fc ϵ 2+ cells. *Clin. Exp. Allergy*, 1997, 27, 559-567. – 12. *Glue, P., Banfield, C., Statkevich, P. és mtsai:* Lack of electrocardiographic interaction between desloratadine and erythromycin. *Allergy*, 2000, 55 (Suppl. 63), (Abstract 989). – 13. *Gupta, S., Padhi, D., Banfield, C. és mtsai:* The oral bioavailability of desloratadine is unaffected by food. *Allergy*, 2000, 55 (Suppl. 63), 959. – 14. *Horak, F., Stuebner, U. P., Ziegler-mayer, R. és mtsai:* Onset and duration of action of desloratadine af-

ter controlled pollen changes in patients with seasonal allergic rhinitis. *Allergy*, 2000, 55 (Suppl. 63), S279. – 15. *Horak, P., Stuebner P.:* Decongestant activity of desloratadine in controlled-allergen-exposure trials. *Clin. Drug Invest.*, 2002, 22 (Suppl. 2), 13-20. – 16. *Kadocs, E.:* Az allergiás eredetű nátha prevalenciájának meghatározása Szegeden. *Fül-orr-gégegyógyászat*, 1994, 39, 182-188. – 17. *Kleine-Tebbe, J., Josties, C., Frank, G. és mtsai:* Inhibition of IgE- and non-IgE mediated histamine release from human basophilic leucocytes in vitro by a histamine H1 antagonist. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1994, 93, 494-500. – 18. *Kreutner, W., Hey, J. A., Chiu, P. és mtsai:* Preclinical pharmacology of desloratadine, a selective and non-sedating histamine H1 receptor antagonist. 2nd communication: lack of central nervous system and cardiovascular effects. *Arzneimittelforschung*, 2000, 50, 441-448. – 19. *Lippert, U., Kriger-Krasagaks, S., Möllner, A. és mtsai:* Pharmacological modulation of IL-6 and IL-8 secretion by the H1 antagonist descarboethoxyloratadine and dexamethasone by human mast and basophilic cell lines. *Exp. Dermatol.*, 1995, 4, 272-276. – 20. *Marshall, G. D.:* Therapeutic options in allergic disease: antihistamines as systemic anti-allergic agents. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2000, 106 (Suppl. 5), S303-309. – 21. *Meltzer, E., Prenner, B., Nayak, A. és mtsai:* Efficacy and tolerability of once-daily 5mg desloratadine, an H1-receptor antagonist, in patients with seasonal allergic rhinitis: assessment during the spring and fall allergy seasons. *Clin. Drug Invest.*, 2001, 21, 25-32. – 22. *Molet, S., Gosset, P., Lasalle, P. és mtsai:* Inhibitory activity of loratadine and descarboxyethoxyloratadine on histamine induced activation of endothelial cells. *Clin. Exp. Allergy*, 1997, 27, 1167-1174. – 23. *Nayak, A. S., Schenkel, E.:* Desloratadine reduces nasal congestion in patients with intermittent allergic rhinitis. *Allergy*, 2001, 56, 1077-1080. – 24. *Nightingale, C. H.:* Treating allergic rhinitis with second-generation antihistamines. *Pharmacotherapy*, 1996, 16, 905-14. – 25. *Ring, J., Hein, R., Gauger, A. és mtsai:* Once daily desloratadine improves the signs and symptoms of chronic urticaria: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Int. J. Dermatol.*, 2001, 40, 72-76. – 26. *Scadding, G. K.:* Desloratadine in the treatment of nasal congestion in seasonal allergic rhinitis. *Clin. Drug Invest.*, 2002, 22 (Suppl. 2), 21-32. – 27. *Schroeder, J. T., Schleimer, R. P., Lichtenstein, L. M. és mtsai:* Inhibition of cytokine generation and mediator release by human basophils treated with desloratadine. *Clin. Exp. Allergy*, 2001, 31, 1369-1377. – 28. *Sly, R. M.:* Changing prevalence of allergic rhinitis and asthma. *Ann. Allergy Asthma Immunol.*, 1999, 82, 233-252. – 29. *Vignola, A. M., Chanez, P., Godard, P. és mtsai:* Relationship between rhinitis and asthma. *Allergy*, 1998, 53, 833-83

(Farkas Henriette dr., Budapest, Kútvölgyi út 4. 1125)

MEDICINA

Könyvkiadó Rt.

1054 Budapest, Zoltán utca 8.
Levélcím: 1245 Budapest, 5. Pf. 1012
Telefon: 312-2650 Fax: 312-2450
E-mail: medkiado@mail.axeleró.hu
Honlap: www.medicina-kiado.hu

Kereskedelmi osztály

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

Márkaboltjaink

Medicina Könyvesbolt
1091 Budapest, Üllői út 91/A Telefon: 215-3786, 215-9618

Medicina Olvasószalon
1091 Budapest, Üllői út 89/C Telefon: 216-0596

Semmelweis Egyetem
Nagyvárad téri Elméleti Tömb
Zsibongó
1089 Budapest, Nagyvárad tér 4. Telefon: 210-2930/6447

Medicina Könyvesbolt
4032 Debrecen, Nagyerdei krt. 98. Telefon: (52) 411-600/5967

Medicina könyvárusító pavilon
Kenézy Gyula Kórház
4031 Debrecen, Bartók Béla út 2-26.

Medicina Könyvesbolt
7624 Pécs, Szigeti út 12. Telefon: (72) 536-000/1720

Medicina Könyvesbolt
6720 Szeged, Tisza L. krt. 48. Telefon: (62) 420-418

A Renitec-család új tagja

A célértékek könnyebben elérhetőek

Nagyobb vérnyomás-csökkentő hatás¹

+ Az enalapril minden előnyével

+ Kényelmes, napi egyszeri adagolás



Szisztolés vérnyomás



további 12 Hgmm csökkenés az enalaprilhoz* képest

Diasztolés vérnyomás



további 7 Hgmm csökkenés az enalaprilhoz képest

Multicentrikus, randomizált, placebokontrollált, órák hatékonyági és tolerálhatósági vizsgálat 402 (18–80 éves) kezeletlen vagy kezelt enyhe és közepes súlyos hipertóniás beteg körében (115>DBP>95 Hgmm). A 8 héten keresztül 20 mg enalaprilkezelésre nem normalizálódott vérnyomású betegek (n=296) közül randomizációt követően 99 beteg további 8 héten keresztül napi egyszeri 20 mg enalapril + 6 mg hidroklorotiazidot kapott, míg a placebocsoport (n=98) csak 20 mg enalapril. A kombinációs csoportban elért további vérnyomáscsökkenés nagyságát a randomizációkor mért értékhez képest tüntettük fel.

*20 mg enalapril

Referencia: Guul SJ et al.: The efficacy and tolerability of enalapril in a formulation with a very low dosage of hydrochlorothiazide in hypertensive patients resistant to enalapril monotherapy. Am J Hypertens 1995; 8:727-731

Copyright © MERCK & CO., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A., 2002
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
10-2003-XNT-02-H-06-JA2



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

20 mg enalapril maleát + 6 mg hidroklorotiazid, MSD

Renitec[®] Plus

Endotheliumdependens és -independens vasodilatatio vizsgálata fiatal, myocardialis infarctust szenvedett férfiakban

Vértes András dr. és Káli András dr.

Gottsegen György Országos Kardiológiai Intézet, Kardiológiai Osztály, Budapest (osztályvezető főorvos: Káli András dr.)

Bevezetés: Az endothelium funkcióját jelző noninvasív paraméter – az áramlás által kiváltott vasodilatatio – mértéke jól korrelál a cardiovascularis rizikófaktorokkal. A vizsgálat célja az áramlás mediálta vasodilatatio és a coronariabetegség súlyossága közötti kapcsolat elemzése volt 40 év alatti, myocardialis infarctuson átesett férfiakban. **Betegek és módszer:** 28 férfi beteg került vizsgálatra, akiknek az anamnézisében myocardialis infarctus szerepelt. A coronarographia 16 betegben egyérbetegséget (A csoport) és 12 betegben többérbetegséget (B csoport) igazolt. A kontrollcsoportba 14 egészséges, fiatal férfi került (C csoport). A reaktív hyperaemia során kiváltott endotheliumdependens vasodilatatiót és a nitroglicerinnel kiváltott, endotheliumtól független vasodilatatiót vizsgálták az arteria brachialisson az alapértékhez viszonyított százalékos változás mértékében, nagy felbontású duplex scan készülékkel (Acuson 128XP/10), a Celermayer által kidolgozott protokoll alapján. **Eredmények:** A myocardialis infarctuson átesett betegeknél az endotheliumdependens vasodilatatio csökkent a kontrollcsoportéhoz képest ($p < 0,01$). Többérbetegségben kisebb az endotheliumdependens vasodilatatio, mint egyérbetegségben. A nitroglicerinnel indukált vasodilatatio tekintetében a myocardialis infarctusos betegek és a kontrollcsoport között nem volt különbség. **Következtetések:** Fiatal férfiaknál, akiknek anamnézisében myocardialis infarctus szerepel, csökken az endotheliumdependens vasodilatatio, és a csökkenés mértéke összefüggésben van a coronariabetegség súlyosságával.

Kulcsszavak: endothelium, coronariabetegség, myocardialis infarctus

Endothelium-dependent and -independent vasodilatation in young males with previous myocardial infarction. **Introduction:** Flow-mediated vasodilatation of brachial arteries, a non-invasive parameter of endothelial function, is correlated with cardiovascular risk factors. An impairment of flow-mediated vasodilatation in the brachial artery is related to the extent of coronary artery disease. **Aims:** The authors examined the relationship between flow-mediated vasodilatation and coronary artery disease morphology in young patients who had myocardial infarction. **Patients and methods:** 28 young patients (all men) with myocardial infarction (age 22–40, mean age: 35 years). Coronarography revealed one vessel disease in 16 patients (A group) and multivessel disease in 12 patients (B group). The control group was 14 healthy, young patients (age 18–36 years mean age: 30 years) (C group). The authors examined in all subjects flow-mediated, endothelium-dependent vasodilatation following reactive hyperaemia and nitroglycerin induced (NTG), endothelium-independent vasodilatation in the brachial artery with high resolution ultrasound (Acuson 128XP/10). **Results:** Patients after myocardial infarction showed impaired flow-mediated vasodilatation compared to those of controls. ($p < 0.01$). Flow-mediated vasodilatation was lower in multivessel disease compared to one vessel disease. Nitroglycerin induced similar degrees of vasodilatation in the myocardial infarction and control groups. **Conclusion:** Young patients with myocardial infarction may have impaired endothelium-dependent dilatation and the decrease of flow-mediated vasodilatation is related to the angiographic extent of coronary artery disease.

Key words: endothelium, coronary heart disease

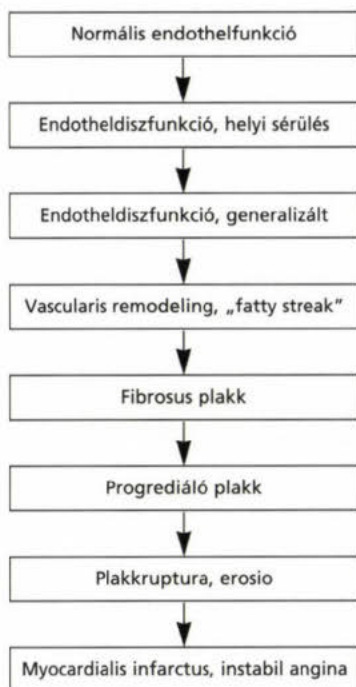
Az 1980-as évek eleje – az endothelium struktúrájának és funkciójának megismerése – óta ismert a cardiovascularis (CV) betegségek és az endothelium közötti szoros kapcsolat (6).

Rövidítések: CAD = coronariabetegség; CV = cardiovascularis; ED = endotheldiszfunkció; EDHF = endotheldependens hiperpolarizáló faktor; FMW = áramlás által mediált vasodilatatio; NO = nitrogén-monoxid

Az endothelium feladata a CV homeostasis fenntartása, hiszen nemcsak anatómiai értelemben szerv, hanem jellemző szervi funkciókkal is rendelkezik (14). Elválasztja a keringő vért a media simaizomzatától (*barrier funkció*); a külső ingerekre reagálva megindítja az érrendszer válaszreakcióját, így például az endothel sérülése intimahyperplasiát vagy atherosclerosisot okoz (*szenzoros funkció*). Az endothel hormonokat, illetve hormonszerű anyagokat ter-

mel, amelyek vagy magára az endothelre, vagy a környező struktúrákra hatnak (*autokrin-parakrin funkció*).

Az endothelium *sérülése vagy aktiválódása* megváltoztatja a sejtek szabályozó működését, és az egyensúly megbomlása az endothelfunkció károsodásához vezet. Mai elképzelésünk szerint az endothelium az atherosclerosis kialakulása láncreakciójának valamennyi lépésében részt vesz (1. ábra).

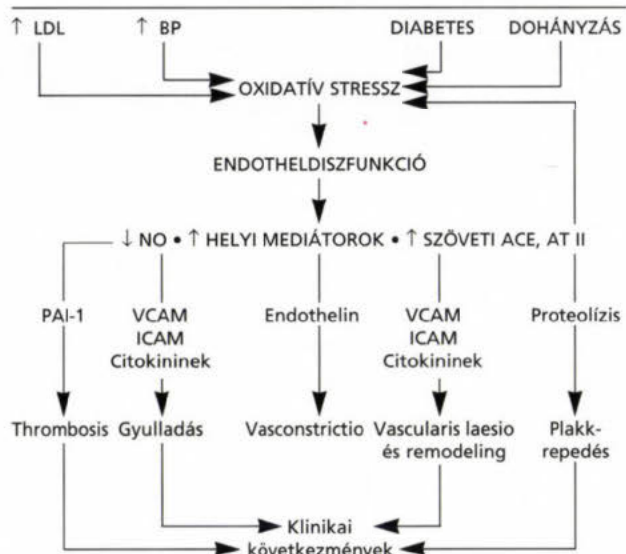


1. ábra: Endothelfunkció és az atherosclerosis

A tartósan jelen lévő rizikófaktorok és az általuk okozott *oxidatív stressz* következtében az endothelrendszer normális folyamatai megváltoznak, a vasodilatációt és a vasoconstrictiót okozó faktorok közötti egyensúlyi állapot megbomlik, endothelkárosodás alakul ki (7). Kezdetben ez a sérülés helyi jellegű, de a károsító faktorok megmaradása esetén a folyamat generalizálódik. Az endotheldiszfunkció (ED) kialakulása során a nitrogén-monoxid (NO) és az endotheldependens hiperpolarizáló faktor (EDHF) aktivitás csökken, és az angiotenzin II, az endothelin és néhány más helyi mediátor szintje emelkedik. Az egyensúlyi állapot felbomlása *klinikai következményekkel* jár, mint a thrombosis-készség fokozódása, a gyulladás, vasoconstrictio, vascularis laesiók kialakulása és plakkruptura (9) (2. ábra).

Az endothelium nem invazív vizsgálati lehetősége is megoldott a *Celermayer* által kidolgozott protokoll alapján, amelynek során az áramlás által mediált érumenváltozást méri (4). Kísérletes körülmények között leginkább az NO-produkció mérése segít a funkció megítélésében. Klinikai vonatkozásban az NO direkt mérése helyett a *vasodilatatio indirekt vizsgálata* nyújthat támpontot (6).

Az endotheldependens vasodilatációt vagy a receptorok aktiválódása (acetil-kolin, bradikinin, P-anyag



2. ábra: Az endotheldiszfunkciótól a klinikai következményekhez vezető patomechanizmus útjai

LDL = alacsony denzitású lipoprotein; BP = vérnyomás; NO = nitrogén-monoxid; ACE = angiotenzin-konvertáló enzim; AT II = angiotenzin II receptor; PAI-1 = plazminogen aktivátor inhibitor-1; VCAM = vascularis sejt adhéziós molekula; ICAM = intracelluláris adhéziós molekula

stb. hatására), vagy a falfeszülés (shear stressz) okozza. A nem invazív módszer duplex ultrahangvizsgálatot alkalmaz acetil-kolin adása után, vagy az áramlás-változás okozta átmérváltozás – flow mediated vasodilation (FMV) – mérésével (1). A coronariát a noninvazív vizsgálat során az arteria brachialis vagy az a. femoralis superficialis „helyettesíti”, míg a vasodilatációt a reaktív hyperaemia provokálja. Az FMV az endothel nitrogén-monoxid termelésétől függ. Csökkent NO-produkció mellett – pl. atherosclerosisban – gyengébb vagy elmarad a vasodilatatio (az FMV csökken). Súlyos coronariabetegségben vasodilatatio helyett vasoconstrictio kialakulása is előfordul.

Celermayer és *mtsai* vizsgálatai alapján ismert, hogy a 40. életév alatt az áramlás által mediált vasodilatatio mértéke csökken (2). Az ED megjelenése férfiaknál a 4. évtized vége felé, míg nőknél pedig az 5. évtized vége felé kezdődik el. A 65. életév után már az egész populációban megfigyelhetők az ED jelei.

Myocardialis infarctus leggyakrabban középkorú férfiaknál jelentkezik, de a 40. életév előtt sem ritka, akár előzetes mellkasi fájdalmak nélkül.

Vizsgálatunk során a következő kérdésekre kerestük a választ, hogy:

1. Igazolható-e fiatal életkorban kialakuló myocardialis infarctus esetében az ED megjelenése?
2. Az ED mértéke összefüggésben van-e a coronariabetegség kiterjedésével?

Betegek

A vizsgálatba 40 éves vagy annál fiatalabb férfi betegek kerültek, akik 3 hónapon belül akut myocardialis infarctust szenvedtek el. Az összes beteg – fiatal életkorukra tekin-

tettel, függetlenül a myocardialis ischaemia igazolásától – coronarographiára került. A vizsgálatba a homogén betegcsoportok kialakítása érdekében diabetes mellitusban szenvedő beteg nem került.

A vizsgálatban 28 beteg vett részt, átlagos életkoruk $35,3 \pm 3,7$ év volt. A betegeket a coronarographia alapján 2 csoportba soroltuk, a coronariabetegség kiterjedésétől függően. A vizsgálat kontrollcsoportját olyan 40 év alatti férfiak alkották, akik anamnézisében komolyabb betegség nem szerepelt, cardiovascularis rizikófaktoruk nem volt ismert, és a nem invazív kardiológiai vizsgálatok (ergometria) ischaemiás eltérést nem igazoltak.

A csoport: egyérbetegség, $n = 16$;

B csoport: többérbetegség, $n = 12$;

C csoport: kontrollcsoport, $n = 14$.

A betegek kockázati tényezőit az 1. táblázat ismerteti. Az A és a B csoport között az egyes paraméterek tekintetében szignifikáns különbség nem volt.

1. táblázat: A betegek kockázati tényezői

| | A csoport | B csoport | C csoport |
|------------------------------|-----------|-----------|-----------|
| Esetszám | 16 | 12 | 14 |
| Átlagos életkor | 34 | 37 | 30 |
| Érintett coronariaerek száma | 1 | 2-3 | - |
| Anamnézisben hypertonia | 6 | 6 | 0 |
| Összkoleszterin (mmol/l) | 6,0 | 6,4 | 4,6 |
| HDL-koleszterin (mmol/l) | 1,05 | 1,02 | 1,12 |
| LDL-koleszterin (mmol/l) | 3,2 | 3,56 | 2,8 |
| Anamnézisben dohányzás | 6 | 5 | 0 |

A csoport = egyérbetegség; B csoport = többérbetegség; C csoport = kontrollcsoport

Módszer

A nem invazív, rizikómentes vizsgálat során az összes mérést állandó hőmérsékletre (22°C) beállított vizsgálóhelyiségben végeztük, a délelőtti órákban. A beteg nyugalomban, fekvő helyzetben volt, legalább a vizsgálat megkezdése előtt 10 perccel. A betegek a vizsgálat napján nem fogyaszthattak alkoholt, teát, kávét és nem dohányozhattak. 24 órája nem szedtek kalcium-antagonista, β -receptorblokkoló, tartós nitrát- és ACE-gátló készítményt.

A vizsgálatot a betegek jobb alkarján végeztük Acuson 128 XP/10 duplex scan készülékkel 7,5 MHz lineáris transzducerrel.

Az arteria brachialis átmérőjének (FMV) változását mértük a könyökhajlat felett kb. 4 cm-rel. Minden mérést 3 alkalommal ismételtünk és a kapott eredményeket átlagoltuk.

Az alapállapot mérése után vérnyomásmérő mandzsetta segítségével 5'-ig tartó suprasystolés kompressziót idéztünk elő.

A defláció után két percen belül 3 ismételt mérést végeztünk. A hyperaemia következtében létrejövő nyíróerő-változás miatt kialakult endotheldependens érátérő-változásokat mértük. 30 perces relaxációs pihenés után ismételt alpméréseket végeztünk. 0,5 mg nitroglicerint sublin-

gualis adása után 90 secundummal ismételt 3 mérést végeztünk, és ezek alapján következtettünk az endotheli-umtól független vasodilatatio mértékére.

Statisztikai analízis

Az alapértékekhez viszonyított százalékos változások statisztikai analízisét kétmintás *t*-próbával végeztük.

Eredmények

Vizsgálataink az alábbi eredményekhez vezettek:

1. Nem volt szignifikáns különbség az alapvizsgálatok során az arteria brachialis átmérő és a véráramlási sebesség tekintetében a vizsgálati csoportok között.

2. *Endotheldependens vasodilatatio*:

a) Az FMV szignifikánsan alacsonyabb volt a myocardialis infarctuson átesett betegekben, mint az egészséges kontrollcsoportban ($4,95 \pm 6,1\%$, ill. $15,5 \pm 6,8\%$; $p < 0,001$).

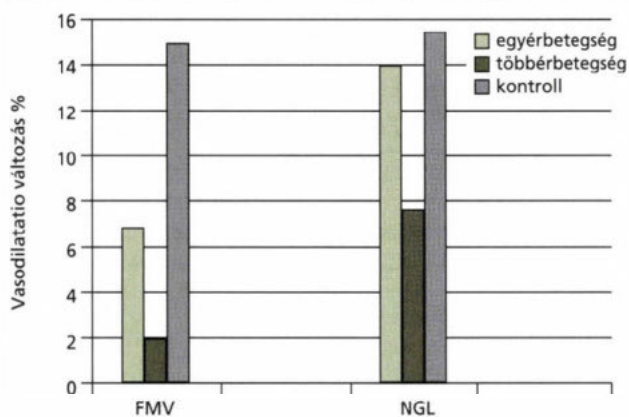
b) A coronarographia alapján többérbetegségben szenvedőkben szignifikánsan alacsonyabb volt az FMV, mint az egyérbetegségben szenvedőkben ($2,1 \pm 4,2\%$, ill. $7,1 \pm 6,1\%$; $p < 0,001$).

3. *Endothelindependens vasodilatatio*:

a) A nitroglicerint által indukált vasodilatatio szempontjából szignifikáns különbség nem volt a myocardialis infarctuson átesett betegek és a kontrollcsoport között.

b) Nem szignifikánsan, de alacsonyabb volt a nitroglicerint által kiváltott vasodilatatio mértéke a többérbetegségben szenvedőkben, mint az egyérbetegségben szenvedőkben (3. ábra).

4. A 28, myocardialis infarctuson átesett beteg közül négyenél a hyperaemiát követően nem vasodila-



3. ábra: Az endotheldependens és az -independens vasodilatatio egy-, többérbetegségben szenvedő egyénekben és a kontrollcsoportban

FMV = áramlás által indukált vasodilatatio; NGL = nitroglicerint által indukált vasodilatatio

tatio, hanem vasoconstrictio jelentkezett. Ezek a betegek a coronarographia alapján többérbetegségben szenvedtek, és koleszterinszintjük jelentősen emelkedett volt.

Megbeszélés

Az FMV noninvaszív vizsgálatát az arteria brachialisson *Celermayer és mtsai* (2, 3) végezték először, és demonstrálták, hogy familiáris hypercholesterinaemia esetén gyermekekben és felnőttekben egyaránt, továbbá felnőtt dohányosokban és coronariabetegségben szenvedőkben az FMV csökken. Az arteria brachialis alkalmas az endotheldiszfunkció vizsgálatára, mert szoros korrelációt mutat a coronariák, sőt a carotisrendszer atheroscleroticus elváltozásaiban tapasztaltakkal. Az arteria brachialis morfológiai értelemben a *korai atherosclerosis markere* lehet, de funkcionális értelemben is, mert a coronariák acetil-kolinra bekövetkező vasomotor válasza – egyes vizsgálatok szerint – jól korrelál az arteria brachialis reaktív hyperaemia okozta válaszával (10).

Neunteufl és mtsai 74 angina pectorisban szenvedő és 14 egészséges kontroll egyénnél mérték a FMV-t az arteria brachialisson. A vizsgálat célja az endothelkárosodás mértéke és a coronariabetegség súlyossága közötti összefüggések elemzése volt (11). A 74 anginás beteg közül 44-nél szignifikáns coronariabetegség volt kimutatható, míg 30 esetben a betegség nem volt szignifikáns. A coronariabetegségben szenvedőknél szignifikánsan csökkent az FMV, a nem coronariabetegyekhez, ill. az egészséges kontrollcsoportéhoz képest (5,7%, 12,6%, ill. 15,7%). Az alcsoportelemzések az alacsony betegszám ellenére is szignifikáns összefüggést mutattak ki az FMV változása és a coronariabetegség kiterjedése (1, 2, ill. 3 ér betegség) között. A vizsgálat alapján igazolható volt, hogy minél súlyosabb a coronariabetegség, annál kevésbé képes tágulni az arteria brachialis az áramlásváltozás, a falfeszülés hatására. A vizsgálat alapján az FMV-mérés szenzitivitása 89%, specificitása 77% volt enyhe és közepes coronariabetegség esetében.

Egy másik vizsgálatban 147 coronariabetegségben szenvedő egyént, hosszú időn keresztül, átlagosan 7,7 évig követték (12). Noninvaszív módszerrel vizsgálták az endothelfunkciót. A vizsgálat elsődleges végpontja a CV események előfordulása volt. A vizsgálat során csökkent endotheldependens vasodilatatio esetén a CV események magasabb előfordulási arányát találták. Abban a 16 betegben, akiknél valamilyen CV esemény jelentkezett, az FMV csökkent mértékű volt. A vizsgálat alapján megállapítható volt, hogy az endothel-diszfunkció független prediktora az atheroscleroticus betegségek progressziójának és a CV eseményrátának.

Suwaidi és mtsai 157 beteg vizsgálatát alapján igazolták, hogy súlyos endotheldiszfunkció esetén, obstruktív coronariabetegség hiányában is megnő a CV események előfordulási aránya (13). A 28 hóna-

pos utánkövetés során 6 betegnél fordult elő CV esemény, és mind a 6 betegnél súlyos endotheldiszfunkció volt bizonyítható.

Gocke és mtsai prospektív vizsgálat (8) alapján igazolták, hogy a csökkent FMV az arteria brachialisson független prediktora a rövid időn belül jelentkező CV eseménynek olyan betegekben, akik valamilyen érsebészeti beavatkozásra kerültek. Az endothelfunkció nem invazív mérése prognosztikus információt képes adni a CV események előfordulásáról.

Vizsgálatunk eredményei azt mutatták, hogy a 40 év alatti, myocardialis infarctuson átesett férfi betegekben csökkent az áramlás által mediált vasodilatatio mértéke, és ennek alapján igazolható volt az endothelium károsodása. Összefüggést találtunk a coronariabetegség kiterjedése és az endotheldiszfunkció súlyossága között is. Az egyérbetegségben szenvedőkben az FMV csökkenése kifejezettebb volt, mint a kontrollcsoportban, de kevésbé kifejezett, mint a háromér betegek esetében.

Az eredmények alapján egyértelműen megállapítható, hogy az endotheldiszfunkció megjelenése esetén a coronariabetegség valószínűsége nagy, és súlyos endothelkárosodás esetén a CV események előfordulásának valószínűsége megnő. Vizsgálatunk alapján a csökkent endothelfunkció előre jelezheti a CV események bekövetkeztét.

Az atherosclerosis folyamata az endotheldiszfunkció megjelenéséig szabad szemmel nem látható, és még reverzibilis. Számos klinikai adat alapján a farmakológiai (kalciumantagonista, ACE-gátló, koleszterincsökkentő gyógyszerek) és nem farmakológiai (diéta, fizikai terhelés) terápia során sikerült a kialakult endothelkárosodást csökkenteni (5).

Az endotheldiszfunkció kimutatása segítséget nyújthat a korai, még reverzibilis stádiumú atheroscleroticus folyamat felismerésében. Az endothelfunkció korai vizsgálata egy lehetőség lehet arra, hogy a coronariabetegséget még szubklinikus stádiumban felismerjük, és ezáltal a cardiovascularis eseményeket megelőzzük. Az endothelfunkció nem invazív vizsgálata egyszerű, a beteg számára megterhelést nem jelent. Időben való felismerés esetén a már nem megfordítható, irreverzibilis atherosclerosis, és az életet veszélyeztető myocardialis infarctus kialakulása farmakológiai és nem farmakológiai módszerekkel megelőzhetővé válhat.

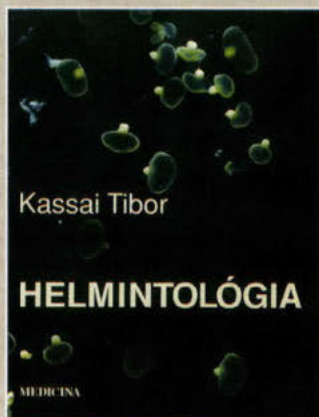
IRODALOM: 1. *Celermayer, D. S., Sorensen, K. E., Gooch, V. M. és mtsai:* Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992, 340, 1111-1115. – 2. *Celermayer, D. S., Sorensen, K. E., Spiegelhalter, D. J. és mtsai:* Aging is associated with endothelial dysfunction in healthy men years before the age-related decline in women. *JACC*, 94, 24, 471-476. – 3. *Celermayer, D. S., Sorensen, K. E., Georgakopoulos, D. és mtsai:* Cigarette smoking is associated with dose related and potentially reversible impairment of endothelium dependent dilation in healthy young adults. *Circulation*, 1993, 88, 2149-2155. – 4. *Corretti, M. C., Anderson, T. J., Benjamin, E. J. és mtsai:* Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: A report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *JACC*, 2002, 39, 2, 257-265. – 5. *Drexler, M.:* Endothelial dysfunction: Clinical implications. *Progress in Cardiovasc. Diseases.*, 1997, 39, 287-324. – 6. *Furchgott, R. F., Zawadzki, J. V.:* The obligatory role of endothe-

lial cells in the relaxation of the arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature*, 1980, 288, 373-376. – 7. *Gibbons, G. H., Dzau, V. J.*: The emerging concept of vascular remodeling. *N. Engl. J. Med.*, 1994, 330, 1431-1438. – 8. *Gocke, N., Keaney, J. F., Hunter, L. M. és mtsai*: Risk stratification for postoperative cardiovascular events via noninvasive assesment of endothelial function. *Circulation.*, 2002, 105, 1567-1572. – 10. *Griendling, K. K., Alexander, R. W.*: Oxidative stress and cardiovascular disease. *Circulation.*, 1997, 96, 3264-3265. – 11. *Ludmer, P. L., Selwyn, A. P., Shook, T. L. és mtsai*: Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholin in atherosclerotic coronary arteries. *N. Engl. J. Med.*, 1986, 315, 1046-1051. – 101. *Neunteufl, T., Katzensclager, R., Hassan, A. és mtsai*: Systemic endothelial function is related to the extent and

severity of coronary artery disease. *Am. J. Cardiol.*, 1997, 129, 111-118. – 12. *Schachinger, V., Britten, M. B., Zeiher, A. M.*: Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. *Circulation.*, 2000, 101, 1899-1906. – 13. *Suwaida, J. A., Hamasaki, S., Higano, S. T. és mtsai*: Long-term follow-up of patients with mild coronary artery disease and endothelial dysfunction. *Circulation.*, 2000, 101, 948-954. – 14. *Vanhoutte, P. M.*: Endothelial dysfunction and inhibition of converting enzyme. *Eur. Heart J.*, 1998, 19 (Suppl. J.), 7-15.

(Vértes András dr., Budapest, Haller u. 29. 1096
e-mail: avertes@axelero.hu)

A MEDICINA KÖNYVKIADÓ ajánlata



Kassai Tibor

Helmintológia

Az állatok és az ember féregélnökök okozta bántalmái

A könyv felőleli 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

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



VÉDETT ÚT

A JÁRULÉKOS VESZÉLYEK ELKERÜLÉSÉVEL



130/80

Több, mint vérnyomáscsökkentő

ACCUPRO 5, 10, 20 mg filmtabletta

Hatóanyag: 5 mg, 10 mg, ill. 20 mg quinaprilium. **Javallatok:** Essentialis hypertonia. Szívelégtelenség kezelésének kiegészítésére. **Farmakodinámiai tulajdonságokból:** Klinikailag bizonyított, hogy a quinapril csökkenti az acetilkolin által indukált érösszehúzódást, ami az endotheliális funkció javulásának jele. Az endotheliális diszfunkciót a koronária artéria betegségben jelentős patofiziológiai mechanizmusként tartjuk számon. **Ellenjavallatok:** túlérzékenység, az anamnézisben szereplő angioneurotikus oedema, artéria renalis sztenózis, vesetranszplantáció utáni állapot, hemodinamikailag jelentős aorta vagy mitralis billentyű szűkület, hipertrófiás kardiomiopátia, primer hiperaldoszteronizmus, 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 kívánatosnál nagyobb mértékű vérnyomáscsökkenés, szédülés, gyengeségérzés, látászavar, a vesefunkció romlása, száraz ingerköhögés, bronchitis, angioneurotikus oedema, felső hasipanaszok, emésztési zavarok, allergiás bőrbetegségek, 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, anesztikumokkal, allopurinollal, citosztatikumokkal, immunszuppresszív gyógyszerekkel, szisztémásan alkalmazott kortikoszteroidokkal, prokainammiddal, 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®

Az életminőség vizsgálatának jelentősége és gyakorlati szempontjai

Novák Márta dr.^{1,2}, Stauder Adrienne dr.¹ és Mucsi István dr.^{1,3}

Semmelweis Egyetem, Magatartástudományi Intézet, „Bizonyítékokon alapuló orvoslás” és Életminőség Kutató Munkacsoport, Budapest (igazgató: Kopp Mária dr.)¹

Pharmaproject Kft., Budapest (igazgató: Somogyi Andrea dr.)²

Semmelweis Egyetem, I. Sz. Belgyógyászati Klinika, Budapest (igazgató: de Châtel Rudolf dr.)³

Napjainkban egyre nagyobb érdeklődés övezi az életminőség problémakörét, s ugrásszerűen megszorodott azon klinikai kutatások száma, melyekben az életminőséget is vizsgálják, illetve a célzottan életminőséget mérő kutatásoké is. Az utóbbi években az egészségügyi ellátás erőforrásait egyre nagyobb arányban a krónikus betegek ellátására fordítják világszerte. Ezekre az állapotokra jellemző, hogy a betegség több-kevesebb tünete még a hatékony terápiák eredményes alkalmazása esetén is fennáll, sőt számos esetben súlyosbodik. Többek között ezzel is magyarázható, hogy az egészségügyi tevékenységek eredményességének, hatékonyságának megítélésében a hagyományosan alkalmazott „kemény” végpontok – mortalitás, morbiditás – mellett egyre nagyobb teret kap az életminőség mérése. A költség-hatékonysági vizsgálatok, valamint az egészségügyi technológiák értékelése során is nagy súllyal esik latba az adott technológiának az életminőségre kifejtett hatása. Ezzel párhuzamosan sokat fejlődött az életminőség-vizsgálatok módszertana is. Az utóbbi évekre kikristályosodott a kérdőívek fejlesztésének, fordításának, kulturális adaptációjának, s nem utolsósorban azok alkalmazásának módszertana, s manapság érdemi vizsgálatot csak megfelelően referált és validált mérőeszközökkel végeznek. Az életminőség kutatása során tehát számos módszertani kérdés merül fel, s az e területen dolgozó szakembereknek a színvonalas, használható, nemzetközi folyóiratokban is publikálható adatokat szolgáltatató vizsgálatok megtervezésekor ezekre figyelemmel kell lenniük. Külön problémát jelent a magyarra átültetett kérdőívek validálása, adaptálása. A szerzők összefoglaló közleményükben áttekintik az életminőség-vizsgálatok jelentőségét, a mérés módszereit, a potenciális kutatási nehézségeket és lehetőségeket.

Kulcsszavak: életminőség, egészséggel összefüggő életminőség, általános életminőség kérdőívek, betegség-specifikus életminőség kérdőívek

Significance and practical aspects of quality of life research. Over the past ten-fifteen years there has been a continuous increase in the interest in quality of life research. There is a huge increase in the number of clinical trials applying quality of life as an outcome measure and also in the number of studies where assessment of quality of life is the main focus of the research. During the last decades the resources of health care has increasingly been directed towards the care of chronically ill patients. In these conditions several symptoms persist or may even worsen even with effective therapy. This provides an explanation why quality of life has become an important and useful outcome measure complementing the traditional „hard outcomes” such as morbidity and mortality. Assessment of quality of life is also an important component of cost-effectiveness studies and health-technology assessment. Recently, the overall quality of quality of life research has improved significantly. In the early days, several instruments were used without any rigorous methodological assessment of the instrument itself. At present there are a number of meticulously developed and well documented instruments available with their reliability and validity evaluated with psychometric methods in different patient’s populations. When one wants to use one of these measures in a different cultural environment or in a different language one faces several difficulties and a rigorous methodology needs to be followed when translating and validating quality of life tools. In this review the authors discuss the significance of quality of life assessments and list some practical issues concerning the methodology of quality of life studies. Finally they provide a short description of the most commonly used instruments and will give a reference of the scales available in Hungarian.

Key words: quality of life, health related quality of life, generic instruments, disease-specific instruments

Az egészséggel kapcsolatos életminőség vizsgálata iránt megnőtt az érdeklődés az utóbbi évtizedekben. A fejlődés dinamikáját jól illusztrálja, hogy míg

Rövidítések: HRQoL = egészséggel kapcsolatos életminőség (health related quality of life)

1973-ban még csupán öt, a Medline elektronikus adatbázis által referált cikk jelent meg „életminőség” témakörben, öt évvel később már 195, újabb öt év múlva 273, majd 490, míg 1993-ban már 1252. Jelen összefoglaló írásakor a Medline „találatok” száma „quality of life” kulcsszó alatt összesen 46 204 (!), a

„health related quality of life” kulcsszóra pedig 4979 cikkben hivatkoznak.

Az életminőség vizsgálata iránti érdeklődés ilyen mértékű megnövekedésének hátterében álló egyik legfontosabb tényező, hogy az utóbbi évtizedek során az egészségügyi tevékenységek egyre nagyobb arányban a krónikus betegségben szenvedők kezelésére irányulnak. E betegek kezelése során egyre több olyan beavatkozást végeznek, melyek az élettartamot meghosszabbítják, de kérdéses, hogy a „nyert életek” milyen minőségű életet jelentek. Másrészt sok új terápia a biológiai-élettani paramétereiket, a betegek életkilátását kevéssé befolyásolja, ugyanakkor hatásukra a betegek közérzetében, mindennapi „működésében”, életminőségében egyértelmű javulás tapasztalható. Ismét más beavatkozások (pl. a daganatos és egyéb súlyos krónikus betegségek kezelése során) javítják ugyan a szomatikus mutatókat, növelik az élettartamot, ugyanakkor olyan terhet, mellékhatásokat jelentenek a betegek számára, hogy felmerülhet – számos esetben fel is merül – a kérdés, megéri-e. Az életminőség-vizsgálatok mindezen kérdések megválaszolásához hasznos adatokat szolgáltatnak.

Populációs szinten végzett vizsgálatokban, egyes betegcsoportok egymással, illetve az átlagpopulációval történő összevetésekor szintén nagy hangsúlyt kapnak egyes életminőség-mutatók. Lényeges lehet az életminőség vizsgálata az egészségpolitikai döntéshozatalban, a finanszírozási, forrás-allokációs kérdések kapcsán: a korlátozott forrásokból mely beavatkozásokat érdemes inkább támogatni, adott költséggráfördítással mely beavatkozással lehet nagyobb egészségnyereséghez jutni populációs szinten.

A klinikai terápiás vizsgálatokban a terápiák hatékonyságát mérő „kemény végpontok” mellett az utóbbi időben egyre nagyobb szerepet kapnak a betegek szubjektív tapasztalatait, a betegség megélését tükröző adatok, az úgynevezett „patient reported outcomes” („PRO”). Az egészségügyi ellátáson belüli minőségbiztosítás igénye is szükségessé teszi az egyedi tapasztalatok, vélemények objektivizálását, számszerűsítését. Maguk a páciensek is egyre aktívabban részt vesznek az egészséggel kapcsolatos tevékenységekben, a kezeléssel, sőt, forráselosztással kapcsolatos döntésekben (lásd betegjogi képviselő, önszolgáltató csoportok, betegklubok) és az egészségügyi ellátás értékelésében. Végeredményben annak a kérdésnek a megválaszolására, hogy „hogyan érzi magát a beteg”, illetve hogy „jobban érzi-e magát a kezelés hatására” az objektív diagnosztikus, laboratóriumi mutatók csak részlegesen alkalmasak, a jólét mérésére újfajta mérőeszközök kidolgozása vált szükségessé.

Általánosan elfogadott definíció hiányában klinikusok és kutatók, szakemberek és laikusok igen tág értelmezési körben használják a fogalmat, és a magas szakmai szinten megalapozott kutatásoktól kezdve máshova be nem sorolható, homályos célkitűzésű vizsgálatokig sokféle megközelítést találhatunk e témában. Mivel az életminőség javítása, javulása jól hangzó szlogen is lehet, a kutatások minőségének biztosítása igen lényeges szempont.

Az utóbbi években hazánkban is fokozódó érdeklődés mutatkozik az életminőség vizsgálata iránt. A következő áttekintéssel ahhoz kívánunk támpontot nyújtani, hogyan igazodjunk el a szakirodalomban, illetve milyen szempontok szerint választhatjuk ki a céljainknak legmegfelelőbb életminőség-kérdőíveket.

Az életminőség fogalma

Definíciók

Általános értelemben az életminőség igen komplex, alapvetően szociológiai fogalom, mely McDowell és Newell szerint „vonatkozik az anyagi körülmények megfelelőségére és az emberek ezen körülményekkel kapcsolatos érzéseire” (27). Nyilvánvaló, hogy egyes politikai és szocioökonomiai irányzatok igen különbözőképpen értelmezik a fogalmat, más szempontok érvényesülnek ha az egyén vagy éppen a társadalom szintjén kívánjuk meghatározni az életminőséget.

Az orvostudomány keretein belül szűkebb értelemben az egészséggel kapcsolatos életminőséggel foglalkozunk, jelezve, hogy számos olyan tényezőt, mely globálisan az életminőség fontos része (pl. jövedelem, szabadság, lakókörnyezet stb.) figyelmen kívül hagyunk, hogy a hangsúly az egészséggel szorosabban összefüggő tényezőkre kerüljön. (Ugyanakkor ismert, hogy a fenti tényezők közvetett módon többé-kevésbé befolyásolhatják az egészséggel összefüggő életminőséget is.) Az életminőség általános fogalmától tehát megkülönböztetjük az egészséggel összefüggő életminőséget („health related quality of life”, HRQoL) fogalmát. (Az egyszerűség kedvéért jelen összefoglalóban az „életminőség” fogalma alatt az egészséggel összefüggő életminőséget értjük.)

A HRQoL meghatározásakor az Egészségügyi Világszervezet (WHO) 1948-as alapokmányában szereplő meghatározásra szokás hivatkozni, mely szerint „az egészség a teljes fizikai, mentális és szociális jólét állapota, és nemcsak a betegség vagy fogyatékosság hiányát jelenti”, s amely hangsúlyozza, hogy az egészségnek nemcsak biológiai, hanem pszichés és szociális összetevője is van.

Az életminőség tehát alapvetően multifaktoriális fogalom, mely magában foglalja 1. a szomatikus állapotot és működőképességet, 2. a pszichés állapotot és lelki-szellemi jólétet, 3. a szociális működést a szakmai, a társas és a családi szférában. Jelentős nézetbeli különbségek vannak azonban, hogy ezen belül mit és hogyan lehet mérni, s még abban sincs konszenzus, hogy a hagyományos orvosi mutatók is az életminőség részét képezik-e, vagy a fogalmat kizárólag a nem hagyományos orvosi mutatóknak tartásuk fenn, azaz elsősorban (az egészségi állapot által befolyásolt) pszichológiai és szociális működéssel kapcsolatos szempontokat vegyenek figyelembe (29). Az egyes koncepciók közötti különbséget alapvetően az határozza meg, hogy a fenti multifaktoriális modellben mely faktort helyezik központi helyre (33). Min-

den nézetkülönbség ellenére azonban a legtöbb szakember elfogadja *Testa és Simonson* definícióját: „Az életminőség, s specifikusan az egészséggel kapcsolatos életminőség fogalma az egészség testi, pszichológiai és szociális doménjeit foglalja magában annak figyelembevételével, hogy ezek elkülönülő, a páciens tapasztalatai, hiedelmei, elvárásai és percepciója által alapvetően befolyásolt területek” (39).

Elméleti megfontolások

A pszichológiai megközelítésben a hangsúly a betegség megélésén, a betegséghez való alkalmazkodáson van, ennek értelmében az élet „minősége” az egyén szubjektív véleményére épülő kérdőívvel mérhető (pl. elégedettség a fizikális állapottal, mozgásképességgel, társas kapcsolatokkal), szemben az objektív mutatókkal (pl. fizikális állapot, mozgásképesség, társas kapcsolatok), melyek valójában az „egészségi állapotot” határozzák meg mennyiségileg.

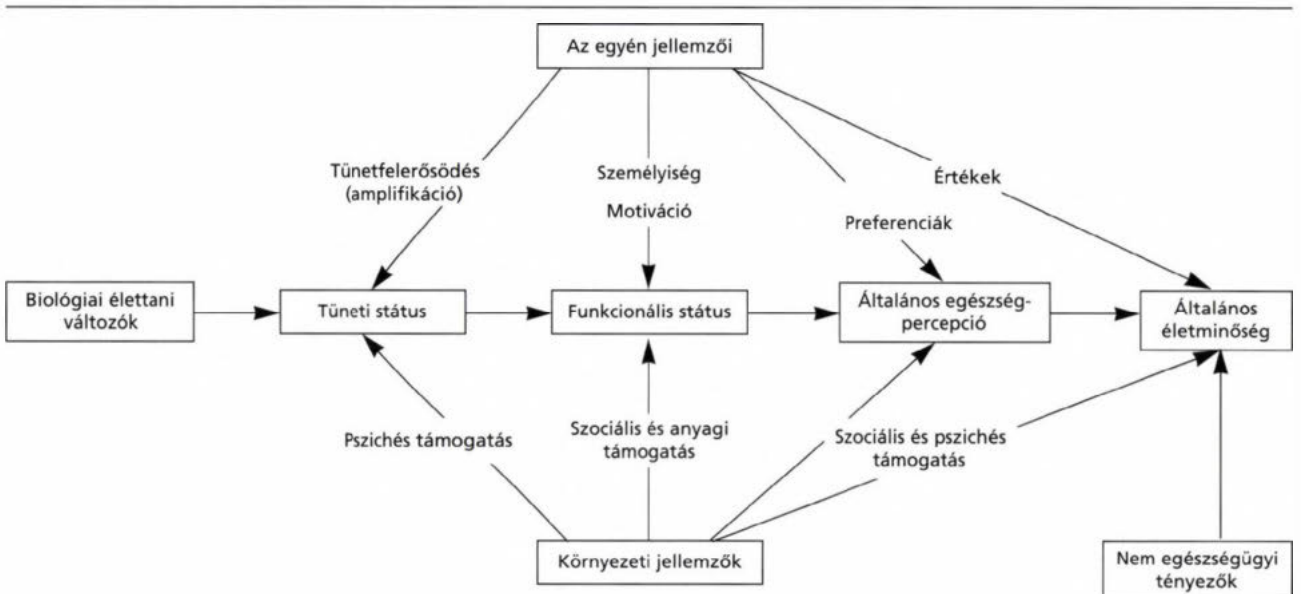
Az egészség önbecsléséről *Maddox és Douglass* azt írja: „egyértelműen valami többet – és valami kevesebbet – mér, mint az objektív egészségi mutatók” (26). Idősebb betegek csoportját vizsgálva az önértékelést prognosztikus értékűnek találták. Más vizsgálatok is alátámasztják, hogy az egészség önbecslése („self perceived health”) a mortalitás prediktora lehet. *Idler és Benyamini* 27 longitudinális vizsgálat túlélési adatait áttekintve azt találta, hogy az egészségi állapot szubjektív becslése egy olyan egyszerű kérdéssel, hogy „összességében, milyennek ítéli meg egészségi állapotát”, igen jól előre jelezte a vizsgált időszak mortalitását, illetve a súlyos betegségekből való felépülés esélyét az összes objektív mutatóra való korrekció után is (orvosi szempontból azonos szomatikus állapotú személyek esetében az állapot szubjektív megítélését irányadónak lehetett tekinteni) (19). A betegség szubjektív megélésének fontosságára utal, hogy végstádiumú vesebetegségben szenvedők körében végzett vizsgálatban az egészséggel összefüggő életminőség három tényezője, a szociál-

is támogatottság, a depresszió és a betegség percepciója a mortalitás független prediktorának bizonyult (23).

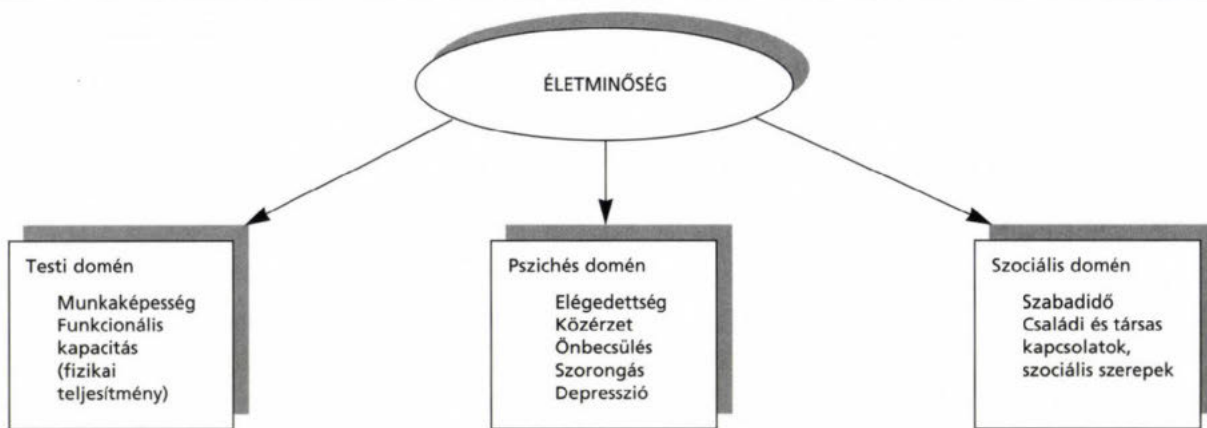
Egy adott állapot/helyzet minősítése alapvetően függ az egyén személyiségétől. Ezen belül az életminőség-vizsgálókat különösen nagy hangsúlyt kap az értékítélet, értékrend kérdése. Vannak, akik számára az élet meghosszabbítása a legfontosabb, míg mások úgy gondolják, hogy adott körülmények között nem is érdemes élni. Prostatarákos betegek vizsgálata során az értékrend életkorfüggő változását figyelték meg: a fiatalabb betegek fontosabbnak ítélték a szexuális funkció megmaradását, mint a várható élettartamot, és inkább a konzervatív beavatkozás mellett döntöttek, míg idősebbeknél a tendencia fordított volt (35).

A közösségi alapú megközelítésben háttérbe szorulnak az egyéni értékrend és pszichés reakciók. Az életminőség meghatározása az emberek többsége által elfogadott értékekre, normákra alapul (ez a kérdőívek értékelése során, speciális súlyozás révén érvényesül), a mérés során központi tényező a betegség és az általa okozott funkciócsökkenés. Ennek mérésére többféle módszer alkalmazható, általában „1” jelzi a teljes funkciót, „0” az adott funkció teljes hiányát, melyekből gyakran összetett matematikai úton különböző indexeket lehet számolni (22).

Összegzésképpen, az életminőség-kutatásoknak többféle elméleti megközelítése ismert, melyek meg- egyeznek abban, hogy az életminőséget multidimenzionális megközelítésben vizsgálják. Az általánosan használt mutatókat, és az azok közötti legfontosabb összefüggéseket az 1. ábra foglalja össze (44). Jelentős különbségek vannak azonban abban, hogy melyik dimenzió van a modell középpontjában, ez általában attól függ, hogy milyen céllal, milyen alapfeltevés vagy kérdés megválaszolása céljából kívánjuk az életminőséget mérni. Speciális alkalmazási területektől eltekintve nem fogadható el azonban olyan vizsgálat vagy mérőeszköz, mely csak az életminőség egy-egy kiragadott dimenzióját vizsgálja (1. és 2. ábra).



1. ábra: A különböző állapotmutatók közötti legfontosabb összefüggések a HRQoL elméleti modelljében (*Wilson és Cleary* nyomán) (44)



2. ábra: Az életminőség különböző doménjei

Az egyes komponensek kifejeződése a betegek szubjektív érzéseitől függ, így előfordulhat, hogy két azonos klinikai és terápiás paraméterekkel rendelkező beteg életminőségét mérve különböző eredményeket kapunk

Az életminőség mérésére szolgáló kérdőívek

Igazán pontos információt egy ember életminőségéről minden lehetséges szempont figyelembevételével csak hosszú interjú során lehet kapni, erre azonban csak ritkán, például új kérdőív kidolgozása során szokott sor kerülni. A mindennapi gyakorlatban leggyakrabban korábbi interjúk alapján mások által kidolgozott kérdőíveket használunk, melyek korlátozott számú kérdést tartalmaznak. A kérdőívek kifejlesztésében általában betegek, hozzátartozók, a téma szakértői, szakorvosok, nővérek s a gondozószemélyzet többi tagjai is részt vesznek.

A kifejezetten e célra kifejlesztett „életminőség kérdőívek” mellett számos olyan skála, kérdőív létezik (pl. a Beck Depresszió Skála), mely az életminőség egy-egy lényeges dimenzióját méri, s több, különböző dimenziót mérő skála együttes alkalmazása esetén összességében „életminőséget” mérhetünk.

További problémát jelent, hogy a „jó minőségű”, gondosan kifejlesztett, pszichometriai módszerekkel „bemért” és széles körben tesztelt kérdőívek eredeti nyelve angol, így további munkára, adaptálásra, kulturális validálásra van szükség, mielőtt egy másik nyelvterületen alkalmazhatnánk.

Gyakran nem indokolják meg a kutatók, miért döntöttek egy-egy skála alkalmazása mellett. Gill és Feinstein metaanalízise során azt találta, hogy a cikkek csupán 15%-ában definiálták a cikkírók életminőség-konceptiójukat (10). Cagney és mtsai vesebetegek körében végzett életminőség-vizsgálatokban használt mérőeszközöket értékelték, s azt találták, hogy a 436 citációból csupán 78 cikk felelt meg az alapvető minőségi követelményeknek (5).

Ebből csak 47-ben szerepelt reliabilitás- vagy validitásvizsgálat (lásd alább), s 113 alkalommal 53 (!) különböző mérőeszközt alkalmaztak. Csupán kisszámú cikkben definiálták az életminőség doméneket, és írták le a mérőeszköz kifejlesztését és tesztelését.

A kérdőívek jellemzői és a velük szemben támasztott általános elvárások

A kérdőívek jellemzőinek részletes ismertetése meghaladja jelen cikkünk kereteit, így csak röviden ismertetjük azokat, néhány alapvető fogalmat tisztázva, s hivatkozunk az utóbbi években megjelent kitűnő összefoglalókra (12, 13, 16).

A HRQoL mérőeszközök potenciális alkalmazási területei három nagy csoportba oszthatók: diszkriminatív, prediktív és evaluatív célzatú mérésekre (14). A *diszkriminatív mutató* egyének vagy csoportok összehasonlítására alkalmas, ha nem létezik külső kritérium vagy elfogadott arany standard. (Ilyen pl. az intelligenciateszt). *Prediktív mutatóról* akkor beszélünk, ha létezik arany standard, és a vizsgálati alanyokat az alapján kategorizáljuk, s az új eszközzel kapott adatokat e csoportokban hasonlítjuk össze. (Az életminőség-kutatások területén ugyan nem létezik arany standard, de például ha egy megbízható kérdőívet praktikus okok miatt rövidítünk, akkor a rövidített verzió pszichometriai értékelésekor már használhatjuk az eredeti kérdőívet arany standardként.) Az *evaluatív mutatókat* egy egyénnel vagy csoporton belüli longitudinális változás mérésére használjuk. Ilyen mérőeszközökre van szükségünk akkor, ha egy klinikai vizsgálat során egy terápiás beavatkozás hatását szeretnénk számszerűsíteni, vagy ha egy betegség életminőségre gyakorolt hatását szeretnénk mérni az idő előrehaladtával.

Mielőtt egy kérdőív széleskörű alkalmazásra kerül, lényeges az eszköz pszichometriai vizsgálata, vagyis a validitás és a megbízhatóság („reliabilitás”) értékelése.

A *megbízhatóság* (reprodukálhatóság) azt jelenti, hogy megismételt mérés ugyanazon személyben, azonos körülmények között hasonló eredményt hoz-e. A validitás arról informál, hogy azt méri-e a kérdőív, amit elvileg mérnie kell.

Prediktív mérőeszközöknél azt ellenőrizzük, hogy az arany standard-hoz képes hogyan mér a kérdőív (criterion validity). Amennyiben nem áll rendelkezésre

zésre arany standard, a face validity azt jelzi, hogy a mérőeszköz *feltételezhetően* azt méri, amit mérnie kell. A content validity a tartalmi megfelelésre utal, vagyis, hogy a mérni kívánt tényezőt megfelelően reprezentálják a kérdőív egyes kérdései, megfelelő mutatókat tartalmaz-e a skála. A validitás legszigorúbb szempontját az ún. construct validitás jelenti. A construct alapja az az elméleti hipotézis, amelyen a kérdőív egyes doménjei, kérdései alapulnak. A construct validitás ellenőrzése tehát a különböző vizsgálatokban nyert adatok elemzésén, összehasonlításán, a modell ismeretében megfogalmazott hipotézisek és a gyakorlatban kapott adatok összevetésén alapul.

A kérdőívek fordítása, kulturális adaptálásának szabályai

Tekintettel arra, hogy egy új kérdőív kidolgozása és validálása, klinikai kipróbálása idő- és munkaigényes és speciális szakmai felkészültséget igényel, a hazai gyakorlatban gyakrabban döntünk külföldi, idegen nyelvű kérdőívek fordítása mellett. Lényeges azonban, hogy mindenki által ismertek legyenek azok a nemzetközileg elfogadott irányelvek, melyek a kérdőívek fordítására és kulturális adaptációjára vonatkoznak (11). Nem ritka jelenség hazánkban, hogy valaki egymaga egyszerűen lefordítja az általa valamely szempont alapján kiválasztott kérdőívet, s azt minden további értékelés nélkül alkalmazza a vizsgálat során. Ez a „módszer” nem elfogadható, hiszen nem eredményez a fenti kritériumoknak megfelelő, megbízható mérőeszközt, és az így kapott adatok validitása, reprodukálhatósága alapvetően kérdéses. Mindemelllett a későbbi publikálásnál az is nehézséget okoz, ha a kutatónak nincs jogsúlya a kérdőív használatára. Ehhez az eredeti kérdőív kidolgozója általában szívesen és díjazás nélkül hozzájárul, amennyiben független, nem gyógyszeripari vagy más, profitorientált szervezet által végzett vizsgálatban kerül alkalmazásra az adott mérőeszköz. Tekintettel a folyamat aránylag összetett menetére, a kérdőívek fordításával, adaptálásával, validálásával külön munkacsoportok/fordító cégek foglalkoznak.

A kérdőívek idegen nyelvre történő átültetésének számos módszere van, a nemzetközileg széles körben használt általános életminőség-skálák mindegyikének létezik saját protokollja a validáláshoz.

A fordítás folyamata: A kérdőívet két független, mindkét nyelvet közel anyanyelvi szinten beszélő, kétnyelvű (bilingual) fordító idegen nyelvről lefordítja magyarra, majd összevetik a két verziót, és egy harmadik, egyeztetett verziót készítenek. Ezt a magyar verziót két független, szintén kétnyelvű fordító visszafordítja az eredeti nyelvre. Végezetül a fordítók konszenzusra jutnak a magyar verzió megszövegezését illetően.

Kulturális validálás: A fordítási folyamatot általában egy pilot-testing, betegek kis csoportjával végzett kitöltés és értékelés követi. Ennek során a hangúly azon van, hogy mennyire érthetőek a kérdések. Fontos, hogy a minta, az általában kicsiny elemszám ellenére is, viszonylag jól reprezentálja a később vizsgálni kívánt populációt. A következő lépésben a végleges kérdőívet egy nagyobb csoporttal veszik fel, s az így nyert adatok faktoranalízise során nyert eredményeket összevetik az eredeti nyelvtérleten kapott adatokkal.

Standardizálás: adatgyűjtés reprezentatív átlagpopuláción, mely a későbbiekben referenciaként szolgál, a válaszok és a klinikai állapotok közötti megfelelés ellenőrzésére.

Az életminőség-kérdőívek főbb csoportjai

Tekintettel a kérdés összetettségére, a lehetséges mutatók nagy számára, igen sok mérőeszköz létezik. Jelenlegi ismeretek és tapasztalatok alapján egyetlen olyan kérdőív sincs, melyről bebizonyosodott volna, hogy összességében alkalmasabb az életminőség mérésére, mint az összes többi. Többféle módon is csoportosíthatók a skálák, itt a leggyakoribb szempontokat tekintjük át.

Általános (generikus) kérdőívek:

Ezzel a kérdőívtípussal mérhető az *egészséggel* összefüggő életminőség általában. Olyan kérdéseket tartalmaz, melyeket az emberek jelentős része fontosnak gondol az életminőség szempontjából. Így ez bárkivel – „egészségesekkel” – is felvehető, különböző betegcsoportok, távoli egészségügyi területek is összehasonlíthatóak. Ugyanakkor egy ilyen kérdőív kisebb, adott betegcsoportra jellemző specifikus változások kimutatására nem alkalmas. Hátránya még az általános kérdőíveknek, hogy minden kérdés azonos súlyt kap, függetlenül annak szubjektív vagy klinikai jelentőségétől.

A generikus kérdőíveket további két nagy csoportra oszthatjuk. Az értékelés során egyes kérdőívek eredménye egyetlen érték, egy összpontszám (score), s ezek lehetnek utility mérőeszközök is (ilyen például a EuroQoL kérdőív), mások pedig az egyes mért dimenziókat külön-külön jellemzik, (profile), mint például a Nottingham Health Profile kérdőív (lásd alább).

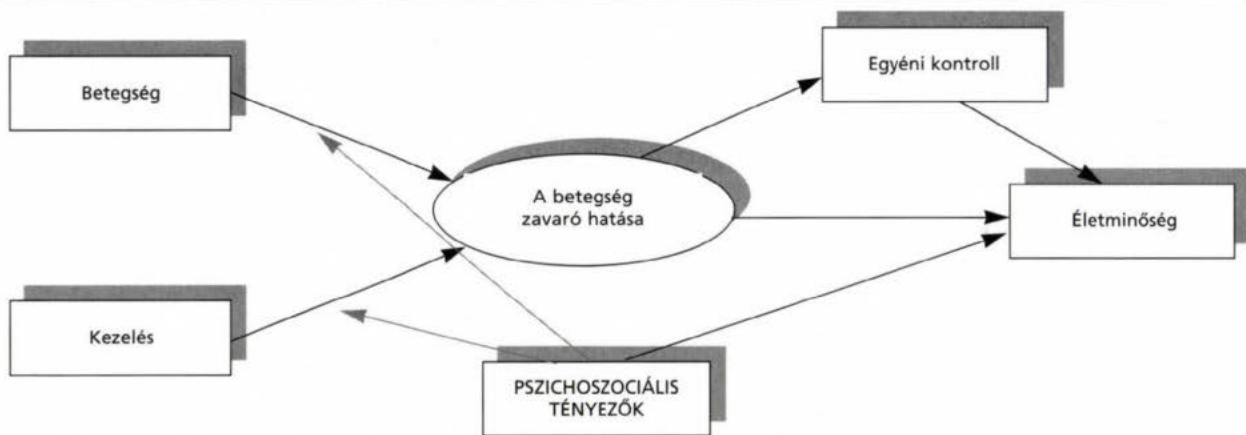
A leggyakrabban használt általános kérdőívek, melyeket validáltak és általában több idegen nyelvre is adaptáltak (jelenleg az első négynek van magyar adaptációja, az Illness Intrusiveness Ratings Scale validálása folyamatban van):

- SF-36 (MOS Short Form) (6, 41)
- EuroQoL (38, 43, 11)
- WHOQOL (24, 42)
- Nottingham Health Profile (18, 25)
- Sickness Impact Profile (3, 4)
- Illness Intrusiveness Ratings Scale (7).

Jelen tanulmányban a kérdőívek ismertetésétől eltekintünk, s utalunk a megadott irodalmi forrásokra, ill. egyéb részletes tanulmányokra (1, 4, 27, 36). Példaként jegyezzük itt meg, hogy az Illness Intrusiveness Ratings Scale alapját az a koncepció képezi, miszerint mind egy adott betegség, mind pedig annak kezelése hat a páciens életének különböző dimenzióira (7, 30, 31) (3. ábra).

Betegségspecifikus kérdőívek

Figyelembe veszik egy adott kórkép jellemzőit, hangsúlyt kapnak a betegségre jellemző tünetek, a betegséggel járó problémák. Ezek a kérdőívek általában igen érzékenyen jelzik a változásokat, s így segítségükkel jól mérhető, összehasonlítható a célzott beavatkozások, terápiák hatásossága. Hátrányuk, hogy különböző betegcsoportok, távoli egészségügyi területek összehasonlítására nem alkalmasak. Hátrányuk lehet még a túlzott érzékenység; a statisztikai szignifikanciával jellemzett különbség nem feltétlenül jelez klinikailag jelentős különbséget. A legtöbb kérdőív ebbe a csoportba tartozik.



3. ábra: Feltételezett kapcsolatok a betegség zavaró hatása (illness intrusiveness), az azt meghatározó tényezők és az életminőség között (Devins és mtsai nyomán) (7)

Moduláris kérdőívek

Ezen kérdőívek kidolgozói a fenti két kérdőív típus előnyeit próbálják egyesíteni. E kérdőívekben találhatunk egy általános részt, mely sok esetben valamely standard, széles körben használt generikus kérdőív, s ehhez csatlakozik egy betegség-specifikus rész („modul”), mely a vizsgált betegségre jellemző specifikus kérdéseket tartalmazza. A generikus rész lehetőséget ad a különböző betegcsoportok összehasonlítására. Ilyen a munkacsoportunk által is használt „Kidney Disease Quality of Life” kérdőív, melyben a generikus modul az SF-36 kérdőív (15, 28).

Az életminőség mérések egyik speciális területét képezi a költség-hasznossági („cost-utility”) elemzések (9, 40, 43). Az ilyen vizsgálatok során az egyes mért változók különböző preferenciáknak megfelelően, súlyozottan jelennek meg egy összesített indexszámokban, melyben az életminőség kombinálódik az élethosszal. Minden ilyen mérési módszer alapkonceptiója, hogy a betegen megélt évek csökkent értékűek (ezt az értékcsökkenést általában különböző szorzók segítségével egy indexszámokban fejezi ki), mely vagy az „elvesztett éveket”, vagy a „jó éveket” jelzi. Különböző beavatkozások és heterogén betegcsoportok hasonlíthatók össze, elsősorban egészségügyi technológiák értékelésében, a költség-hatékonyság méréseiben, gazdaságpolitikai döntéshozatalban alkalmazzák. A mérések hátránya lehet, hogy kis változásokra közepesen érzékenyek, értékelésük gyakran bonyolult, összetett számításokat igényelhet. Ebbe a csoportba tartozó mérési módszerek illetve koncepciók a „QALYs” (Quality Adjusted Life Years – életminőséggel korrigált életevek, a „DALY” (Disability Adjusted Life Years – fogyatékosssággal korrigált életevek) a „HYE” (Healthy Year Equivalents – egészséges évek egyenértéke) és a „QWB” (Quality of Well-Being – minősített jóllét) (21, 22).

A fentiekben részletezett szempontok miatt ajánlott, hogy – moduláris kérdőív hiányában – egyidejűleg alkalmazzunk általános és betegség-specifikus mérőeszközöket.

Hasznos lehet továbbá, ha a kérdőív lehetőséget nyújt arra, hogy a vizsgált egyén megjelölhesse, hogy számára mely tevékenységeket/területeket fontosak, melyek befolyásolják életét leginkább. E

szempontnak különösen a HRQoL kérdőívek napi klinikai alkalmazása során lehet jelentősége. Ilyen esetekben lehet elsősorban fontos az is, hogy legyenek olyan „nyitott” kérdések, ahol a betegek kifejtik problémáikat, maguk jelölhetik meg a számukra lényeges területeket, s nem a kutatók által előre meghatározott koncepció szerint megfogalmazott kérdésekre adhatnak csupán választ.

Az életminőség mérésének gyakorlati kérdései

A válaszadást befolyásoló tényezők

A mérés eredményét számos olyan tényező is befolyásolhatja, melyek nem a kérdőív sajátosságaiából, hanem a vizsgálat körülményeiből, a vizsgálat során eltelt időtől, és ezen idő alatt bekövetkező, külső tényezőknek tulajdonítható változásokból fakad.

Minden vizsgálatban fontos, utánkövetés esetén pedig elengedhetetlen a beteg jó kooperációja. Az adatgyűjtést elősegítő technikákat, illetve a leggyakoribb problémaforrásokat részletesen elemzi *Jalowiec* összefoglaló cikkében (20).

Ide sorolható az ún. „véleményváltozás” (*response shift*) jelensége is. Ez esetben ugyanazt az objektív állapotot az idők során ugyanaz a személy is máshogy minősíti (34). Ez az attitűdváltás iránti érzékenység kifejezetten előnyös olyan beavatkozások értékelésekor, melyek elsősorban a betegek önszolgáltató képességének, megküzdési stratégiáinak javítására, elősegítésére irányul.

Nem mindegy az sem, hogy a kezelés, illetve betegség mely stádiumában kérdezzük meg a beteget. Egy, a várható élettartamot lényegesen nem befolyásoló krónikus állapot/betegség diagnosztizálásakor az egyén sokkal kilátástalanabbnak ítélni meg a helyzetét, mint egy-két év múlva, amikor alkalmazkodott az új helyzethez, más esetekben ennek fordítottja fordulhat elő.

Az adatfelvétel módja: önkitöltés vagy interjú?

Az önkitöltős kérdőívek alkalmazása számos előnnyel járhat. A vizsgáló részéről viszonylag kevés ráfordítást igényel, a vizsgált minta esetszáma nincs korlátozva, az adatfelvétel akár postán vagy interneten keresztül is lebonyolítható. A vizsgált személy nyugodt, akár otthoni körülmények között töltheti ki. Hátránya, hogy összetettebb kérdések eltérően értelmezhetőek, több hiányzó válasz esetén az egész kérdőív nehezen értékelhető. Ha a kérdőíveket otthon töltik ki, számítanunk kell arra is, hogy a családtagok beleszólhatnak, saját véleményük befolyásolhatja a választ. A kérdezőbiztos által felvett kérdőívek a fenti hátrányokat kiküszöbölik, a legjelentősebb torzító tényező a „megfelelni akarás” lehet, a megkérdezett igyekszik az „elvárt” választ adni.

Egyes speciális betegcsoportokban, pl. kisgyermekek, geriátriai betegek, mentális betegségben szenvedők, magatehetetlen, súlyos betegek általános állapotuk miatt nem képesek önállóan nyilatkozni életminőségükről, ilyen esetekben az életminőség vizsgálata külső személy (általában családtag vagy gondozó) bevonásával történik. Általában jellemző, hogy a családtag és az ápolószemélyzet súlyosabbnak ítélik a betegség/állapot/kezelés következményeit, mint maga a beteg, míg az orvosok hajlamosak inkább alulbecsülni azokat (2, 37).

Az életminőség mérése a mindennapi klinikai gyakorlatban

Míg a klinikai vizsgálatokban egyre inkább rutinszerűen monitorozzák az életminőséget, a mindennapi klinikai gyakorlatban még nem terjedt el az életminőség mérése, bár egyre nagyobb az igény erre. Alapvetően különbözik a két alkalmazási területen az elvárt információ: a klinikai vizsgálatok során a vizsgálati csoportok átlagértékeire, ezek viszonyára, a csoportok értékeiben bekövetkező esetleges változásra vagyunk kíváncsiak. Ezzel szemben a klinikai gyakorlatban egy adott beteget akarunk jellemezni, általában a „súlyosnak” ítélt problémáknak külön figyelmet szentelve, vagy bizonyos beavatkozások hatását szeretnénk mérni az adott beteg életében.

Higginson és Carr nyolc pontban foglalja össze az életminőség kérdőívek használatának lehetséges előnyeit a betegellátásban (17):

1. A beteg számára fontos problémák felismerése, ezen belül prioritások meghatározása.
2. Kommunikáció elősegítése: hatékonyabbá teheti a beteg, illetve családja és az ellátásukban részt vevő szakemberek közötti kommunikációt.
3. Rejtett problémák feltárása (pl. a tartósan rossz hangulat gyakran depressziót jelez).
4. Elősegítheti a beteg részvételével történő döntéshozatalt (a beteg számára fontos szempontok figyelmen kívül hagyása nagymértékben rontja a compliance-t).
5. Állapotváltozások monitorozása (egykes beavatkozások hatásának szubjektív megítélése nem áll mindig párhuzamban a fizikális vagy laboratóriumi változásokkal).
6. Szakmai továbbképzés (általában kevés a pontos ismeret az életminőség vizsgálatával kapcsolatban, a képzés segítheti a jó minőségű vizsgálatok szaporodását, és a kutatási adatok klinikai hasznosítását).

7. Minőségbiztosítás: adott beavatkozásról, ellátási formáról a beteg nézőpontját, tapasztalatait tükröző visszajelzés, és ezek alapján a szükséges változtatások megvalósítása.

8. Szakmai irányelvek fejlesztése: egyes szerzők tapasztalata szerint éppen a változástól, változtatás szükségességétől való félelem miatt nem szívesen tesznek fel bizonyos (az életminőség és ellátási minőség témakörét is érintő) kérdéseket.

Az életminőség-kérdőívek rutinszerű alkalmazását nehezíti, hogy az elérhető kérdőívek többségét kutatási célokra dolgozták ki, ahol azok idő- és költségigénye csak korlátozott jelentőségű. A mindennapos gyakorlatban azonban fontos, hogy egy kérdőív egyszerűen, gyorsan kitölthető, könnyen értékelhető legyen, és az ellátás során hasznosítható adatokat adjon. Hosszabb távú utánpótlásra is alkalmasnak kell lennie, és lényeges, hogy tág határok között lehessen használni (vagyis azoknál is mérje a változásokat, akik kifejezetten jó, vagy akik kifejezetten rossz állapotban vannak, ne legyen ún. padló-plafon jelenség). Tekintettel arra, hogy itt egy adott beteg jellemzőit klinikai szempontból értékeljük, különösen nagy teret kaphatnak az úgynevezett „individualizált” kérdések, ahol a betegek szabadon válaszolhatnak, és nem előre megadott válaszlehetőségek közül kell választaniuk.

Hogyan válasszuk ki a számunkra legalkalmasabb eszközt?

Döntési helyzetben levő kutatóknak mindenképpen javasoljuk Guyatt és mtsai összefoglaló cikkének elolvasását (13). A kiválasztott kérdőívvel kapcsolatban a legalapvetőbb kérdések:

- Mennyire megalapozott elméletileg a kérdőív?
- Milyen adatok vannak a teljes kérdőív, illetve az esetleges alskálák validitásáról, szenzitivitásáról?
- A mért paraméterek mennyire alkalmasak kérdésünk megválaszolására: érzékenyen mérik-e változásokat pl. terápiás beavatkozás esetén?
- Van-e a nemzetközi szabályoknak megfelelő magyar fordítás? Erről legmegbízhatóbban a kérdőív kidolgozója tud nyilatkozni, akinek hozzájárulását minden esetben lényeges kikérni.

Összességében, klinikai vizsgálatokban javasolható egy általános és egy betegség-specifikus kérdőív kombinált alkalmazása (vagy ha adott témában elérhető, megfelelő moduláris kérdőívet is választhatunk). Emellett lehetőleg kérjük a globális egészségi állapot önbecslését, így nagy valószínűséggel az életminőségre vonatkozó legfontosabb kérdésekre kielégítő választ kapunk. Magyarul is hozzáférhető kérdőívek vonatkozásában a szerzők készséggel állnak az érdeklődők rendelkezésére.

A tanulmány megírását a NKFP 1/002/2001, az OTKA TS040889/2002 az ETT 240/2000 (NM) és az OTKA T038409 (N. M., M. I.) pályázatok támogatták. M. I. az Oktatási Minisztérium Békésy György ösztöndíjasa. Az Életminőség Fórum támogatója a Janssen-Cilag/Division of Johnson-Johnson Kft. volt. Az Életminőség Kutató Központ támogatója a Sanofi-Synthelabo Rt.

IRODALOM: 1. Anderson, R. T., Aaronson, N. K., Wilkin, D.: Critical review of the international assessments of health-related quality of life. *Qual. Life Res.*, 1993, 2, 369-395. – 2. Addington-Hall, J., Kalra, L.: Who should measure quality of life? *BMJ*, 2001, 322, 1417-1420. – 3. Bergner, M.: Development, testing and use of the Sickness Impact Profile. In *Quality of Life: assessment and application*. Szerk.: Walker, S. R., Rosser, R. M., MTP Press, Lancaster, 1987, 79-94. old. – 4. Bowling, A.: Measuring disease. A review of quality of life measurement scales. Milton Keynes: Open University, 1995. – 5. Cagney, K. A., Wu, A. W., Fink, N. E. és mtsai: Formal literature review of quality-of-life instruments used in end-stage renal disease. *Am. J. Kidney Dis.*, 2000, 36, 327-336. – 6. Czibalmos Á., Nagy Zs., Varga Z. és mtsai: Páciens megelégedettségi vizsgálat az SF-36 kérdőívvel, a magyarországi normálértékek meghatározása. *Népegészségügy*, 1999, 1, 4-19. – 7. Devins, G. M., Dion, R., Pelletier, L. G. és mtsai: Structure of lifestyle disruptions in chronic disease: a confirmatory factor analysis of the Illness Intrusiveness Ratings Scale. *Med. Care.*, 2001, 39, 1097-1104. – 8. Euro-QoL Group: EuroQoL (EQ-5D) User Guide. Rotterdam: Rotterdam Centre for Health Policy and Law, Erasmus University, Rotterdam, 1996. – 9. Feeny, D. H., Torrance, G. W., Labelle, R.: Integrating economic evaluations and quality of life assessments. In: Spilker B (ed): *Quality of Life and Pharmacoeconomics in Clinical Trials*. Second ed. Lippincott-Raven, Philadelphia, 1996, 85-95. old. – 10. Gill, M., Feinstein, A.: A critical appraisal of the quality of quality-of-life measurements. *JAMA*, 1994, 272, 619-626. – 11. Guillemin, F., Bombardier, C., Beaton, D.: Cross-cultural adaptation of health related quality of life measures: literature review and proposed guidelines. *J. Clin. Epidemiol.*, 1993, 46, 1417-1432. – 12. Guyatt, G. H., Feeny, D. H., Patrick, D. L.: Measuring health-related quality of life. *Annals of Internal Medicine.*, 1993, 118, 622-629. – 13. Guyatt, G. H., Naylor, D., Juniper, E. és mtsai: Users' Guides to the medical literature. XII: How to use articles about health related quality of life. *JAMA*, 1997, 277, 1232-1237. – 14. Guyatt, G. H., Jaeschke, R., Feeny, D. H. és mtsai: Measurement in clinical trials: choosing the right approach. In *Quality of Life and Pharmacoeconomics in Clinical Trials*. Szerk.: Spilker, B. Second ed. Lippincott-Raven, Philadelphia, 1996, 41-55. old. – 15. Hays, R. D., Kallich, J. D., Mapes, D. L. és mtsai: Development of the Kidney Disease Quality of Life (KDQOL) instrument. *Qual. Life Res.*, 1994, 3, 329-338. – 16. Hays, R. D., Anderson, R. T., Revicki, D.: Assessing reliability and validity of measurement in clinical trials. In *Quality of Life Assessment in Clinical Trials: Methods and Practice*. Szerk.: Staquet, M. J., Hays, R. D., Fayers, P. M. Oxford University Press, Oxford, 1998. – 17. Higginson, I. J., Carr, A. J.: Using quality of life measures in the clinical setting. *BMJ*, 2001, 322, 1297-1300. – 18. Hunt, S. M., McEwan, J., McKenna, S. P.: Measuring health status. Beckenham, Croom Helm, 1986. – 19. Idler, E. L., Benyamini, Y.: Self-rated health and mortality: A review of twenty-seven community studies. *J. Health Soc. Behav.*, 1997, 38, 21-37. – 20. Jalowiec, A.: Multidimensional assessment of quality of life in clinical studies. *Progress in Cardiovascular Nursing.*, 1992, 7, 7-12. – 21. Kaló Z.: Mit jelent, és miért fontos az életminőség mérése az egészségügyi technológiák értékelésében? *Mentálhigiéné és Pszichoszomatika*, 2000, 2, 55-58. – 22. Kaplan, R. M., Anderson, J. P.: The general health policy model: An integrated approach. In *Quality of Life and Pharmacoeconomics in Clinical Trials*. Szerk.: Spilker, B. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1996, 309-322. old. – 23. Kimmel, P. L., Peterson, R. A., Weihs, K. L. és mtsai: Psychosocial factors, behavioral compliance and sur-

vival in urban hemodialysis patients. *Kidney International*, 1998, 54, 245-254. – 24. Kullmann L., Harangozó J.: Az Egészségügyi Világszervezet életminőség vizsgáló módszerének hazai adaptációja. *Orv. Hetil.*, 1999, 140, 1947-1952. – 25. Lovas, K., Kaló, Z., McKenna, S. és mtsai: Establishing a standard for patient-completed instrument adaptations in Eastern Europe: Experience with the Nottingham Health Profile in Hungary (Health Policy, in press). – 26. Maddox, G. L., Douglass, E. B.: Self-Assessment of Health: A longitudinal study of elderly subjects. *J. Health Soc. Behav.*, 1973, 14, 87-93. – 27. McDowell, I., Newell, C.: *Measuring Health*. Oxford University Press, New York, 1987. – 28. Molnar, M. Zs., Novak, M., Ambrus, Cs. és mtsai: Subjective sleep complaints and quality of life in patients on maintenance haemodialysis using the Kidney Disease Quality of Life Questionnaire. *J. Sleep Res.*, 2002, 11 (Suppl 1), 156. – 29. Nord, E., Arnesen, T., Menzel, P. és mtsai: Towards a more restricted use of the term „Quality of Life”. *QoL Newsletter*, 2001, 26, 3-4. – 30. Novak, M., Molnar, J., Rethelyi, G. és mtsai: Reported Sleep Problems and Illness Intrusiveness in Patients on maintenance Hemodialysis. *J. American Society of Nephrology.*, 2000, 10, A160. – 31. Novak, M., Csepányi, G., Vamos, E., és mtsai: Quality of life and mood disorders in patients on hemodialysis. *Nephrology, Dialysis and Transplantation*, 2001, 16, A164. – 32. Revicki, D. A., Osoba, D., Fairclough, D. és mtsai: Recommendations on health-related quality of life research to support labeling and promotional claims in the United States. *Qual Life Res.*, 2000, 9, 887-900. – 33. Schipper, H., Clinch, J. J., Olweny, C. L. M.: Quality of Life studies: Definitions and conceptual issues. In *Quality of Life and Pharmacoeconomics in Clinical Trials*. Szerk.: Spilker, B. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1996, 11-23. old. – 34. Schwartz, C. E., Sprangers, M. A. G.: Methodological approaches for assessing response shift in longitudinal health-related quality-of-life research. *Social Science & Medicine*, 1999, 48, 1531-1548. – 35. Singer, P. A., Tasch, E. S., Stocking C. és mtsai: Sex or survival: trade-offs between quality and quantity of life. *J. Clin. Oncol.*, 1994, 9, 328-334. – 36. Spilker, B. (Szerk.): *Quality of Life and Pharmacoeconomics in Clinical Trials*. Second ed. Lippincott-Raven, Philadelphia, 1996. – 37. Sprangers, M. A., Aaronson, N. K.: The role of health care providers and significant others in evaluating the quality of life of patients with chronic disease: a review. *J. Clin. Epidemiol.*, 1992, 45, 743-760. – 38. Szende Á.: *Életminőség. OLEF 2000 Kutatási jelentése*, Budapest, 2002. (kézirat) – 39. Testam, M. A., Simonson, D. C.: Assessment of quality-of-life outcomes. *N. Engl. J. Med.*, 1996, 334, 835-840. – 40. Torrance, G. W.: Designing and conducting cost-utility analyses. In *Quality of Life and Pharmacoeconomics in Clinical Trials*. Szerk.: Spilker, B. Second ed. Lippincott-Raven, Philadelphia, 1996, 1105-1112. old. – 41. Ware, J. E., Sherbourne, C. D.: The MOS 36-item Short Form Health Survey (SF-36): I: Conceptual framework and item selection. *Med., Care*, 1992, 30, 473-483. – 42. WHOQOL Group: The development of the WHO quality of life assessment instruments (the WHOQOL). In *Quality of life assessment: international perspectives*. Szerk.: Orley, J., Kuyken, W., Springer-Verlag, Berlin, 1994, 41-57. old. – 43. Williams A.: *Életminőség-mérés: miért és hogyan?* *Egészségügyi Gazdasági Szemle*, 2000, 38, 239-248. – 44. Wilson, I. B., Cleary, P. D.: Linking clinical variables with health-related quality of life. A conceptual model of patient outcomes. *JAMA*, 1995, 273, 59-65.

(Novák Márta dr., Budapest, Nagyvárad tér 4. 1089
e-mail: novmar@net.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
oldalunkat.

Guillain–Barré-szindróma kialakulása Hodgkin-kór miatt kezelt betegben

Apjok Enikő dr., Marosi Anikó dr. és Magyarosy Edina dr.

Fővárosi Önkormányzat Heim Pál Gyermekkórház, Hematológiai Osztály, Budapest
(osztályvezető főorvos: Magyarosy Edina dr.)

Bevezetés: A szerzők egy 14 éves, Hodgkin-kór miatt kezelt beteg esetét ismertetik, akinél a kemoterápia alatt hirtelen izomgyengeség és -fájdalom, izomhypotonia, areflexia lépett fel. A liquor vizsgálata fehérje-sejt disszociációt mutatott, ami a klinikai tünetekkel együtt Guillain–Barré-szindrómára utalt. Nagy adag szteroid hatására a beteg tünetmentessé vált. **Megbeszélés:** Rosszindulatú daganatos betegségekben szenvedőknél különböző paraneoplasziás neuropathiák fordulhatnak elő, Hodgkin-kóros betegeknel Guillain–Barré-szindróma is kialakulhat. **Következtetés:** Progrediáló neurológiai tünetek esetén gondolni kell a háttérben levő daganatos betegségre, ugyanakkor a kemoterápiás kezelés alatt álló betegnél a daganat aktivitását jelzi.

Kulcsszavak: Guillain–Barré-szindróma, Hodgkin-kór

Guillain-Barré syndrome in a patient treated with Hodgkin's disease. *Introduction:* A 14-year-old boy treated with Hodgkin's disease developed muscular weakness and pain, hypotonia, abolished deep tendon reflexes. Examination of the cerebrospinal fluid showed albuminocytologic dissociation, the characteristic finding of Guillain-Barré syndrome. After high dose steroid treatment complete recovery occurred. *Discussion:* Paraneoplastic neuropathies may develop in patients with cancer, Guillain-Barré syndrome occurs in patients with active Hodgkin's disease. *Conclusions:* Progressive neurological signs may indicate the presence of a malignancy, or in case of chemotherapy shows the activity of the tumour.

Key words: Guillain-Barré syndrome, Hodgkin's disease

A Hodgkin-kór a nyirokrendszer rosszindulatú daganatos megbetegedése, melyben a normális lymphoid szövet helyét kóros sejtszaporulat foglalja el. 1997-ben a WHO új szövettani felosztást javasolt (1. táblázat). A betegség bármely életkorban előfordulhat, halmozottan a 20–30 és az 50–60 éves korosztályban. Magyarországi incidenciája 2–3/100 000 lakos évente, férfiakban a betegség csaknem kétszer gyakoribb.

1. táblázat: A Hodgkin-kór szövettani altípusai

1. Nodularis lymphocytá-túlsúlyos
2. Klasszikus – lymphocytagazdag
nodularis sclerosis
kevert sejtes
lymphocytaszegény
nem osztályozható

Sok külföldi tanulmány foglalkozik a paraneoplasziás neuropathiákkal, köztük a Guillain–Barré-szindróma előfordulásával Hodgkin-kóros betegeknel. A rendelkezésünkre álló irodalomban ezzel kapcsolatos hazai közleményt nem találtunk. Esetismertetésünkkel felhívjuk a figyelmet a két súlyos betegség társulásának előfordulására.

Rövidítések: CMV = cytomegalovírus; COPP = cyclophosphamid, oncovin, procarbazin, prednisolon; CT = komputertomográfia; EBV = Epstein–Barr-vírus; HIV = humán immundeficiencia vírus; MR = mágneses rezonancia; OEPA = oncovin, etoposid, prednisolon, adriamycin; VCS = vena cava superior

Esetismertetés

A 14 éves fiú két hete tartó jobb oldali vállfájdalom és egy hete a jobb supraclavicularis árokban észlelt duzzanat miatt fordult orvoshoz. Anamnézisében gyakori felső légúti fertőzések szerepelnek. Bőrviszketése, láza nem volt, nem fogyott. Anyai ágon a családban előfordult rosszindulatú betegség.

A háziorvos által végeztetett mellkas-röntgenvizsgálattal a jobb hilust szélesebbnek látták, a felső pólusban kb. 4 cm-es, a hílussal összefüggő, homogén terimét találtak. Ez után küldték a beteget további vizsgálatra osztályunkra. Felvételtkor a jó általános állapotú, sportos alkatú, láztalan serdülőnél a jobb supraclavicularis árokban diónyi nyirokcsomót tapintottunk, más régióban kóros nyirokcsomója, hepatovagy splenomegáliája nem volt. Laboratóriumi vizsgálattal mérsékelt gyorsult süllýedést (We: 40 mm/h), vérvképben eosinophiliát (12%) észleltünk. A mellkasi CT-vizsgálat az elülső mediastinumban retrosternalisan és a thymus jobb lebenyének régiójára kiterjedően egy kb. 13 × 5 × 9 cm nagyságú, inhomogén szerkezetű terimét írt le. A VCS és a trachea között kb. 2 cm-es, jobb oldalon supraclavicularisan kb. 2 × 3 cm-es nyirokcsomót láttak. Más régióban és szervben kóros eltérés nem volt. A supraclavicularis nyirokcsomó biopsziája Hodgkin-kórt, annak lymphocytadús formáját igazolta. A klinikai kép és a képkalkító vizsgálatok eredménye alapján betegségét II/A stádiumba soroltuk.

A kemoterápiát a DAL-HD-90 protokoll szerint kapta. A második OEPA ciklus után 3 héttel lábszár- és combfájdalom, izomgyengeség, járási nehezítettség miatt vettük fel osztályunkra. Panaszaí rövid idő alatt fokozódtak, kéz-, váll-,

hát- és nyakfájdalom is jelentkezett. A neurológiai vizsgálat kezdetben alsó végtagi paresist, areflexiát, majd a szteroid adásának elkezdése után pár nappal felső végtagi paresist, distalis irányba fokozódó négyvégtagi hypaesthesiaét jelzett. A hasbőreflex csak a felső harmadban volt kiváltható. A felvételkor elvégzett lumbalpunkció és liquorvizsgálat a jellegzetes fehérje-sejt disszociációt mutatta (Pándy: +++, fehérvérsajt: 0, fehérje: 3,24 g/l). A liquor IgG-szintje 23,4 mg/dl volt, a thoracolumbalis gerinc MR-vizsgálatával eltérést nem találtunk. A neurológiai tünetek és a liquorvizsgálat eredménye alapján Guillain-Barré-szindrómát diagnosztizáltunk.

A kezelést nagy adag szteroiddal kezdtük (20 mg/tskg/die Solu-medrol), amit gyors ütemben csökkentettünk, majd 3 hét alatt fokozatosan elhagytunk. A tünetek még néhány napig progressziót mutattak, majd fokozatos javulás kezdődött. Bulbaris tünetek nem alakultak ki, a beteg lassan panaszmentessé vált. Ezt követően a DAL-HD-90 protokoll által előírt sugárkezelést megkapta, ennek során a supraclavicularis terület 25 Gy, a mediastinum 30 Gy összdózisú fotonbesugárzását végezték el. A kontroll mellkas-CT-vizsgálat a tumor regresszióját mutatta, ekkor kb. 3 × 2,5 cm, inhomogén szerkezetű volt. Praetrachealisan néhány 1 cm-nél kisebb nyirokcsomó volt látható. A mellkasi inhomogén tumorreziduum miatt két további kemoterápiás ciklust (COPP) kapott, szövődeményt nem észleltünk.

A kezelés befejezése óta 20 hónap telt el, a fiú tünet- és panaszmentes. A kontroll mellkas-CT-vizsgálat kóros eltérést nem mutat.

Megbeszélés

Paraneoplasziás neuropathiák egyes vizsgálatok szerint 1% (7), más tanulmányok szerint 4–5%-os gyakorisággal (4) fordulnak elő malignus betegségekben. A neurológiai tünetek megjelenhetnek a rosszindulatú betegség során, vagy annak manifesztációja előtt. Feltehetően, hogy a paraneoplasziás neurológiai szindrómákat olyan, az idegrendszert is támadó ellenanyagok váltják ki, melyek termelését a tumorantigén indukálja. Például Hodgkin-kóros betegnél a cerebellaris degeneratio kiváltásában az „anti-Tr”-nek nevezett Purkinje-sejt ellenes ellenanyagok van szerepe (2, 6).

Hodgkin-kórban a leggyakoribb neurológiai tünettípust a szubakut corticalis cerebellaris degeneratio, az irodalomban eddig több mint 50 ilyen esetet közöltek. A tumor sikeres gyógyulása ellenére a betegek nagy többségének idegrendszeri tünetei maradnak. Ritkábban fordulnak elő Hodgkin-kórban a sensorimotoros neuropathia, szubakut sensoros neuropathia, szubakut motoros neuropathia, limbicus encephalopathia, szubakut myelopathia, polymyositis, krónikus demyelinisációs polyneuropathia vagy autonóm neuropathiák.

Guillain-Barré-szindrómában a tünetek kiváltásában antigangliozid ellenanyagoknak van szerepe, melyek a motoros és érzőidegek gyulladást és demyelinisációját okozzák (3, 8). Gyakran alakul ki különböző fertőzések (EBV, CMV, HIV, *Campylobacter jejuni enteritis*, *Mycoplasma pneumoniae*) után, ritkábban leírták vakcináció, autoimmun, malignus betegségek, csontvelő-transzplantáció, trauma stb. kapcsán is. Tünetei a többnyire szimmetrikus, distalis túlsúlyú petyhüdt paresis, a/hyporeflexia, heves gyöki fájdalom. A tüne-

tek órák vagy napok alatt progrediálhatnak, a gerincvelői gyöki tünetekhez az alsó motoros agyidegek bénulása is társulhat. Súlyos esetben a rekeszizom beidegzésének érintettsége légzési elégtelenséget okozhat. Atípusos megjelenésű Guillain-Barré-szindrómáról is beszámoltak, ahol a paresis és hyporeflexia mellett a fejfájás, hányás, irritabilitás, meningealis jelek domináltak, központi idegrendszeri gyulladásra terelve a gyanút, kiegészítve a diagnózis megállapítását és a megfelelő kezelést (1). A diagnózist megerősítheti az elektrofiziológiai vizsgálatok eredménye.

A differenciáldiagnózisban szóba jön a polyneuropathia, melyet citosztatikus kezelés során főleg a vincristin (oncovin) okozhat. Gerincvelői tumorok hasonló liquorleletet adhatnak, fehérje-sejt disszociációt okozhatnak. A gerincvelő MR-vizsgálata esetünkben ezt kizárta.

A kezelés alapja az immunmoduláció, melyet szteroiddal vagy intravénás immunglobulin készítménnyel lehet elérni. Elhúzódó vagy súlyos esetben plazmaferézis szükséges. Az említett kezelési módok hatására általában teljes a gyógyulás, gyermekkorban jobbak az eredmények. Előfordul, hogy az alapbetegség, a Hodgkin-kór sikeres gyógyulása után is megmaradnak a paraneoplasziás neuropathia tünetei, ez rossz prognózist jelez (5).

Következtetések

Esetünkben a serdülő fiúnál az alapbetegség aktív szakaszában alakult ki a Guillain-Barré-szindróma. Nagy adag szteroid hatására a neurológiai tünetek regrediáltak, majd a citosztatikus kezelés folytatásával tumormentességet értünk el. Közleményünkkel felhívjuk a figyelmet a két súlyos kórkép társulására és a paraneoplasziás neuropathiákra. Addig egészséges egyénnél fellépő idegrendszeri tünetek esetén malignus betegségre is gondolni kell, a háttérben lymphomát, carcinomát kell keresni. Ugyanakkor ha az idegrendszeri tünetek egy ismert, kezelt tumor betegnél jelentkeznek, az a daganatos betegség aktivitását jelezheti.

IRODALOM: 1. Bradshaw, D. J., Jones, H. R.: Pseudomeningocephalic presentation of paediatric Guillain-Barré syndrome. *J. Child Neurol.*, 2001, 16, 505-508. – 2. Graus, F., Dalmau, J., Valldeoriola, F. és msai: Immunological characterization of a neuronal antibody (anti-Tr) associated with paraneoplastic cerebellar degeneration and -Hodgkin's disease. *J. Neuroimmunol.*, 1997, 74, 55-61. – 3. Hughes, R. A., Hadden, R. D., Gregson, N. A. és msai: Pathogenesis of Guillain-Barré syndrome. *J. Neuroimmunol.*, 1999, 100, 74-97. – 4. Mallecourt, C., Delattre, J. Y.: Neuropathies paraneoplasiques. *La Presse medicale.*, 2000, 29, 447-452. – 5. Maslovsky, I., Volchek, L., Blumental, R. és msai: Persistent paraneoplastic neurologic syndrome after successful therapy of Hodgkin's disease. *Eur. J. Haematol.*, 2001, 66, 63-65. – 6. Peltola, J., Hietaharju, A., Rantala, I. és msai: A reversible neuronal antibody (anti-Tr) associated paraneoplastic cerebellar degeneration in Hodgkin's disease. *Acta Neurol. Scand.*, 1998, 98, 360-363. – 7. Possner, J. B.: Neurologic complications of systemic cancer. *Dis. Mon.*, 1978, 25, 1-60. – 8. Sabogal, C. E.: Index of suspicion: Guillain-Barré syndrome. *Pediatr. Rev.*, 1997, 18, 357-359.

(Apjok Enikő dr., Budapest, Üllői út 86. 1089)

Alkoholológia

Összefüggés a kemény- és nagyivás, valamint az össz- és cardiovascularis halálozás között Novoszibirszkben: egy követéses csoportvizsgálat. Malyutina, S. és mtsai (Prof Michael Marmot) Department of Epidemiology and Public Health, University College London, 1-19 Torrington Place, London WC1E 6BT, Anglia); Lancet, 2002, 360, 1448-54.

Miként nagyszámú irodalmi adat szól a mérsékelt alkoholfogyasztás koszorúér- és összhálózást csökkentő hatása mellett, épp úgy evidenciaként fogalmazódik meg a kemény és nagyivás azzal ellentétes hatása – még ha a nagyivás tekintetében viszonylag kevés megfigyelés is történt. Ez utóbbi kérdéskör behatóbb vizsgálatát Oroszországban népegészségügyi megfontolásokból külön indokolja a nagyivás („nagyivászat”), mint ivási minta általános elterjedtségének tudata, azonkívül *Shkolnikov és mtsainak* az a felvetése, hogy a halálozási ráta 1985 és 1994 közötti feltűnő fluktuációjáért nagyrészt az alkoholfogyasztásban beállt változások a felelősek. Elképzelésük szerint ugyanis a halálozás megnövekedett kockázatát ez időszakban nem csak a balesetek, az erőszakos megnyilvánulások és az alkohollal kapcsolatos egyéb közvetlen okok, de az alkohol következtében cardiovascularis megbetegedések gyakoriságának megugrása is képezte.

Prospektív csoportvizsgálatuk elsődleges céljával ezek után a nagyivásnak („nagyivászat”-nak) a cardiovascularis halálózásra gyakorolt hatásának vizsgálatát tűzték ki. Helyszínül Oroszország 3. legnagyobb városát, Nyugat-Szibéria ipari központját, Novoszibirszket választották, amely számos tekintetben – halálozási mutatóiban, szociális és gazdasági jellemzőiben, etnikai összetételében, életstílusában, ivási szokásaiban – Oroszország egészére „tipikus”. Vizsgálatukat a WHO MONICA (monitoring trends and determinants in cardiovascular disease) kutatási tervbe illesztették. Az 1984–1995 között négy szakaszban megvalósult adatfelvétel során a vé-

letlenszerű kiválasztással mintába került 25–64 év közötti 6502 férfi alkoholbevitelének és ivási mintájának számbavételezésére kérdőív szolgált, „(alkalmi) nagyivászat”-ként az esetenként 160 g (500 ml vodka) vagy azt meghaladó mennyiségű tiszta szesz-fogyasztást definiálták, a vizsgáltak átlagos követési ideje 9,5 év volt.

A módszer részleteinek mellőzésével, számos részeredményre nem kitérve, a főbb vizsgálati eredmények: az alapadatok felvételekor a vizsgáltak csupán 8%-a „vallott” hetenként 3–7-szeri alkoholfogyasztásról, ám ami az alkalmankénti alkoholbevitelt illeti, az átlagot 91 g jelentette. Absztinensnek mondta magát a vizsgáltak 12%-a. Az alkoholfogyasztók 33%-a nyilatkozott úgy, hogy esetenkénti alkoholbevitelük nem éri el a 80 g tiszta szeszt. A fogyasztók 55%-a (n = 3486) 80 g (250 ml vodka) vagy a fölötti – ezen belül 14%-a (n = 905) 120–159 g közötti, 16%-a (n = 1005) pedig 160 g vagy a fölötti esetenkénti alkoholfogyasztást „ismert el”. A követés időszakában 836 fő halálozott el. Közülük 395 cardiovascularis megbetegedés, 102 pedig külső ok következtében. A bevitt alkoholmennyiség és a korszpecifikus halálozás közti összefüggést „többé-kevésbé”, az alkoholfogyasztás gyakorisága és a korszpecifikus halálozás közti összefüggést „megközelítőleg” U-alakúnak találták (noha a nem ivók relatív kockázata $\frac{1}{3}$ -dal csökkent is azok után, hogy közülük kiszűrték a korábban nagyivókat). Legfontosabb eredményeiként könyvelhető el, hogy 1. a „nagyivás” (hetente 3-nál kevesebbszer bevitt 120 g fölötti tiszta szesz mennyiség) csupán a külső okokra visszavezethető halálozás kockázatát emeli (a cardiovascularis halálozás kockázatát nem), 2. csak a „kemény ivás” – mely felmérésükben a gyakran és sokat ivó férfiak mindössze „kicsiny csoportjában”, az alkoholfogyasztók 5%-ában (n = 264) volt tetten érhető – tekintetében találtak egyértelműen emelkedettnek mind az össz-, mind a cardiovascularis (azon belül pedig a szívkoszorúér) halálozás kockázatát.

Megbeszélésükben kiemelik, hogy az orosz ivási mintát sokkal inkább az (alkalmi) nagyivás, semmint a rend-

szeres ivás (ivászat) jellemzi. E megállapítás érvényes a követéses vizsgálatuk időtartamára nézve akkor is, ha (először) valószínűsíthető, hogy a kemény ivók (rendszeres nagyivók) száma nagyobb, mint az a felmérésükből kiderül, (másodsor) a „kemény ivók” számaránya az 1985/86–1988/89-es években mért 3,9%-ról 1994/95-re 8,4%-ra nőtt Novoszibirszkben. E körülmény az alkohollal kapcsolatos cardiovascularis halálózást legfeljebb 7%-ról 16%-ra emelhet. Valószínűtlennek tartják, hogy az alkohol(fogyasztás)ban rejlene az oroszországi mortalitás trendjének és fluktuációjának alapvető magyarázata. Egyrészt, mert a rendszeres nagyivás (kemény ivás) Oroszországban nem elterjedt, másrészt, mert az elhanyagolható mennyiséget ivó orosz nők körében a halálozás trendje a férfiakéhoz közeledek. Az oroszországi halálózási krízis leginkább azon szociális és gazdasági változások lecsapódása, amelyek a társadalmi átalakulással hozhatók összefüggésbe, az alkohol(fogyasztás) pedig csupán egyike azon számos tényezőnek, amely Oroszország lakosságának egészségét ez átalakulás időszakában károsan befolyásolja.

[Ref.: A közlemény – az alkoholológia nemzetközi (külön szovjetúnió-, utóbb oroszországbeli) fő vonulata megállapításainak tükrében – szinte provokálja a kommentárt. Egyrészt, mert gyökeresen más képet tár elénk az oroszországi alkoholl helyzetről, mint amit korábban a szovjetúnióbeliről Igor Besztusev-Lada legendás, a XX. század pestise c. közleményéből (túl azon, megannyi más forrásból, közte: napilapok cikkeiből) megismertünk, ill. magáról az uralkodó ivási mintáról (amelyet néhai Wald professzor, varsói pszichiáter, „ruszkoid” ivási mintának nevezett – „mindegy, hogy mit, csak gyorsan ártson!” –, a térség egykori szocialista országaiban térhódítását pedig jávált kártékonynak minősített). Másodjára, az alkohol(izmus) mint társadalmi kockázati tényező sokkal összetettebb probléma annál, semmint hogy egy szelétét – a nagyivásnak a cardiovascularis halálózásra gyakorolt hatását – kiemelve és vizsgálva, abból messzemenő következtetéseket vonhassunk le. Harmadsorban, kissé egyoldalú látásmódot tükröz a Szerzők azon megállapítása, hogy a vizsgálatuk időszakában jelentkezett oroszországi halálózási krízis legin-

kább a politikai-gazdasági reformok számlájára írható. „...Oroszország peresztrojka utáni addiktológiai helyzete nemcsak – és elsősorban nem – a piacgazdaságot célzó reformoknak a következménye. Most hozzák „gyümölcsüket” a szovjet totalitárius rendszerben gyökeret vert negatív társadalmi folyamatok is. Az utóbbiakat hőven taglalja a szöveggyűjtemény megnyitó cikk.” – írja az Addiktológiai tájkép – peresztrojka után c. tanulmánygyűjtemény (OAI, Alkohológiai Füzetek 31, Budapest, 1994) Bevezetésében a szerkesztő, Szoboljeva Ludmilla dr. Meglehet, e megállapítás nem csupán az addiktológiai helyzetre érvényes...)

Péter Árpád dr.

Diabetológia

Alkáliterápia használata súlyos diabeteses ketoacidosisban. Latif, K. A. és mtsai (Kitabchi, A., Div. of Endocrinol, Dept. of Med., The Univ. of Tennessee Health Sci. Center, Memphis, TN., USA): *Diabetes Care*, 2002, 25, 2113-2114.

Kitabchi és munkatársai működése a diabeteses ketoacidosis elhárításában évtizedek óta ismert. Ők korábban is úgy foglaltak állást, hogy az alkáliterápiát diabeteses ketoacidosisban nem látják feltétlen szükségesnek még < 7,0 pH-érték eseteiben sem. Egy 1986-os közleményükben 11 ketoacidosisos beteg sorsának elemzése során azt találták, hogy < 7,0 pH-értékű 5 betegük állapotának végső kimenetele nem különbözött azokétól, akik nem kaptak bikarbonátot (Morris, L. R., Murphy, M. B., Kitabchi, A. E.: *Ann. Intern. Med.*, 1986, 104, 836-840).

Vizsgálataikat nagyobb számú ketoacidosisos beteg tanulmányozására terjesztették ki. Intenzív egységükre másfél év alatt 41 beteget szállítottak be diabeteses ketoacidosisal. Közülük 5 betegnek volt pH-értéke 7 alatt. Ezek kezelési eredményeit hasonlították össze a másik 36 betegével, akik pH-értéke 7 felett volt.

A 2 csoport felvételi vércukorszintje és egyéb biokémiai paramétereit szignifikánsan nem különböztek egymástól. Valamennyi beteg azonos alacsony adagú inzulininfúziós terápiában részesült. Az 5 alacsony pH-jú beteg közül 4-nek alacsony kezdő dózisu (50 mmol) intravénás bikarbonátot is adtak, a többiek nem kaptak alkáliterápiát. Egy beteg a felvétel napján meghalt, neki pneumóniája, sepsise és több szerve lokalizálódó

elégtelessége volt, ő kapott bikarbonátot. A másik 4 beteg közül 3 hasonló adagban kapott alkálit, 1-nek nem adtak.

Az összehasonlításból az derült ki, hogy sem a ketoacidosis megszűntében, sem a kórházi benttartózkodás idejében nem volt különbség a bikarbonátot kapottak és nem kapottak között. A pH 7,0-nél magasabb ketoacidosisok között nem volt halálozás.

Úgy tűnik, hogy a ketoacidosisos betegek sorsát nem az alkálibevitel határozza meg döntően, hanem a betegek cardialis állapota, ezen belül is a bal kamra működése. Mindenesetre nagyobb számú beteg történetét randomizált klinikai vizsgálatokra van szükség annak eldöntésére, hogy súlyos ketoacidosisban az alkáliterápiának van-e létjogosultsága.

Iványi János dr.

Anti-CD3 monoklonális antitest alkalmazása újonnan dignosztizált 1-es típusú diabetes mellitusban. Herold, K. C. és mtsai. *N. Engl. J. Med.*, Anglia, 2002, 346, 1692-1698.

Az 1-es típusú diabetes mellitus krónikus autoimmun megbetegedés, amit a T-lymphocyták patogén szerepe okoz az inzulintermelő béta-sejtekben. Preklinikai vizsgálatok azt mutatták, hogy a folyamatos immunszuppressziós terápia átmenetileg lassítja az inzulin-termelés hanyatlását.

A cikk szerzői 1-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegpopuláción vizsgálták a humán anti-CD3 monoklonális antitest hatását az inzulinprodukcóra.

A vizsgálatban részt vevő diabeteses betegek száma 24 volt, akiket a szerzők random módon két csoportra osztottak. Az egyik csoport tagjai (12 fő) 14 napig monoklonális antitest terápiában részesültek, míg a kontrollcsoportot alkotó 12 beteg nem kapott antitestet. A vizsgálat egy évig tartott.

Egy év elteltével azt tapasztalták, hogy a monoklonális antitesttel kezelt csoportban a 12 beteg közül 9 esetben a béta-sejtek inzulintermelése javult, ezzel ellentétben a kontrollcsoportban javulást csak 2 esetben találtak. A kontrollcsoport betegeinél a C-peptid értéke átlagosan havonta 5,52 nmol/literrel csökkent, amíg a kezelt csoportnál 0,2 nmol/havi növekedést tapasztaltak.

A kezelt csoportban a glikozilált hemoglobin szintje és a szükséges inzulin dózisa is csökkent.

A klinikai eredmények összefüggésben vannak a kezelés után 30, ill.

90 nappal mért CD4⁺ és CD8⁺ T-sejtek számának arányával. Az anti-CD3 antitest hatását közvetlenül a patogénitáért felelős T-sejteken fejté ki.

Leggyakrabban előforduló mellékhatások közé tartozott a láz, a kiütés és a vérszegénység. Súlyosabb mellékhatás egyik betegnél sem jelentkezett.

A vizsgálat eredményei alapján elmondhatjuk, hogy az anti-CD3 monoklonális antitest alkalmazásával lassíthatjuk az inzulintermelés hanyatlását és a betegek többségénél az 1-es típusú diabetes mellitus fennállásának első évében javíthatjuk az anyagcsere-állapotot.

Virág Lenke dr.

Kávéfogyasztás és a 2-es típusú diabetes kockázata. van Dam, R. M. és Feskens, J. M. (Department of Chronic Diseases Epidemiology, National Institute for Public Health and the Environment, 3720 BA Bilthoven, Hollandia, e-mail: robvdam@bio.vu.nl): *Lancet*, 2002, 360, 1477-1478.

A kávé koffein és klorogénsav mellett jelentős mennyiségű magnéziumot és más nyomelemet tartalmaz. Az anyagcsere-vizsgálatok eredményei azt mutatták, hogy a koffein csökkenti az inzulinérzékenységet, bár koffeintolerancia alakulhat ki.

A fenol klorogénsav csökkenti a glukóz felszívódását és az oxidatív stresszt in vitro és gátolja a glukóz-6-foszfát hidrolízist, amely a máj glukózkibocsátásának csökkenéséhez vezethet. A magnéziumbevitel javíthatja az inzulinérzékenységet és -elválasztást, amely összefügghet a 2-es típusú cukorbetegség alacsonyabb kockázatával.

A szerzők nem találtak olyan vizsgálatot, mely elemezte volna a kávéfogyasztás és a diabetes kockázatának összefüggéseit, ezért Dotinchem és Maastricht lakosságregiszteréből random kiválasztott személyek alapadatait fizikális vizsgálatokkal és kérdőíves módszerrel rögzítették. Az átlagos követési idő 8–12 év volt. Végül 17 111, 30 és 60 év közötti személy adatait dolgozták fel, mindez 125 774 vizsgált személy évnék felett meg. Az adatok feldolgozása során a Cos-féle proporcionális rizikóelemzést alkalmazták.

A vizsgálatban résztvevők átlagosan 5,2 (SD 2,9) csésze kávé fogyasztottak naponta. A nagyobb mennyiségű fogyasztás összefüggött a férfi nemmel, az alacsonyabb iskolai végzettséggel, a nagyobb testtömegindexszel, dohányzással, alkoholfol-

gyasztással, a szabad időben végzett kisebb fizikai aktivitással és általában a kevésbé előnyös diétával a 125 774 megfigyelési év alatt 306, új 2-es típusú diabetes alakult ki. Nagyobb kávéfogyasztás alacsonyabb diabeteskialakulási kockázattal függött össze. A vizsgált csoportban a tea fogyasztása sokkal alacsonyabb volt, átlagosan 1,8 csésze (SD 2,1), diabetes vonatkozásában a kockázatot befolyásoló tényezőként nem szerepelt. Koffeinmentes kávé fogyasztó személyek száma alacsony volt, így ezen adatok önálló feldolgozásra nem kerültek.

A tanulmány szerzői igen önkritikusan elemzik eredményeiket. A követéses vizsgálatban a kérdőívre válaszoló magas száma (78–80%) ellenére a hiányzó adatok módosító hatása nem alábecsülhető. A diabetes kórisméje önbevalláson alapult, így feltehetően a betegek egy része nem tudott diabeteséről a vizsgált csoportban. Az is elgondolkodtató, hogy a nagyobb koffeinfogyasztás együtt járt a vizsgált személyek kedvezőtlen táplálkozási szokásaival és életmódjával, mégis e csoportban volt a legalacsonyabb a diabetes kockázata.

Végül a tanulmány szerzői utalnak arra, hogy egy másik vizsgálatban 14 napos megfigyelés során a koffeinbevétel csökkentette az inzulinérzékenységet és az éhomi vércukor értéket, ha ezt követően koffeinmentes kávé fogyasztottak a vizsgált személyek, hasonló hatást nem lehetett detektálni. Ennek ellenére eredményeiket nem csak a kávé összetartalmának, hanem más komponenseinek a szénhidrát-anyagcserére gyakorolt kedvező hatásával is magyarázzák.

A tanulmány végső konklúziója: a jelentős társadalmi terheket okozó 2-es típusú diabetes, valamint az általánosan elterjedt kávézási szokás miatt a diabeteskockázat és a kávéfogyasztás közötti fordított összefüggés figyelmet érdemel. Figyelembe kell venni azonban az egészségre gyakorolt egyéb hatásokat is a kávéfogyasztás során.

[Ref.: Az elmúlt néhány évben több tanulmány is bizonyította, hogy a fizikai aktivitás fokozása, a korszerű táplálkozás és a testsúly csökkentése jelentősen mérsékli a 2-es típusú diabetes kialakulásának kockázatát.]

Hidvégi Tibor dr.

A vércukorértékek javításának hatása a II. típusú diabetes mellitusban szenvedő betegek lipidstátuszára. Parhofer, K. G. és mta. (Medizinische Klinik II. Grosshadern Klinikum der Universität München

Marchioninistrasse 15 81377 München, Németország, e-mail: parhofer@med2.med.uni-muenchen.de) Dtsch Med Wochenschr 2002, 127, 958-962.

A cikkben a müncheni Ludwig-Maximilians Egyetem ambulanciáján végzett retrospektív vizsgálattal ismerkedhetünk meg, amelyben a szerzők azt a kérdést tették fel, hogy kedvezően befolyásolja-e a lipidstátust, ha a vércukorszintet az optimálishoz közelítjük, illetve hány beteg esetében érhetjük el a célként kitűzött alacsony lipidkoncentrációkat kizárólag a jobb vércukor-beállítással.

Az ambulancián egy év alatt 192 betegnél diagnosztizáltak újonnan 2-es típusú diabetes mellitust, közülük 51 beteget választottak be a vizsgálatba (29 férfi, 22 nő). A válogatás során kiestek azon betegek, akik bizonyítottan atherosclerosisban szenvednek (st. p. AMI, st. p. apoplexiam), akiknél alapos gyanú van coronariabetegség jelenlétére, akik gyógyszeres lipidcsökkentő terápiában részesülnek, illetve akik szekunder hyperlipoproteinaemiában szenvednek. A vizsgálatban részt vevő betegek átlagos életkora 60 év volt, cukorbetegségük átlagosan 9 éve állt fenn.

Első megjelenéskor minden betegnél meghatározták a HbA_{1c}-szintet, illetve felmérték a lipidstátust, majd 6–12 hét múlva ezen vizsgálatokat megismételték. A vércukorértékek javítása érdekében különböző terápiás módokat alkalmaztak (életstílusváltozás, alfa-glükózidáz-inhibitor, metformin, glinid, inzulin).

Eredmények: Az első megjelenéstől számított 6–12 hét múlva mért HbA_{1c}-értékek szignifikáns csökkenést mutattak, a kezdő érték 7,9%-ról 7,1%-ra változott. Szignifikáns csökkenést tapasztaltak az összkoleszterin és triglicerid szintjében, de ez a változás nem érte el a vizsgálat elején kitűzött célértékeket. Az LDL- és HDL-koleszterin-szintben nem mutatkozott hasonló szignifikáns csökkenés. Az LDL-koleszterin-frakcióban létrejövő változás inkább kvalitatív, mint kvantitatív jellegű.

A szerzők több lehetséges magyarázatot is felvázolnak tanulmányukban arra vonatkozólag, miért nem sikerült elérni a célként kitűzött lipoproteinkoncentráció-értékeket a vércukorszintek javulása ellenére.

A várt eredmények elmaradásának első indoka lehet, hogy a HbA_{1c}-érték nem elegendő mértékben csökkent ahhoz, hogy a zsírsanyagcserét ténylegesen kedvezően befolyásolja.

További magyarázatként szolgálhat az a tény, hogy a HbA_{1c}-érték

mindenek előtt az átlagos vércukorértéket tükrözi, értékének nagyságát nem befolyásolja a rövid ideig tartó postprandialis hyperglykaemia. Ezen rövid hyperglykaemiás epizódok akár döntő jelentőségűek lehetnek a lipidváltozások létrejöttében.

Mindezen túl a dyslipoproteinaemia valószínűleg nem csak a vércukorváltozással, hanem az inzulinrezisztenciával is erősen összefügg, inzulinrezisztencia esetén az optimálisan beállított vércukorértékek mellett is fennmarad a zsírsanyagcseré-zavar.

A tanulmányban a szerzők kizárólag a vércukorértékek javításával egy alacsonyabb összkoleszterin- és trigliceridértéket kaptak, ezt a csökkenést azonban nem találták elegendőnek a célként kitűzött lipidkoncentrációk eléréséhez.

Virág Lenke dr.

Genetika

Genomikus medicina – bevezető.

Guttmacher, A. E. és Collins, F. S. (Bldg. 31, Rm 4 Bog. National Human Genome Research Institute, National Institute of Health, Bethesda, 14D 20892-2152, USA); N. Eng. J. Med., 2002, 347, 1512-1520.

Az emberi genom bázissorrendjének 2000-ben bejelentett feltárása növekvő érdeklődést keltett a genetika iránt, noha változatlanul zavar tapasztalható a genetika orvoslásra gyakorolt hatásának megítélésében. A genetika mindent átható szerepének gyakori túlértékelése mellett továbbra is él az a korábban megfogalmazott vélemény, hogy a genetika nem tud lényeges hatást gyakorolni a medicinára, mert a pácienseknek csak egy kis körére irányul. Hamarosan eljutunk azonban oda, hogy a speciális genetikai információ meghatározó jelentőségű lesz minden egyes ember egészségügyi ellátásában.

Ha a genetika megítélése nem egyértelmű, a genomika fogalma még misztikusabb. A 15 évvel ezelőtt bevezetett terminológia szélesebb és ambiciózusabb területet jelöl meg célként, mint a genetika: míg ez utóbbi egyes géneket és azok hatásait tanulmányozza, a genomika a genom valamennyi génjének funkcióját és interakcióit elemzi, ezáltal olyan gyakori betegségekre irányul, mint az emlő- vagy bélrák, AIDS, tuberkulózis, Parkinson- vagy Alzheimer-betegség, tehát az eddig multifaktoriális rendellenességeként jelölt kórállapo-

tokra, amelyek poligénesen meghatározott genetikai hajlam és a környezet kölcsönhatásain keresztül alakulnak ki.

2002 szeptemberére az emberi genom több, mint 90%-ának bázisszekvenciája ismertté vált, s minden bizonnyal 2003 első felében a megismerés komplettálódik. Most sem tudjuk azonban biztosan, hogy hány génünk van: jelen ismereteink szerint valahol 30–35 000 közé tehető ez a szám, lényegesen kisebb, mint akár csak pár évvel ezelőtt gondoltuk. Igaz viszont, hogy az „egy gén – egy fehérje” teória helyett ma már *alternatív splicing*-ról beszélünk, aminek révén egy génről több fehérje, az ember 30–35 000 génjéről így több mint 100 000 fehérje termelődhet. Továbbmenve: számos epigenetikai változás, elsősorban metililáció befolyásolhatja egy gén hatását. Ezenkívül molekuláris események sorozata irányítja a gének működésének be-, ill. kikapcsolását a különböző szövetekben vagy különböző időpontokban.

A *genetika* révén a 20. században nemcsak a mendeli törvények szerint öröklődő, ún. monogénes betegségeket ismertük meg, hanem az elmúlt 1–2 évtizedben feltárára kerültek az egyes mutációtípusok és ezek funkcionális következményei (báziscserék, inszerciók, deléciók, *nonsense*, *missense*, *frame-shift* mutációk, *loos-of-function*, *gain-of-function*, *regulatory* mutációk), továbbá a nem mendeli öröklődést eredményező monogénes anomáliák (*imprinting*, *uniparentalis disomia*, *trinucleotid-repeat-expansio*) is. A legtöbb monogénes rendellenesség ritka, azonban ezek együttes népességügyi hatása már jelentős, ráadásul az egyes monogénes betegségek mechanizmusának feltárása olyan alapvető patofiziológiai ismeretekhez vezetett, amelyek más, rokon állapotok értelmezésében is számos hasznos információt eredményeztek.

A *genomikai* tanulmányok hatása az ún. gyakori, komplex betegségek (mint pl. a hipertónia, diabetes, asthma) mechanizmusának feltárásán keresztül fog érvényesülni a medicinában. Ezen betegségekkel kapcsolatban álló gének egyik csoportja azon az alapon játszik szerepet, hogy igen nagy a penetranciájuk, s így mutációik közel mendeli betegségecsoportot eredményeznek (pl. a BRCA1 és 2 mutációk emlő- és ovariumrákot, HNPCC vastagbélrákot, MODY 1, 2, 3 diabetest); ezen mutációk populációs gyakorisága kb. 1: néhány száz–néhány ezer egyén. A gyakori betegségekkel kapcsolatban álló gének másik csoportjába olyan génmutációk sorolhatók, amelyeknek penetranciája ki-

sebb, populációs gyakoriságuk viszont nagyobb; ilyenek pl. az APC gén colorectalis carcinómában vagy a Leiden-faktor V mutáció thrombophiliában. Tovább tartkítja a képet, hogy pl. Alzheimer-betegség kialakulásában mind a ritkább, nagymértékben penetráló mutációk (presenilin 1 és 2), mind a másik csoportba tartozó apolipoprotein E 4 allél szerepet játszik.

A genomialis medicinában különös jelentőséget nyert az emberi genom variabilitása. Két nem rokon egyén DNS-szekvenciája 99,9%-ban azonos, a 0,1%-nyi bázis azonban elegendő az emberi populáció gyakorlatilag végtelen variabilitásához. A polimorfizmusok kutatása jelenleg két fogalom köré összpontosul. Az egyik, az ún. „*single-nucleotide-polymorphism*” (SNP) egy bázis eltérést jelent a populációs többséghez képest. Ilyen SNP-k a genom 3,1 milliárd bázisán belül milliós nagyságrendben vannak jelen, s ezek révén mindannyian mintegy 3 millió bázist tekintve heterozygoták vagyunk. A másik a *haplotípus*, ami több ezer bázistartalmú szakaszt jelent, s ami együtt, egy blokk-ként öröklődik. Néhány polimorfizmus közvetlenül is hatással van az egyén fenotípusára, a többség azonban csupán markere a biológiai diverzitásnak, s a betegségek okozó génekhez való közelségük révén nyernek jelentőséget az orvoslásban („*linkage disequilibrium*”). Mind a SNP-k, mind a haplotípusok kulcs szerepet játszanak az asszociációs tanulmányokban, amelyek révén nagyszámú érintett páciens és kontroll egyén összehasonlító elemzése nyomán lehet eljutni az adott kóralapot kialakulásában szerepet játszó genetikai faktorokhoz – hasonlóan ahhoz, amit a családvizsgálatok jelentettek a monogénes betegségek hátterében álló gének identifikálásában. Amíg egy páciens teljes genomjának szekvenciaanalízise lehetővé nem válik a klinikai gyakorlatban, addig az SNP-k és haplotípusok tanulmányozása lesz a genomikus medicina legfontosabb eszköze az egészségügyi ellátás individualizálásához vezető úton.

A populáción belül – a monogénes ikrek kivételével – nincs két egyforma ember, minden egyén genomja egyedi, s ebből adódóan minden ember betegségekkel szembeni rizikója más. Hamarosan minden orvosnak szüksége lesz arra, hogy értse a genetikai variabilitás, ill. a variabilitás és a környezet interakciójának koncepcióját, s ezt megfelelően alkalmazza páciense ellátásában. Csupán pár hónappal a teljes emberi genom szek-

venciájának megismerése előtt a medicina egy olyan szakaszhoz érkezett, amelyben az egyének genomjának vizsgálata segítségére lesz az orvosnak abban, hogy meghatározza az optimális megelőző intézkedést, a helyes diagnózis vagy terápia megválasztását. A genomika, ami viharos gyorsasággal vált a biomedicinális kutatás alapjává, hamarosan centrális helyet fog elfoglalni a klinikai orvoslásban is.

[Ref.: Az igen jó nevű szerzők ismeretterjesztő munkája bevezető tanulmány egy sorozat elé, amelynek egyes elemei hozzáférhetőek a <http://www.nejm.org> web oldalon is. Különlenyomat kérhető e-mailen a guttmanch@mail.nih.gov címen. A sorozat mindazok számára ajánlható, akik nem szeretnék kimaradni a biomedicina minden területén megmutatózó és a gyakorló orvoslást valóban új alapra helyező gondolatrendszer és ismerethalmaz megismeréséből. E cél elérésében az olvasó jelentős segítséget kap a nyitól dolgozathoz csatlakozó glossary-tól.]

Kosztolányi György dr.

Gerontológia

A funkcionális hanyatlás megelőzési programja otthon élő, fizikailag esendő időseknél. Gill, T. M., Baker, D. I., Gottschalk, M. és mtsai (Yale University of Medicine, New Haven, USA): *N. Engl. J. Med.*, 2002, 347, 1068-1074.

A mindennapi tevékenységek, mint pl. az öltözködés, tisztálkodás, járás elvégzésének képessége alapvetően fontos az önálló életvitelhez. Az önállósági képesség hiánya gyakori kórházi kezelést, ápolási otthoni elhelyezést és otthoni gondozást igényel, ezért jelentős terhet ró az idős emberekre, családjukra és az ellátórendszerekre. Több korábbi vizsgálat különböző akut betegségek utáni rehabilitáció eredményességét mutatta időseknél a funkcionális képességek terén, de akut történések nélküli „prehabilitáció” eredményességéről nem született evidencia. A jelen vizsgálat arra keresett választ, hogy egy otthoni prehabilitációs program alkalmas-e a funkcionális hanyatlás megelőzésére otthon élő, fizikailag esendő idősök esetében.

A betegnek 75 év feletti, otthon élő idősök voltak, akinél mérsékelt (1 pont), vagy súlyos (2 pont) esendő állapot (frailty) állt fenn. Az esendőség meghatározására a támasz nélküli székben történő felállás képtelenségét

és a 3 méteres oda-vissza járás 10 másodpercet meghaladó idejét vették alapul, mindegyikre 1–1 pontot adva. A vizsgálatból kizárták azokat, akiknél mentális hanyatlás (MMSE < 20), demencia vagy járásképtelenség állt fenn, fizioterápiás vagy tornakezelésben részesültek, illetve az elmúlt 12 hónapban súlyos akut betegségeik (infarktus, stroke, csípőtáji törés) volt. A funkcionális kapacitás mérésére egy 8 tevékenységből álló mindennapi tevékenységskálát használtak (járás, fürdés, felső és alsó testfél öltözködés, ülő helyzetből való felállás, WC-használat, étkezés, testápolás). A funkcionális önellátási képességet a vizsgálat kezdetekor, 3, 7 és 12 hónap után mérték. Az intervenció program 6 hónapon át átlagosan 16 otthoni vizitre épült egyéni igények alapján, döntési algoritmusok útmutatásával. Az intervenciókat gyógytornász szakember látta el. A kontrollcsoport tagjait 6 hónapon át általános életmódi tanácsokkal látták el otthoni viziteken. A résztvevőket randomizáció útján sorolták csoportba.

A két csoport a vizsgálat kezdetekor nem tért el egymástól. Az intervenció csoport 65%-a, míg a kontrollcsoport 83%-a fejezte be a vizsgálatot. Az intervenció csoportba sorolt idősoknál a funkcionális hanyatlás a 0 időponthoz képest szignifikánsan kisebb volt 7 és 12 hónap elteltével a kontrollcsoportéhoz képest. A mérsékelt esendőséget mutatók között a különbség szignifikáns volt 7 és 12 hónapnál, ellentétben a súlyosan esendő idősokkal, ahol nem volt szignifikáns különbség a két csoport között. A kiindulás idején rögzített jellemzők alapján az egyedül élők esetében a program jelentősebb javulást eredményezett az intervenció csoporton belül, mint a családban élőkénél, a különbség azonban nem érte el a statisztikai szignifikanciát. Egyéb alcsoportba sorolással, úgymint 85 éves kor alatt vagy felett, nem szerint vagy MMSE pontszám alapján sem sikerült szignifikáns különbséget kimutatni az intervenció csoporton belül. Az ápolási elhelyezések száma és az eltöltött napok nem különböztek szignifikánsan a két csoportban. A nemkívánatos események aránya hasonló volt a két csoportban, kivéve a diagnosztizált anginás eseteket, amelyek ritkábban fordultak elő az intervenció csoportban. A vizsgálat teljes költsége 187 808 USD volt.

A vizsgálat evidenciát nyújt arra, hogy egy rehabilitációs program eredményesen csökkenti a funkcionális hanyatlás mértékét otthon élő, fizikailag mérsékelt esendő idősoknál. A szerzők megállapítják, hogy a 3

hónapnál észlelt kis eltérés a két csoport között arra utal, hogy a rövid távú programok nem hatékonyak, ugyanakkor nem tudnak állást foglalni a 12 hónapnál hosszabb programok hatásáról. Arra, hogy a súlyosan esendő idősoknál a program miért nem eredményezte a funkcionális hanyatlás csökkenését, a szerzők nem találtak magyarázatot. Az egyedül élők esetében valószínűleg azért nagyobb a hatás, mert a vizsgálok adatai alapján ebben a csoportban alacsonyabb volt a súlyos esendőség és a mentális hanyatlás aránya. Összességében a vizsgálat eredményei kimutatták, hogy a funkcionális hanyatlás lassítható, esetleg kivédhető otthon élő, fizikailag esendő idősoknál.

Gabányi József dr.

Mikrobiológia és fertőző betegségek

Human Metapneumovírus – egy újonnan kimutatott légúti kórokozó. Schwarz, T. F., Braun, R. (Würzburg, Stuttgart, Kraichtal, Németország): Dtsch. Med. Wochenschr., 2002, 127, 2549.

2001-ben egy új légúti kórokozó vírust, mely a Paramyxoviridae családba tartozik, izoláltak gyermekekből (van dem Hoogen, Nature Med., 2001, 719-724.). Azóta a vírust sikerült ismételtelen izolálni az USA-ban is. Úgy tűnik, a megbetegedések zöme gyermekkorban fordul elő, nem alakul ki tartós immunitás, s így a következő téli szezonban ismétlődhet a megbetegedés. Egyes adatok szerint felnőttek is megbetegedhetnek, bár a szerológiai felmérések azt mutatják, hogy ötéves korig az átvészeltés kb. 100%-os.

A késői felismerés oka a tenyésztésre alkalmas sejt kultúra nem rutin-szerű alkalmazása. Lehetőnek tartják a vírus madáreredetét.

A klinikai kép az eddigi adatok szerint az enyhe légúti megbetegedéstől az erős köhögéssel járó bronchiolitisig, sőt magas lázzal járó pneumoniaiáig terjed. Myalgia előfordul, s egyes betegeknek szükség lehet mesterséges lélegeztetésre.

A humán metapneumovírus (HMPV) orrváladékból, garatmosó folyadékból tenyészthető. Gyors diagnózis lehetséges PCR-rel, közvetlenül a vizsgálati anyagból. Specifikus szerológiai próba, más paramyxovírusokkal való keresztreakció nélkül lehetséges, de még nincs kereskedel-

mi forgalomban. Az eddigi adatok arra utalnak, hogy a HMPV a virális légúti fertőzések mintegy 2%-áért lehet felelős.

Kétyi Iván dr.

Tífuszos láz. Parry, Ch. M. és mtsai (University of Oxford Clinical Research Unit, Hospital for Tropical Diseases, 190 Ben Hm Tu Quan 5, Ho Clin. Min City, Vietnam [Dr. J. J. Fev-rav]): NEJM, 2002, 347, 1770-17782.

A hastífusz jelenleg a fejlődő világban okoz népegészségügyi problémát. Az évente kb. 16 millió fertőzött közel 60–90%-át ambulánsan látják el. Terjedésének főbb rizikófaktorai: fagyalt, jeges üdítő, nem kezelt víz fogyasztása endémiás területen, friss tífuszos kontakt, rossz higiéné, antibiotikum-kezelés a közelmúltban.

A baktérium teljes génállománya feltérképezésre került. A *S. typhi*, a *S. typhimurium* és az *E. coli* genomja kollineáris. Egyik plazmidján (IncHI) akár több antibiotikummal szembeni rezisztencia kódolt. A másik a *Yersinia pestis* virulenciaplazmidjával homológ.

A betegséggel kapcsolatos legfőbb probléma az antibiotikum-rezisztencia: Az 1990-es évek elejére az addig használt első vonalbeli szerek mindegyikére leírt rezisztenciát, és ezek a törzsek járványokat is okoztak. Kezelés közben nem várható a rezisztencia kialakulása. Terjedésének oka a plazmidtranszfer és a rezisztens baktériumok szóródása.

Komplikációk a 2 hétnél tovább betegeskedők közt várhatók. A legfontosabbak: bélvérzés (10%), bélperforatio (hospitalizáltak 1–3%-ában), encephalopathia. Az egy évnél fiatalabbak és az előrehaladott korúak között legmagasabb a mortalitás. Csökkentésében alapvető az időben megkezdett kezelés.

A diagnosztikájában standard a hemokultúra (legalább 15 ml), de ha mód nyílik rá, a csontvelőtenyésztés még antibiotikum-kezelés alatt is érzékenyebb. Tenyészthető még: buffy coat, streptokinázzal kezelt véralvadék, intestinalis nedv, széklet (ismételt mintavétél!), vizelet, roseola. A Widal-reakció megítélése ellentmondásos, területenként változó. A Vi agglutináció szűrésre használható.

A kezelésben a fluorokinolonok a leghatékonyabbak, bármely életkorban biztonságosak, rövid ideig (3–7 nap) adva is gyorsan effektívek, a járványok megfékezésére alkalmasak. Quinolonrezisztens esetekben maximális dózissal, hosszabb kezelés java-

solt. Quinolon- és multidrug-rezisztencia esetén azithromycin vagy 3. generációs cephalosporin a választandó. Harmadik vonalbeli szerként imipenem és aztreonam jön szóba. Súlyos tífuszban (delírium, stupor, coma, shock) a parenterális nagy dózísú antibiotikum-kezelésen túl 2 napos iv. szteroidkezelés ajánlott, mely mellett a halálozás 50-ről 10%-ra csökken.

Kósa Csaba dr.

Monitorozás

Hogyan mérjük meg a szív perctérfogatát? Caruso, L. J. és mtsai (Univ. of Florida, POB 100254, JHMHC, Gainesville, FL 32610-0254, USA, e-mail: layon@ufl.edu); Chest, 2002, 122, 771.

Mindeddig az arteria pulmonalis káteterezésével (PAC) nyerhető az instabil állapotú cardiovascularis betegről a legtöbb fontos adat: a prae-load, az afterload, az oxigénfelhasználás és a szívperctérfogat (CO). A kevésbé invazív oesophagealis Doppler a mellkasközépi számított aorta-keresztmetszetről, az ott mért véráramlás sebességéből és abból indul ki, hogy ott a CO 70 százaléka folyik át. Az elő- és utóterhelést a sebességváltozás formájából származtatják. Az értékek korrelálnak a hemodilúciós módszer értékeivel, ha számszerűen nem is egyeznek meg pontosan. A lítiumhígításos technika centrális vénás és arteriális vármintát is igényel. A napi egy mérés nem jelent túlzott lítiumterhelést. A szén-dioxid-méréseken alapuló technikák a mesterségesen lélegeztetett betegekben alkalmazhatók. A CO₂ visszalégzése mellett a CO₂ eltávolítása és a végkilégzési CO₂ – mint az arteriális CO₂-nyomás jelzője – kerül mérésre. A gázcseré révén számított CO-értékhez még hozzáadják a shuntokra eső perctérfogatrészt is, melyet a belégzett oxigén és a pulzusoximetria adataiból számítanak. A prae-load nem becsülhető a nem invazív technikákkal. A Chest fenti száma 990. oldalától az „oxigén-Fick” és a termodilúciós módszert hasonlítják össze *Dhingra és mtsai*. Az oxigénfelvételtől és az arteriovenosus különbségből számítható a CO. Ez a módszer – szemben a szén-dioxidossal – kevert vénás vérmintát igényel, vagyis jobb szívfél káteterezést. Az alacsony CO-ú betegekben a két módszer jól egyező eredményt adott, de a cirrhotikus, magas

CO-ú betegekben gyakori a nagyfokú arteriovenosus shunt és a kisebb oxigénkinyerés a periférián, emiatt a CO kiszámítása nagyobb hibát ad, mint a termodilúciós mérés. A súlyos állapotú betegekben az endogén catecholamin rendszer teljes kimerülése valószínű, a beadott vagy a hiányzó catecholaminok termogén hatása is zavarja a mérést. Ezek miatt a klinikumban a termodilúciós módszer az arany standard. A PAC előnye a prae-load – azaz a jobb kamra végdiasztolés nyomásának – megmérhetősége, a perctérfogat mérése és a mobilizálható kontrakciós munka megítélhetősége.

A szöveteknek kínált, odaszállított oxigén a szívperctérfogat és az artériális vér oxigéntartalmának szorzata. A felhasznált oxigén a perctérfogat, szorozva a hemoglobinnal $\times 1,39$, szorozva az arteriovenosus oxigéntelítettséggel. Normálisan az oxigénkínálat 25–30 százalékát használja a szervezet. Az őrzőben a kínálat és a felhasználás viszonya folyamatosan mérhető. Ischaemiás hypoxia a CO csökkenése, anaemiás hypoxia a hemoglobinszint csökkenése, a disztributív hypoxia, másként dysoxia a felhasználás csökkenése. Normális esetben a 25 ml/kg.perc oxigénkínálat 10-re csökkenését az arteriovenosus oxigénkivonás megduplázása kompenzálja. További kínálatcsökkenést a kinyerés növelésével nem lehet kompenzálni: ez a kritikus oxigénkínálat, amely jól korrelál az anaerob anyagcsere aktivizálódásával. Ha azonban az oxigén kinyerésének csökkenése az elsődleges zavar, a kritikus oxigénkínálatot nehéz azonosítani. A súlyos állapotú betegekben az oxigén szöveti felhasználását egy sereg neurohormonális tényező, a szervek közötti véreozslás megváltozása is befolyásolja. A Jehova tanúin, vagy az életben tartó beavatkozás felfüggesztésekor végzett mérések szerint 2–3 ml/kg.perc oxigénkínálat tűnik a kritikus értéknek, míg korábbi mérések egészséges és altatott embereknél 8 és 21 ml/kg.perc-re teszik ezt. Érthető az értékek diszkordanciája, ha az oxigénkínálatot és a felhasználást különböző módszerekkel mérik (termodilúció és indirekt kalorimetria). Néhéz olyan helyzetet találni, amikor változatlan oxigénigény mellett széles különböző oxigénkínálat mérhető ugyanazon személyben.

A szokásos vérnyomás-pulzus-vezetelménység mérés megbízhatatlan információt ad. A resuscitatio végpontjával alkalmazott tejsavszint jól korrelál a kísérletekben a kritikus oxigénkínálattal, a 48 órás görbe a septicus shock kimenetelével. A 4-

nél nagyobb bázishiány (–BE), a ve-noartériás CO₂-rész szint prognosztikus értékű. A bél falának szén-dioxid tartalma az intramuralis pH a véreltelődés jeleként használható prognosztikus mutató, 7,32 alatti értéke rossz kimenetelre utal. Legújabbban a nyelv alatt a nyálkahártya CO₂-tartalma mérhető, 70 Hgmm feletti értéke a kritikus határ. Az infraközeli spektroszkópiával a sejt redox állapota monitorozható – sajnos még nagyon drága. [*Chance e felfedezését a 60-as évek közepén közölte – a teljesítményfiziológusok kísérleti eszköze azóta is. Ref.)*]JÚJ tűnik, hogy az arteria pulmonalis káteterezése a leghasznosabb módszer a kritikus állapotban lévő beteg szívperctérfogatának és hemodinamikai mutatóinak monitorozására.

Apor Péter dr.

Nefrológia

Hypertoniakezelés és vesebetegség. Alderman, M. (Department of Epidemiology and Social Medicine, Albert Einstein College of Medicine, 1300 Morris Park Ave. Bronx, NY 10461-1602. USA, e-mail: alderman@aecom.yu.edu); JAMA, 2002, 288, 2466-2467.

A JAMA-ban megjelent szerkesztőségi vezércikk alcíme: sok kérdés megválaszolást nyert, sok megmaradt (megválaszolatlanul). Megírására ihletett az ugyanezen JAMA-számban, *Wright és mtsai* tollából megjelent közlemény, melynek címe: *Az antihypertensív gyógyszerfajta és a vérnyomáscsökkenés hatása a vesebetegség progressziójára hipertensív vesebetegségben: az AASK tanulmány eredményei*. Az AASK (African American Study of Kidney Disease and Hypertension) tanulmány összehasonlítja a „vesekimenetelt” (az ép veseszövet fogyását) különfajta antihypertensív gyógyszerek használatával elért különböző célvérnyomások esetén hipertóniás nephrosclerosisos betegekben.

A hypertensív nephrosclerosisos betegek kiválasztása sokkal rigorózusabb kritériumokhoz volt kötve az AASK tanulmányban az átlagosnál, abból a célból, hogy ne kerülhesse-nek beválasztásra olyan betegek, akik magas vérnyomását egy fel nem fedezett alapbetegség, valamely gyógyítható vesebetegség okozza. A vesekimenetel volt a végpont, de nem volt végpont a cardiovascularis kimenetel, a cardiovascularis hospitalizáció, morbiditás és mortalitás. Célvérnyo-

másként elfogadták a jelenlegi guideline-ok ajánlásait, azzal a filozófiával a háttérben, hogy „the lower the better”.

Azt vizsgálták tehát, hogy a vese-funkciók beszűkülése a hipertóniás betegekben kevésbé lassul-e (vagyis viszonylag gyorsabb-e) magasabb célvérnyomás esetén, mint alacsonyabb célvérnyomás esetén. Célvérnyomás-ként 130/85 Hgmm-t fogadtak el hipertóniás veseelégtelenségben szenvedő hipertensív nephrosclerosisos betegekben, míg 125/75 Hgmm-t azokban, akik proteinúriája több volt, mint napi 1 g.

A primer végpont a glomerularis filtrációs ráta változása volt, míg a szekunder klinikai összetett végpont tartalmazta a végstádiumú veseelégtelenség kialakulását, ill. a bármilyen okból is létrejövő mortalitást is. 21 amerikai kutatóközpontban 1094 résztvevőt randomizáltak „konvencionális” célvérnyomás (102–107 Hgmm artériás középnyomás), ill. alacsonyabb célvérnyomás (92 Hgmm artériás középnyomás) csoportokba. A GFR beszűkülése a hipertóniás betegekben ugyan kétszer olyan gyors volt, mint az azonos korú egészséges egyénekben, de nem volt különbség a kétfajta célvérnyomásos csoport között ($2,11 \pm 0,16$ ml/min/1,73 m²/év versus $2,32 \pm 0,17$ ml/min/1,73 m²/év). Wright és mtsa arra következtetnek, hogy ezen leletek nem támogatják a jelenlegi ajánlásokat az alacsonyabb célvérnyomásra vonatkozóan, szemben a konvencionális célvérnyomással.

Az AAK eredmények klinikailag viszont igen hasznosak a megfelelő antihypertensív gyógyszer kiválasztására vonatkozóan. Az amlodipin csoportba tartozó betegekben a systolés vérnyomás szignifikánsan alacsonyabb volt, mint a ramipril, ill. metoprolol csoportban. Ámde a végstádiumú veseelégtelenség és halál szignifikánsan ritkábban fordult elő a ramipril és metoprolol csoportban, mint az amlodipinesben, ezért a tanulmány amlodipines karját korán megszakították. A ramipril és metoprolol csoportok között viszont nem volt különbség. Az alacsonyabb célvérnyomás elérésére a betegek 2/3-ában 2 gyógyszert alkalmaztak, 1/3-ában egy harmadik gyógyszerre is szükség volt. A ramipril vagy metoprolol mellett a második gyógyszer a diureticum volt. Előfordult azonban, hogy egy beteg egyetlen gyógyszerre is beállítható volt. „No antihypertensive agent has yet produced cardiovascular protection superior to a diuretic”. A szerző szerint tehát egyik antihypertensív szer sem múlta felül a

diureticumot a cardiovascularis védelemben (monoterápia esetén). A viszonylag jó vese-funkciójú betegekben, ahol a szérumkreatinin alacsonyabb volt, mint 176,8 μmol/l – ez pedig az AASK résztvevők felét tette ki – a terápia megkezdése egy thiaziddal volt indokolt. A referált tanulmány tehát nem támogatja a „minél alacsonyabb annál jobb” magas vérnyomás beállítási elvet.

Radó János dr.

Nem diabeteses eredetű vesebetegségek. Levey, A. S. (Division of Nephrology, Tufts-New England Medical Center, Boston, USA): N. Engl. J. Med., 2002, 347, 1505-1511.

A cikk a folyóirat klinikai gyakorlat című rovatában jelent meg. A rovat érdekessége, hogy egy-egy konkrét eset rövid ismertetésén keresztül egy-egy klinikai problémát tárgyal meg, áttekinthetően a jelenleg legfrissebb klinikai irányvonalakat.

A fenti cikkben egy 66 éves férfi beteg esetét villantják fel, akit magas vérnyomás miatt észleltek. A kivizsgálás során beszűkült vese-funkciót, proteinuriát észleltek. A beteg nem volt diabeteses.

Hogyan vizsgáljuk ki a beteget és milyen terápiás lehetőségeink vannak, hogy a vese-funkciók romlását késleltessük?

Idült vesebetegségről beszélünk, ha a vesék valamilyen okból károsodnak és/vagy a glomerularis filtrációs ráta (GFR) 60 ml/min/1,73 m² alá esik három hónapnál hosszabb ideig.

A vese károsodásának egyik legelső és érzékeny jele az albuminuria megjelenése. Az albuminürítés 24 óras gyűjtött vizelet albumintartalmának, vagy nem gyűjtött, „eseti” vizeletmintában albumin/kreatinin hányadosának meghatározásával mérhetjük.

A vesekárosodás értékének és a vesebetegség stádiumának meghatározására a legelfogadottabb módszer a GFR meghatározása. A klinikai gyakorlatban a GFR jól megbecsülhető a kreatininclearance számításával. Ez utóbbi két módon történhet: vizeletgyűjtés és a szérumkreatinin-szint megmérést követően vagy a Cockcroft-Gault-képlet alapján. A kalkulált érték előnye, hogy figyelembe veszi a beteg életkorát és nemét is, sőt bizonyos rasszok esetén léteznek további korrekciós értékek is. Vegetáriánus étrend, jelentős izomvesztés rontja az értéket, valamint alacsonyabb szérumkreatinin-értékek esetén is pontatlanabb eredményeket kapunk.

A fentiek alapján első lépésben felmérhető a vesebetegség stádiuma (a

cikk táblázatban írja le az egyes súlyossági fokok jellemezőit és a teendőket) és a proteinuria alapján meg lehet becsülni a betegség várható lefolyását is.

Ezzel párhuzamosan törekedni kell a kóreredit felderítésére is. Ebben az ultrahangvizsgálat, vizeletvizsgálat, vérkémiai és immunológiai vizsgálatok és a vesebiopszia lehet a segítségünkre.

A diagnosztikus teendők mellett melyek azok a nem specifikus terápiás lépések, melyek csökkentik a vesebetegség előrehaladását?

Ezt a témát két részben tárgyalja a cikk:

Bizonyítottan hasznos teendők:

Szoros vérnyomáskontroll a hipertóniás vesebetegségben a folyamat progresszióját bizonyítottan mérséklék. A nemzetközi (és hozzátartozom a hazai) ajánlásoknak megfelelően a hipertónia mellett fennálló krónikus vesebetegség ténye magasabb kockázatot jelent a cardiovascularis betegségek kialakulásának szempontjából, ezért agresszívebb kezelést igényel: a célvérnyomás 130/85 Hgmm alatt van. Az összes antihypertensív szer alkalmazható a vérnyomás csökkentésére, bár egyes vizsgálatok alapján a dihidropiridin Ca-csatorna-blokkolók monoterápiaként nem javasolhatók.

A krónikus vesebetegségek progresszióját bizonyítottan gátolják az angiotenzin-konvertáló enzim gátlók (ACEI). Bevezetésüket követően szoros laboratóriumi kontroll szükséges a mellékhatások (GFR-csökkenés, hyperkalaemia) monitorozására. Jól kivizsgált betegen (kétoldali a. renalis szűkület, szoliter vese mellett a. renalis szűkület kizárása) és körültekintően (hyperkalaemia előidéző szerek együtt adásának kerülése, NSAID-ok kerülése stb.) alkalmazva a veszélyek minimalizálhatók.

Móczár Csaba dr.

Neurológia

A dementiák. Ritchie, K. és Lovestone, S. [Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM), EMI 99-30, Hôpital La Colombière, Montpellier, Franciaország, e-mail: ritchie@montp.inserm.fr] Lancet, 2002, 360, 1759-1766.

A korábban elfogadott primer (pl. az Alzheimer-kór, a diffúz Lewy-testes betegség, a frontotemporalis dementiák) és szekunder dementiák (pl. AIDS-dementia komplex, vascularis

dementia) elkülönítése helyett napjainkban egyre inkább ismertté és elfogadottá válik, hogy a demenciák gyakran, esetleg többségükben kevert formában jelentkeznek, így a betegségéről alkotott nézetünk illetve a diagnosztikai kritériumok is változóban vannak.

A fejlett országokban a dementia prevalenciája a 65 éves lakosság körében 1,5%, amely 4 évente duplázódva éri el a 80 éves életkori csoportban tapasztalt 30%-ot. A betegség incidenciája az életkorral nő, alacsonyabb férfiakban és az ázsiai-afrikai populációkban. Európában és az USA-ban az Alzheimer-kór, míg Kínában, Japánban és a szovjet utódállamokban a vascularis dementia a leggyakoribb forma. A dementia átlagos túlélési ideje 8 év; Alzheimer-kór esetében hosszabb, mint vascularis demenciában.

Az Alzheimer-kór rizikófaktoraként az életkor és a vérrokon demenciája mellett az apolipoprotein E 4 alléljának hordozása bizonyított, míg valószínű a női nem, a herpeszfertőzés, és az alacsony vérszűrszint, a diabetes és a fejsérülés szerepe. A magas iskolázottság, a hormonpótló és a nem szteroid gyulladásgátló kezelés, valamint az alkohol protektív szerepét ismét vizsgálják.

A vascularis dementia diagnosztikai kritériumai eltérőek, emiatt prevalenciája 10–50% között változik. Rizikófaktorok az életkor, a férfi nem, a hipertónia, a myocardialis infarctus, a coronariabetegség, a diabetes, az atherosclerosis, a dohányzás, a magas vérszűrszint és a cerebrovascularis betegség. Az apolipoprotein E 4 alléljának szerepe kétséges, lehet, hogy az allél hordozásának gyakorisága a párhuzamosan fennálló Alzheimer-típusú elváltozások miatt magasabb. Az Alzheimer-kór és a vascularis demencia közös rizikófaktorok lehet a hipertónia, az atherosclerosis és a fehérállományi elváltozások. A rizikófaktorok hatása gyakran összeadódik.

A demenciák megismerésében a klinikai gyakorlat számára is fontos eredmények születtek a neuropatológia, a neurokémia, a molekuláris biológia és a neuroradiológia területén.

Neuropatológia. A demenciák nozológiai formáinak meghatározásában döntő szerepük van a szövettani elváltozásoknak. Az Alzheimer által leírt neurofibrilláris kötegeket alkotó tau fehérje génjének mutációi kimutathatók frontotemporalis demenciában, illetve a Lewy-testeket alkotó α -synuclein mutációi váltak ismertté Parkinson-kórban. Ezen ismeretek a demenciák újabb felosztását eredményezték, mely nem a klinikai tüneteket, hanem a patogenezist tartja el-

sődlegesnek. Így az ún. „synucleinopathiák” közé soroljuk a Parkinson-kórt, a diffúz Lewy-testes betegséget és a multiszipstémás atrophiat. A „taupathiák” csoportjába tartozik pl. a frontotemporalis demencia és a progresszív supranuclearis bénulás. Az Alzheimer-kór részben taupathia (a neurofibrilláris kötegek miatt), részben „amyloidopathia” (a szenilis plakkokban lerakódó amyloid miatt). A közös patomechanizmus közös terápiás célpontokat jelenthet.

Neurokémia. Az Alzheimer-kórban megfigyelt kolinerg deficit vezetett a kolinészteráz-inhibitorok kifejlesztéséhez és klinikai alkalmazásához. Ugyanakkor más transzmitterrendszerek károsodása is kimutatható a demenciákban (pl. szerotoninerg és noradrenerg rendszerek), melyek különböző klinikai tünetekben jelenhetnek meg. A kolinészteráz-gátlók alkalmazása hasznos lehet hosszú távon, az Alzheimer-kór előrehaladott formájában, vascularis demenciában és diffúz Lewy-testes betegségben is.

Molekuláris biológia. Az Alzheimer-kórban megfigyelt szenilis plakkokat döntően az amyloid β (A β) peptid alkotja, mely a 21. kromoszóma amyloid prekursor proteinjének (APP) kóros hasítása során keletkezik. Az APP mutációi (melyek elsősorban a fehérje azon részét érintik, ahol annak fiziológiás hasítása történik) ritka, korai kezdetű örökítő Alzheimer-kórt okoznak. A β - és γ -szekretáz hasításakor keletkezik az A β , míg fiziológiás körülmények között az β -szekretáz működésekor nem. A β -szekretáz enzimje BACE-ként (beta-amyloid clearing enzyme) ismert, inhibitorai a betegség kezelésére - folyamatban lévő vizsgálatok alapján - alkalmasak lehetnek. A γ -szekretáz azonos lehet a preszenilinnel (PS), melynek két formája ismert (PS 1, a 14. kromoszómán és PS 2 az 1. kromoszómán). A PS 1 és 2 mutációi szintén autoszomális domináns örökítő, korai kezdetű Alzheimer-kórt okoznak. A γ -szekretáz inhibitorok kifejlesztését korlátozza, hogy az enzim gátlása eregekben letális.

Az Alzheimer-kór kezelésében új módszert jelenthetett az a felismerés, mely szerint az A β elleni aktív és passzív immunizáció csökkenti a szenilis plakkok mennyiségét, és javítja a kezelt transzgen egerek teljesítményét. A 2001-ben, 375 betegben kezdet humán vizsgálatokat azonban 2002 márciusában leállították, mivel központi idegrendszeri gyulladást jeleztek és a betegek egy részének állapotromlását tapasztalták.

Az Alzheimer-kórban megfigyelt másik elváltozás, a neurofibrilláris

köteg kialakulásában szerepet játszhat a tau fehérje kóros foszforilációja, amelyért az idegsejtekben – legalábbis részben – a glikogénszintáz-kináz 3 (GSK3) lehet felelős, melynek inhibitorai szintén hatásosak lehetnek a betegség kezelésében.

Újabb eredményeket hozhat a késői kezdetű, sporadikus Alzheimer-kór kezelésében a genetikai vizsgálatok által valószínűsített gének (a 9., 10. és 12. kromoszómán) megismerése. A korai kezdetű familiáris formában már lehetséges genetikai vizsgálat is.

Neuroradiológia. A strukturális és funkcionális képalkotó vizsgálatok szerepe egyre nő a demenciák megismerésében. Így váltak ismertté Alzheimer-kórban az MRI-vizsgálatokkal kimutatható fehérállományi elváltozások illetve a vascularis demenciában megfigyelhető temporalis lebeny atrophia. A funkcionális MRI-vizsgálatok a demenciák diagnosztikájában érzékenyebbek a szokásos MRI-vizsgálatnál. A funkcionális képalkotás neuropszichológiai vizsgálatokkal kombinálva különösen hasznos, azonban napjainkban ez elsődlegesen a kutatás eszköze, a klinikai gyakorlatnak még nem része. A mágneses rezonancia spektroszkópia nem invazív módon képes követni a biokémiai változásokat, ami korábban csak post mortem, illetve invazív módszerekkel volt lehetséges.

A demencia neuropszichiátriai vonatkozásai. A demenciák kezelésében fontos a magatartási és pszichiátriai zavarok felismerése is, melyek differenciáldiagnosztikai jelentőségűek is. Ezek elsősorban a hangulatzavarok (depresszió, szorongás, eufória), a személyiségváltozás, a magatartási zavarok (agitáltság, apátia, irritabilitás, gátlástalanság, aberráns mozgásjelenségek), hallucinációk, delúziók és a táplálkozási zavarok. A neuropszichiátriai zavarok a demens betegek 90%-ában megjelennek, részben ezek felelősek az ápoló személyzet és a családtagok megerheléséért és a hospitalizációért. A depresszió különösen fontos, mivel a demens betegek 40–50%-ában előfordul, másrészt gyakran nehéz elkülöníteni a korai dementiától. Kezelésében elsődlegesen a szelektív szerotonin reuptake gátlók és más szelektív szerek, míg az antikolinerg hatású készítmények kerülendők. A pszichotikus tünetek kezelésében is a szelektív antipszichotikumok használata javasolt. A neuropszichiátriai zavarok gyakran megszüntethetők a kiváltó fizikai, környezeti okok nem gyógyszeres kezelésével is. Fontos a demens beteget kezelő személyzetet érő meger-

helés csökkentése, a körükben gyakoribb lelki/pszichiátriai eltérések felismerése, megelőzése.

Kovács Tibor dr.

Prevenció kérdései

Az arteriosclerosis elsődleges és másodlagos megelőzése – az artériás hipertónia jelentősége.

Gysan, D. B. (Rehabilitationszentrum Rolshoverhof, Rolshover Str 526, Köln, 51105, Németország): Z. kardiol., 2002, 91, 777.

A szív- és érbetegségek okozta problémával csak úgy küzdhet meg a társadalom, ha a megelőzést eredményesebben végzi – írta egy WHO-jelentés 1998-ban (Life in the 21 century. A vision for all). Németország keleti részén 29,4%, a nyugati részében 24% a felnőttkori hipertóniások aránya (http://userpage.fu-berlin.de/~ahhhahn/brahms/2_html) és a MONICA tanulmány szerint növekedésben van.

A primer prevenciót célzó gyógyszeres beavatkozás a tanulmányok (CVAPP, Stop-Hypertension, SHEP, MRC, Syst-Eur, Castel) szerint csökkenti a morbiditást és mortalitást. Nem lezárt vizsgálatokban fény derül arra, hogy a vérnyomás csökkenésével az arteriosclerosis is csökken-e (Phyllis-, Elsa-studyk). A diabetes felépését fékezi a beavatkozás, amely primer prevenció esetében első lépésben nem gyógyszeres jellegű. Az étkezésben a vegetáriánushoz kell közelíteni, a sózást csökkenteni kell, a testsúly csökkentése kötelező, a napi alkoholfogyasztás 30 grammnál ne legyen több. Az aerob jellegű testmozgás csökkenti a vérnyomást a következő mechanizmusokkal: csökken a pulzusszám és az érelenállás az adott terhelésszinten, csökken a testsúly, a vegetatív tónus a paraszimpatikus felé tolódik, javul az inzulin iránti érzékenység, csökken az inzulinszint, az erek reakciókészsége csökken, a baroreceptorok alacsonyabb nyomásértékre állnak át. A dohányzást és a koleszterinszintet is csökkenteni kell. A vérnyomás várható csökkenése minden 5 kg súlyleadással 8–12 Hgmm, 5–10 Hgmm az edzéssel, 5–7 Hgmm a napi 3 grammnál nem több sófogyasztással, 2–4 Hgmm az alkoholfogyasztás 20 gramm alá csökkentésével. A gyógyszerek ésszerű kombinációi: diuretikum ACE-gátlókkal vagy AT-1-antagonistával, béta-receptor-blokkoló kalciumantagonistával. A 60 éves-

nél idősebb személyben csak diuretikum vagy csak kalciumantagonista a javasolt szer.

A másodlagos megelőzés a szív-, az agy-, a veseerek védelmét szolgálja elsősorban. Kiterjedt tanulmányok igazolják ennek eredményeit: a SHEP, az ABCD, a STONE, a HOT, a UKPDS, az ALLHAT, a HOPE, a LIFE, az ASCOT. Különösen a 60 év feletiek számára kedvezőek a tapasztalatok, melyek szerint nem csak a vérnyomás csökken, hanem az arteriosclerosis és a szívizom-hypertrophia is. Coronariabetegségben béta-receptor-blokkoló és/vagy ACE-gátló, kombinációban AT-1-antagonista az indokolt. Diuretikum mindig adható ilyenkor. Diabetes fennállása esetén ACE-gátló, ha kell, kombinálva diuretikummal vagy béta-receptor-blokkolóval. Szívelégtelenségben, veseelégtelenségben ugyanez a kombináció indokolt.

Apor Péter dr.

Pszichiátria

Idősekkel végzett kognitív tréning intervenció hatásai. Rando-mizált kontrollált vizsgálat. Ball, K., Berch, D.B., Helmers, K.F. és mtsai. (Center for Research on Applied Gerontology, University of Alabama at Birmingham, USA) JAMA, 2002., 288, 2271-2281.

Bár számos bizonyíték áll rendelkezésre, hogy a kognitív készségek összefüggést mutatnak a funkcionális státussal, az életminőséggel, viszonylag kevés vizsgálat foglalkozott azzal, hogy vajon a kognitív funkciók javulása rendelkezik-e rövid vagy hosszú távú hatással az önálló életvitelhez szükséges tevékenységekre. Vizsgálati adatok bizonyítják, hogy az időskori intellektuális stimulálásnak protektív effektusa van a demencia vonatkozásában. Állatkísérletes és humán adatok is rendelkezésre állnak azzal kapcsolatban, hogy a neuronális plaszticitás az egész élettartamra kiterjed és a környezetből érkező kognitív stimulálás lényeges prediktora a kognitív működések növekedésének és fenntartásának, a kognitív stimuláló aktivitás hatással van a neuronális struktúrákra. Ugyanakkor ismert tény az is, hogy az alacsony fokú képzettség a demencia rizikófaktorának tekinthető.

A vizsgálat célja az volt, hogy meghatározza, milyen hatásos és tartós következménye van az idősekkel végzett kognitív tréningnek, mind az

alapvető kognitív készségeket, mind a kognitív erőfeszítést kívánó tevékenységeket vizsgáló feladatokban (ételkészítés, autózvezetés, gyógyszerek használata, pénzügyek vitele). A vizsgálati hipotézis szerint a kognitív tréning az alapvető kognitív készségeken keresztül fejti ki kedvező hatását a kimenetelre, és ez kifejezettebb lesz abban a csoportban, ahol a résztvevők intenzívebb képzésben részesültek. 2832 személy vett részt a vizsgálatban, mely multicentrikus, randomizált és kontrollált volt (az életkor 65 és 94 év között volt).

A vizsgálat demonstrálta, hogy a kognitív intervenciók hatással voltak az idősek kognitív teljesítményére, azokon a területeken, ahol képzést kaptak és annál a csoportnál volt a legkifejezettebb, amelyik intenzív tréningben részesült. Nem tudta ugyanakkor azt kimutatni, hogy ezek a készségek hatással lettek volna a mindennapi teljesítményre, legalábbis a vizsgálat két éve során. Ugyanakkor a kognitívra gyakorolt hatás mértéke összemérhető vagy nagyobb volt, mint az életkorhoz kapcsolódó kognitív hanyatlás, ami azt sugallja, hogy a kognitív intervenció potenciálisan hatással lehet az életkorhoz kapcsolódó hanyatlás megfordítására. A tréning hatása a kognitív teljesítményre a vizsgálati idő alatt csökkent, de statisztikailag mindvégig szignifikáns maradt.

A szerzők konklúziója szerint az, hogy a hatás nem generalizálódott a mindennapok vonatkozásában, nem meglepő. A vizsgálati alanyok többsége nem mutatott deficitet a vizsgálati területet illetően a vizsgálat kezdetekor. A vizsgált populáció 43%-a tartozott a kimagaslóan funkcionálók közé, hiszen a már meglévő kognitív vagy funkcionális deficittel rendelkezőket nem vették be a vizsgálatba, ugyanis a vizsgálat tárgya az volt, hogy képes-e a kognitív tréning megelőzni a kognitív hanyatlást és ehhez kapcsolódóan a mindennapi funkcionális csökkenését. Így szűk volt az a terület, melyben a résztvevők fejlethettek volna. A tréning proximalis effektusa azonban mindenképpen detektálható volt a vizsgálat 24 hónapja során.

[Ref.: A szerző megjegyzései: A jelen kor, elsősorban farmakológiai megoldásokra törekvő időszakában hajlamosak vagyunk alulértékelni a pszichoszociális intervenciók szerepét. A közlemény fontossága abban rejlik, hogy felhívja a figyelmet a beavatkozások ezen területére és annak jelentőségére, hogy ezen intervenciók lehetőségeinek elérhetőek kellene lenniük szélesebb rétegek számára. Ugyanakkor azt sem szabad elfelejteni, hogy ma már számos olyan

gyógyszer áll rendelkezésre, mely javíthatja, vagy legalábbis jelentősen lassíthatja a már meglévő kognitív hanyatlást és a demenciák vonatkozásában a két módszer kombinált használata tanácsolható.]

Herold Róbert dr.

Sportorvostan

Fizikai aktivitás és a glukóztolerancia idős férfiakban: a Zutphen Elderly tanulmány. Van Dam, R. M. és mtsai (Nat. Inst for Publ. Health and Environment, POB 1, 3720 BA Bilthoven, Hollandia, e-mail: rob.va.n.dam@rivm.nl): Med. Sci. Sports Exerc., 2002, 34, 1132.

A Hét Ország Tanulmány (Acta Med. Scand., 1996, Suppl. 460, 1-392.) holland együttműködésének folytatásaként az 1900 és 1920 között született Zutphen városi lakosok eredeti 1088 főből 1985-ben 555-en éltek, és további 711 személyt random meghívva 1266 személyt vizsgáltak. 1990-ben 718 személyt élt, közülük 560 vett részt az újabb vizsgálaton. A 46 ismert cukorbeteg kizárták. Orális glukóztoleranciát végeztek a WHO 1985-ös előírása alapján. A 7 mmol/l feletti éhomi vagy a 7,8 feletti kétórás értéket tekintették a glukóztűrész zavarának vagy diabetesnek.

A nyugdíjasok számára kidolgozott fizikai aktivitás kérdőív (Am. J. Epidemiol., 1991, 133, 1078-1092.) alapján a legalább mérséklet – 4 kcal/kg/óra – energiafelhasználású, például lendületes gyaloglással, normális sebességű kerékpározással, kertészkedéssel töltött napi perceket is kiszámították. Az inaktív, a 29 perc alatti, a 30–60 perc közötti és az a feletti aktivitású csoportok kétórás glukóztűrési értékei 7,1, 6,7, 6,2, 5,7 mmol/l voltak. A glukóztoleranciák aránya a fenti aktivitáscsoportokban 34%, 18%, 19%, 10%-nak adódott. A kerékpározással vagy kertészkedéssel töltött napi percek arányában mértek alacsonyabb kétórás cukorértéket, a gyaloglásnál nem volt egyértelmű a trend. Azokon, akik 1985 és 1990 között csökkentették a fizikai aktivitásukat, 0,7 mmol/l-rel magasabb kétórás cukorértéket találtak, mint az aktív maradtakon.

Újabb bizonyítékot szolgáltat a vizsgálat arra, hogy a napi legalább fél óra kerékpározás, kertészkedés kedvezően befolyásolja a cukorfelhasználást.

Apor Péter dr.

A hidratáltság mérése a sportolóknál. Oppliger, R. A. és Bartok, C. (Iowa Birkózás Kutató és Univ. of Wisconsin, Madison, USA, e-mail: bob-oppliger@uiowa.edu): Sports Med., 2002, 32, 959-971.

Legalább a sportolók egy százaléka kényszerül edzéskihagyásra, mérkőzésfeladásra vagy elvesztésre a hidratáltság miatt. 2001-ben egy héten belül két profi futballista halt meg hőségben, és hét év során 20 ilyen halálesetet regisztráltak a Nemzeti Sportsérülés Centrumban. 1997-ben három birkózó esett áldozatul a sportolás során elszenvedett túlzott folyadékvesztésnek. Mindegyik eset megelőzhető lett volna. Az Amerikai Sportorvosi Kollégium és egyéb társaságok állásfoglalásai (Med. Sci. Sports Exerc. 1996, 28, I-VII, u.o. 2000, 32, 2130-2145, J. Athletic Training, 2000, 35, 212-224.) óvják a sportolókat a dehidrációtól.

A hidratáltság mérése lehet folyamatos és önellenőrzéssel megoldott, és történhet egy versenyre nevezés alkalmával. A folyamatos ellenőrzés előnye, hogy a napi két edzés, a rájátszások, extraidők kiszámíthatatlan dehidrátsági következményeit felfedi. A szomjúságérzés elveszhet, „akaratlan dehidrációba” sodorva a sportolót, aki a két terhelés között részben sem pótolja az elvesztett folyadékot. A birkózóknál és sok iskolaközi verseny rendezésénél bevezették a szezon eleji testösszetétel-mérést, melynek alapján a súlycsoportot megállapítják. Ezt úgy próbálják kijátszani, hogy az első felmérésre is dehidráltan érkeznek, persze az azt követő napokban több kilóval megnő a súlyuk. Ha megkövetelik, hogy a felméréskor a vizelet fajsúlya 1,020 alatt legyen, akkor kizárható a dehidrációs praktika.

A víz a férfiak testsúlyának 60–70, a nőkének 50–55 százaléka, ennek mintegy kétharmada intracelluláris – a zsírból nincs víz – egyharmada extracelluláris. Az „euhydráció” nem fix érték, napi hullámzást mutat, de gyakorlati mutatókkal leírható: 1. A testsúly napi ingadozása fél kilón belül legyen, 2. normális vizeletmennyiség és -koncentrátság legyen, 3. a vizeterek stabilak legyenek a nap folyamán, 4. normális maradjon a vérkémiá.

A dehidrációt a sportgyakorlatban a testsúly-csökkenéssel szokták jellemezni: 3%-os súlyvesztést „3%-os dehidrátságnak” neveznek. Háromféle dehidrátság fordul elő: a nagymértékű verejtékezés a vízvesztés miatt a nátriumszint 145 mmol/l fölé emelkedéséhez vezet. Ezzel a „hyper-

toniás dehidratáltsággal” szemben az esztétikum megtartása miatt végzett folyadékmegvonás, éhezés, hányás izotóniás dehidrációt okoz. A diuretikumok okozta sóvesztés pedig hipotóniás dehidrációhoz vezet.

A módszerek, melyekkel a dehidratáltság jellemezhető, a testsúly, a vizelet, a vérkémiá, a vizeterek mérése.

A testsúly mérése egyszerű, de standard módon, a lehető legkevesebb és száraz ruhában, az izzadtságot letörölve kell elvégezni. Ha a testsúly normalizálódott is egy edzést vagy versenyt követő folyadékívás következtében, nem jelenti azt, hogy a vizeterek egyensúlya is helyreállt, 6%-os súlyvesztést követően 2–3 nap is kellhet a normális plazmazomolalitás eléréséhez. Ezzel együtt a testsúlymonitorozás olcsó, egyszerű, hasznos módszer.

A vizelet mennyisége, színe, fajsúlya, ozmolalitása és vezetőképessége változik a dehidratáltsággal. A vizelet gyűjtése általában nem valósítható meg. Az ozmóméter drága, a fagyáspontcsökkenés mérése szakértő kézbe való. Alternatívája a vezetőképesség mérése, ez egyszerűbb eljárás és azonnal ad eredményt. A vizeletfajsúly mérése higrométerrel egyszerű, de naponta igényel kalibrálást és azonos hőmérsékletet. A refraktométer egyszerű eszköz, ahogy a reagenscsíkok használata is, bár szubjektív a szín leolvasása. A vizelet színét a Likert-féle hatpontos osztályozással mérik.

A vizeleteszek hiányossága, hogy a dehidráció fokát nem tükrözik elég pontosan. Kijelölt pontok, például az 1,020-at el nem érő fajsúlyérték a 290 mOsm/l alatti ozmolalitással, mint kritériumértékkel nem korrelál szorosan, ám mégis jól használható mutató az enyhe dehidratáltság jelzőjeként. A hirtelen nagy folyadékmennyiséget a vese kiürítheti, anélkül, hogy a vizeterek rendeződtek volna. A vizelet vizsgálata megoldható, de nem tükrözi pontosan a hidratáltsági állapotot.

A vér ozmolalitása, Na- és K-koncentrációja, hematokritértéke és hemoglobinkoncentrációja, valamint a plazmavolumen a szóba kerülő mutatók. Kutatási célra ezeket kell mérni, de gyakorlott vérvevő, eszközök, idő és költségek szükségesegek. 3%-os változások felett biztosan jelzik a dehidrációt, főleg, ha előtte mért normálértékhez lehet hasonlítani a mutatókat. Sokan a vizeletmutatókat tartják körjelzőbbnek, kutatási célú vizsgálatok azok is regisztrálандók.

A vizeterek közül az extracellulárisat érinti jobban a verejtékezés, ha diuretikum okozta a víz- és nátrium-

vesztést, akkor kevesebb a lehetőség arra, hogy az intracelluláris tér pótolja a keringő folyadék hiányát. A pályákon is használható a bioelektromos impedancia analízis elven működő (BIA) készülécsalád, a talpak és a kezek közötti ellenállás tükrözi a testösszetételt, komputált adatokat adva ki 1–2 percen belül. A bioelektromos impedancia spektroszkópia az intra- és extracelluláris vízteret is méri. A készülékek ára 5–10 ezer dollár [2,2 millió Ft-os ajánlatot kaptam BIS készülékre, Ref.]. A mérés pontatlansága 1% körül van, a teljes víztartalomban másfél-két és fél kilogrammos hiba fordulhat elő, a BIS készülékkel 1 kg alatti a pontatlanság. A mérési körülményeket pontosan be kell tartani, ezek közé a normális hidratáltság is beletartozik. A terhelés utáni állapot a hibalehetőséget növeli. A nem sportolói csoportokon kidolgozott egyenletek a sportolókon korlátozottan használhatóak, éppen a keresett kérdésre nem ad biztos választ. Ezzel együtt ezen mérőeljárásnak is van helye a sportorvoslásban.

Összefoglalóan: érdemes és kell a hidratáltsági állapotot mérni a súlycsoportos, a nagy verejtékvesztéssel járó sportágakban. A testsúly mérése egyszerű, fontos, de nem elég részletes információt ad. A reggeli második vizelet analízise fontos mutatókkal szolgálhat. Az impedanciaméréssel gyűlnek a tapasztalatok, amelyek még nem álltak össze ajánlássá.

Apor Péter dr.

Szerzett immundefektus – AIDS

Az antiretrovirális kezelésben részesülő HIV-fertőzöttek tbc immunválaszának helyreállítása. Schluger, N. W. és mtsai (Division of Pulmonary, Allergy and Critical Care Medicine, Columbia University College of Physician and Surgeons, PH-8 Center, 630 West 168th St, New York, NY 10032, USA): Chest, 2002, 122, 597-602.

Irodalmi adatok szerint az antiretrovirális kezelésben (ART) részesülő HIV-fertőzöttek immunválasza legalább részlegesen helyreáll. Ezt bizonyítja a CD4 T-lymphocytaszám növekedése, a gyakori fertőző ágensekre bekövetkező T-sejtszám-növekedés, valamint az a megfigyelés, hogy az opportunista fertőzések profilaxisa kellő biztonsággal elhagyható az ART-ben részesülők esetében.

ART nélkül a látens tbc- és HIV-fertőzöttek aktív gümőkóros megbetegedésének rizikója igen nagy, és ez valószínűleg a gamma-interferon (INF- γ) termelés csökkenésével függ össze. Az ART-ben részesülőknél az antituberkulotikus kezelés megkezdése után néhány héttel paradox módon nyirokcsomó-megnagyobbodás és láz jelentkezhet. E jelenség oka ez ideig nem ismert, de általában immunológiai eredetűnek tartják.

A szerzők az ART-ban részesülő látens vagy aktív tbc miatt antituberkulotikus kezelésben részesülők esetében vizsgálták az immunválasz helyreállításának, illetve javulásának jellemzőit. 10 HIV-fertőzött (valamennyien tuberkulin negatívak, 2 kivételével allergiások – mumpsz, candida) és 11 egészséges kontrollban (6 tuberkulin negatív, 5 pozitív) 1 évig 2 havonta prospektív módon mérték a helper T 1 típusú citokinek (INF- γ , IL-12, IL-2), és a helper T 2 típusú citokinek (IL-10) mennyiségét. A vírusszám csökkenése a terápia megkezdése után gyorsan megkezdődött, és 12 hónapja alatt folyamatosan csökkent. A mononuclearis sejtek számának növekedése és az INF- γ szekréció később indult meg, de az értékek az egészséges kontrollokét nem érték el. Az IL-2, IL-10- és IL-12-termelés változása nem volt egyértelmű.

Megállapítják, hogy az ART hatására a tbc immunválasz – nem azonnal, de – javul. Elképzelhető, hogy az AIDS-betegek aktív tbc-jének kezelésekor észlelt paradox jelenség – állapotromlás – a T-sejtek működésének helyreállása és a proinflammatoricus citokintermelés megindulásának késedelme miatt áll elő. Ez a paradox reakció csak tbc esetében fordul elő. Adataik igazolására nagyobb számú beteg hosszabb ideig tartó megfigyelését/követését tartják szükségesnek.

Károlyi Alice dr.

Szervátültetés

Csökkentett dóziszú kondicionálás allogén őssejt-transzplantáció előtt: alapelvek klinikai protokollok és előzetes eredmények. Schmid, C., Weisser, M., Ledderose, G. és mtsai ([Dr. med. Christoph Schmid] – KMT Ambulanz M 21 Klinikum Großhadern Marchioninstraße 15 – 81377 München, Németország, e-mail: christoph.schmid@med3.med.uni-muenchen.de): Dtsch. Med. Wschr., 2002, 127, 2186-2192.

A számos hematológiai betegségben jelenleg is legnagyobb kuratív potenciállal alkalmazható allogén csontvelő- vagy perifériás őssejtátültetés (SCT) egyik legfontosabb limitáló tényezője a transzplantációval kapcsolatos magas mortalitás (TRM). A morbiditás és mortalitás vezető oki tényezője az átültetést megelőző nagy dóziszú kemo/sugárterápia (kondicionálás). Az utóbbi években olyan terápiás protokollokat dolgoztak ki, melyeknél a kondicionálás intenzitásának csökkentését a donorsejtek hostsejtekkel szembeni sejtmediált immunreakciójával igyekeznek kompenzálni (graft versus host betegség: GVHD). Ennek elméleti alapját azok a megfigyelések adták, melyek során az átültetés után relapsusba kerülő betegek donor T-sejt-terápiával (donor lymphocyt infúzió: DLI) ismételt remisszióba kerültek és a donor vérképzést sikerült visszaállítani.

A Jose Carreras Einheit für hämatopoetische Transplantation in München centrumban zajló prospektív fázis II. csökkentett intenzitású klinikai protokollok eddigi eredményeit foglalják össze a szerzők három klasszikus indikációt adó betegcsoportban.

45 év feletti, krónikus myeloid leukémiában (CML), rossz prognózisú akut leukémiában (AML), illetve kemoszenzitív myeloma multiplexben (MM) szenvedő, HLA-identikus családi vagy idegen donorral rendelkező betegek klasszikus teljes test besugárzásból és cyclophosphamidból álló kondicionálásánál csökkentették a sugárdózist és a cyclophosphamid dózisát $1/3$ -ával, valamint kiegészítették fludarabinnal, illetve antithymocyt globulinnal. AML esetén mindezt megelőzően AMS- és AraC-tartalmú citoreduktív kezelést, MM esetén megelőző autológ SCT-t is alkalmaztak, a sugárdózist a két utóbbiban $2/3$ -ával csökkentették. AML és MM betegeknél az SCT-t követő immunuszuppresszió ciclosporin-A-ból (CSA) és mycofenolat mofetilből (MMF) állt, ezek mielőbbi csökkentése mellett GVHD indukcióra DLI-t is adtak.

A klinikai eredmények a megtagadás, GVHD, morbiditás és túlélés szempontjából mindhárom csoportban összehasonlíthatóak a teljes dóziszú SCT-val. A CML-ben szenvedő betegeknél az idősebb kor ellenére sem emelkedett a TRM (egy évnél 37%), de a javulás érdekében további sugárdózis-redukciót terveznek. A rossz prognózisú AML betegcsoportban elért 50%-os két éves túlélés az eddigi adatokhoz képest (12–33%) igen biztatónak tűnik, hasonlóan az egyéb csökkentett intenzitású kondicionálással elért eredményekhez. Kieme-

lendő a transzplantációt megelőző citoreduktív kezelés koncepciója, mely az egyébként DLI-terápiára kevésbé reagáló, azaz immunológiai targetkét kevésbé kedvező, gyorsan proliferáló myeloid malignitásokban is jó leukemiakontrollt eredményez. Az MM betegeknek a klasszikus allogén transzplantációval tapasztalt igen magas TRM-sal (1 évnél 70%) szemben az 1/6 halálessét 4/6 komplett remissziós válasszal az autológ/allogén tandem transzplantáció ígéretes perspektívájára hívja fel a figyelmet.

A csökkentett intenzitású kondicionálással bővíthető transzplantációs indikációs lista, illetve bővülő betegkör mellett a fő célok a remisszió meghosszabbítása, a gyógyulási arány emelése és az életminőség javítása. További fejlődési lehetőségek a specifikus donorsejtek transzfúziója, illetve a poszttranszplantációs immunosuppresszió módosítása rezisztencia, GVHD, illetve kilökődés megelőzésére.

[Ref.: A csökkentett intenzitású kondicionálás utóbbi tíz évben tapasztalható óriási fejlődését és elterjedését megelőzően a Kelemen Endre professzor által kidolgozott és alkalmazott dibrommannitol-tartalmú, csökkentett intenzitású kondicionáló kezeléssel már számos beteg került transzplantációra Magyarországon igen jó gyógyulási aránnyal. Sajnos erről a legtöbb mai eredményeket publikáló csoport elfelejtkezik, holott ők is részt vettek azokon a nemzetközi munkacsoportüléseken, ahol a magyar klinikai csoport európai vizsgálatokat kezdeményező előadásai elhangzottak és sorra érdekeltségbe fuladtak.]

Bátai Árpád dr.

Szív- és érsebészet

Multicentre Aneurysm Screening Study (MASS): Az abdominalis aorta aneurysmák ultrahangos monitorizálásának jelentősége a férfiak mortalitására – randomizált klinikai tanulmány. Buxton M. J., Day N. E., Marteau T. M., Scott R. A. P. és mtsai (Scott Research Unit, CMEC, St Richard's Hospital, Chichester PO19 4SE, Anglia): *Lancet*, 2002, 360, 1531-1539.

Nagy-Britanniában a hasi aorta aneurysmák rupturája miatti halálozás hatszor gyakoribb férfiakban, mint nőkben; a 65 év feletti férfiak mortalitásának 2,1%-ában játszik szerepet. A rupturált hasi aneurysmák betegek fele a kórházba szállítás előtt meghal. A sürgősséggel elvégzett műtétek

mortalitása 30–70%-os; a rupturált hasi aneurysmák ösztörtartalása tehát kb. 65–85%-os. A MASS csoport hipotézise az volt, hogy folyamatos ultrahangos nyomon követéssel – mely viszonylag olcsó, nem invazív módszer – a 65 év feletti férfiakban a hasi aorta aneurysmákkal kapcsolatos halálozás csökkenthető.

1997 januárja és 1999 májusa között 67 800, 65–74 év közötti angol férfit kértek fel a tanulmányukban való részvételre. A felkérést elfogadók (n = 33 839) időszakos ultrahang- és fizikális vizsgálaton vettek részt, valamint életminőséget vizsgáló standardizált teszteket tölthettek ki. A kontrollcsoportot azok a férfiak alkották (n = 33 961), akik nem kívántak részt venni a vizsgálatban. A tanulmány nyomon követési ideje: 2,9–5,2 év volt.

Az ultrahangos vizsgálat során (Hitachi EUB-405) regisztrálták a transzverzális és a longitudinális síkban mért legnagyobb aortaátmérőket. Azoknál, akiknél nem találtak hasi aorta aneurysmát (d ≤ 3 cm) vagy az aorta hasi szakaszát nem lehetett ultrahanggal látótérbe hozni nem került sor több ultrahangos ellenőrzésre. Akiknek az abdominalis aorta átmérője 3,0–4,4 cm volt, évente, akiknek 4,5–5,4 cm volt 3 havonta ismételt vizsgálaton vettek részt. Az 5,5 cm-t elérő vagy azt meghaladó aneurysmák esetén a beteget angiológiai osztályra irányították. Az elektív műtét indikációját az 5,5 cm-nél nagyobb aortaátmérő, az 1 cm-t meghaladó évenkénti növekedés, valamint az aneurysma által kiváltott közepesen súlyos, illetve súlyos tünetek megjelenése képezte. A folyamatos nyomon követés alatt álló csoportban 1333 (4,9%) férfinál találtak hasi aorta aneurysmát. Az aneurysmák 71%-a kicsi, 17%-a közepes, míg 12%-a nagy kiterjedésű volt.

Az ultrahangoscsoportban 322, míg a kontrollcsoportban 92 elektív műtetre került sor. A sürgősséggel elvégzett műtétek száma az ultrahangos csoportban 27, míg a kontrollcsoportban 54 volt. Sem az elektív, sem a sürgősségi műtétek posztoperatív mortalitása nem különbözött statisztikailag szignifikánsan a két csoportban (p = 0,12; p = 0,34). Hasi aorta aneurysmával összefüggésbe hozható okok miatt a tanulmányozott csoportban 65-en, míg a kontroll csoportban 113-an haltak meg az átlag 4,1 éves nyomon követési idő alatt. Valamennyi halálokot figyelembe véve ugyancsak nem találtak szignifikáns különbséget a két csoport összehasonlítása során, bár az ischaemiás szívbetegekből adódó mortalitás, ha

diszkrétan is, de alacsonyabb volt az ultrahangos csoportban.

A tanulmányozott csoportban az életminőséget vizsgáló tesztek (HADS, Spielberger-féle szorongási skála, SF-36, EuroQol EQ-5D) kitöltésére az ultrahangvizsgálat előtt került sor. Ezeket a teszteket minden egyes kontrollvizsgálat során ismételtén ki kellett töltenie a betegnek. A kontrollcsoportban ezen tesztek kitöltése mindössze egy alkalommal, a házi orvosok segítségével történt. Az ultrahangos és a kontrollcsoportbeli betegek tesztjeinek kiértékelése során kapott eredmények sem egymástól, sem pedig a nemnek és a kornak megfelelő értékektől nem különböztek szignifikánsan. Ugyancsak nem volt szignifikáns különbség azon férfiak pontértékei között, akiknek az ultrahangos eredménye pozitív, illetve akiknek negatív volt; akik műtéten estek át, illetve akik sorozatos kontrollvizsgálatokon vettek részt.

[Ref.: A MASS nagy beteganyagot felölelő, részletes tanulmány. A kapott eredmények értékét némileg korlátozza, hogy hiányzik a részt vevők anamnesztikus adatainak, valamint rizikófaktorainak ismertetése. A MASS, illetve számos kisebb, randomizált tanulmány hasonló eredményei alapján kijelenthetjük, hogy ismételt ultrahangvizsgálattal – mellyel az emberek 99%-ának ábrázolható a hasi aorta – az aortaátmérő változásai jól nyomon követhetők és ezáltal az abdominalis aneurysmarupturák és a sürgős sebészi beavatkozások száma csökkenthető.]

Dósa Edit dr.

Trópusi medicina

A filariasis eradikációjára irányuló tömeges gyógyszerelés Pápua-Új-Guineában. Bockarie, M. J. és mtsai ([Dr. Kazura] Division of Geographic Medicine and Center for International Health, Case Western Reserve University School of Medicine and University Hospitals of Cleveland, 2109, Adelbert Rd. W137, Harlan Wood Bldg., Cleveland, USA, OH 44106); *N. Engl. J. Med.* 2002, 347, 1841-1847.

A *Wuchereria (filaria) bancrofti* a trópusi és szubtrópusi területeken igen elterjedt filariasis egyik kórokozója. A féreg a nyirokterhelés gátlásával elephantiásist, hydrokelét és chyluriát okoz. A megtermékenyített nőstény microfilariákat juttat a véráramba, ezek vérszíváskor a szúnyogokba (anopheles, culex), majd innen az újabb gazdába jutnak.

Az eradikáció elméleti alapja az, hogy a specifikus gyógyszerek segítségével (diaethylcarbamazine, ivermectin) a fertőzöttek vérében a fertőzőképes microfiliariák mennyiségét olyan alacsony szinten kell tartani, hogy vérszíváskor ne kerüljön a moszkítókbá a transzmisszióhoz szükséges mennyiségű kórokozó; a fertőzési lánc így megszakítható.

A filaria élettartama a szervezetben 5–6 év, emiatt a terápiás beavatkozást

öt évre kellett tervezni. A prospektív, nyílt vizsgálatban mintegy 2500, öt év feletti helyi lakos vett részt, akiket betegségük súlyossága alapján osztályoztak. Évente 4 alkalommal végeztek kezelést. A vér microfilaria pozitivitása, főleg a közepesen fertőzöttek között, 86–98%-kal csökkent. Jelentősen csökkent a hydrokele és a lymphoedema incidenciája, és a korábban már betegek klinikai tünetei kifejezetten javultak. A gyermekpopu-

lációban újabb megbetegedés alig fordult elő, ami igazolja, hogy a filaria-transzmisszió gyakorlatilag megszűnt.

A filiaris előfordulása és súlyossága az 5 éven át tartó kísérleti időszak alatt, az évente négyszeri kezeléssel a közepesen fertőzöttek között jelentősen csökkenthető volt, magas fertőzöttségi arány esetén azonban hosszabb ideig tartó kezelés látszik szükségesnek.

Budai József dr

LEVELEK A SZERKESZTŐHÖZ

Adatok az extrapulmonalis tbc-ankétok történetéhez

T. Szerkesztőség! Az Orvosi Hetilap 2002. évi 52. számában megjelent Emlékezés az Extrapulmonalis tbc-ankétok... c. cikk beszámolóí részét érdeklődve olvastam. (Egy kis hiúság: örültem annak, hogy a felsorolt személyek többségének nevét ismerem a különböző szaklapok korábbi olvasása révén.) A beszámoló szép részéhez nem is kell hozzászólnom. A „nem kellően tájékozottak...” mondatzszakasz viszont írásra késztet, a felsorolásra kerülő indokok alapján.

Hogy pontosan kik voltak azok a tisztiorvosok, orvosvezetők, akik a „morbus hungaricus” jelölést alkalmazták a XX. sz. elején, ill. főként a 20-as években? Az akkor nyomorgó magyarság megbetegedési trendje miatt alkalmazták ezt – nem tudom kik voltak; talán a tényeket számomra ismertetőik sem névhez – személyhez kötnék... A helyzet azonban az volt, hogy faluszociológusok (népi írók?), körorvosok, akik aprófalvas területeken (pl. Baranya) mezőgazdasági „főlös” munkaerővel rendelkező részeken (pl. „Viharsarok”) dolgoztak; a területüket jól ismerő orvosvezetők, ill. tisztiorvosok együtt találták azt mondani, hogy a jelzett vidéken, azaz akár mezőgazdasági városban élők közötti tbc-morbidityás, ill. mortalitás jelenkori „morbus hungaricus”-nak minősül. Részletezhethetném azokat a lakásvizonyokkal, az egy helyiségben élő többgenerációs családban tengődő „száraz betegség”-ben sínylődők, és folyamatos fertőző

gócot fenntartók, valamint a táplálkozási hiánnyal küszködők ügyével és összefüggéseivel... – úgy vélem szükségtelen.

Akik a jelzést megadták – a kormányzat számára is! – tudták, mi volt a XVI–XVII. századi morbus hungaricus (ahogy ma is tudni véljük...). Nekem olyan „szerencsém” volt az 50-es évek közepén, hogy három olyan m. kir. tiszti főorvossal kerültem munkakapcsolatba, akik – mint pl. az előbbi témát is – átadták több évtizedes tapasztalataikat. Országos hírnévre talán nem tettek szert, de Baranyában, Pécssett köztisztvisletben álló személyek, orvosvezetők voltak. Nem szerénytelenség, ha nevüket is leírom. Legismertebb – Pécssett később utcát is neveztek el róla! – dr. Hal József, korábban Baranya vármegye és Pécs szab. kir. város tiszti főorvosa, a tanácsrendszert idején Pécs mj. város főorvosa (egészségügyi osztályvezető). Kor szerint a legidősebb dr. Kádas Lajos volt – a két kórboncnok főorvos, László és István apja –, régebben Siklói Járási tiszti főorvos (átmenetileg egyidejűleg a Siklói Kórház igazgatója, egyébként szemész szakorvos!); később Pécssett kerületi főorvos. Rövid ideig közvetlen főnököm volt, és megtisztelt azzal, hogy nemcsak utódjaként kezelte, hanem fiaként is szeretett. (Aztán nem lettem utódja; szebb volt a munkahigiéné.) Dr. Ratkóczy Károly a Szentlőrinci Járás tiszti főorvosa, majd 1951-től Pécs mj. város Állami Közegészségügyi Felügyelője, 1956-tól a Pécs mj. városi KÖJÁL igazgatója volt; és 1972. évi nyugdíjaztatásáig tulajdonképpen iránítóm volt.

Számomra egyértelmű, hogy ezek a magasan kvalifikált, lelkiismeretesen dolgozó orvosvezetők „kellően tájékozottak” voltak, még akkor is, ha nevük az országos kiválósági listán nem szerepel. Riskó főorvos úr feltehetően más, nem megfelelő forrásból értesült az általa „helytelennek” minősített elnevezésről.

Tartozunk azzal a múltal, hogy ismert összefüggések és tények nyomán kellő megbecsüléssel emlegessük a „régiek”-et, a névteleneket is, akik a maguk idején – hol van már 1920? – becsületesen álltak helyt az egészségügyi ellátásban.

Meláth Ferenc dr.

T. Szerkesztőség! Nagyon köszönöm Meláth Ferenc dr. hozzászólását az „Extrapulmonalis tbc Ankétok”-ról szóló cikkemhez (Orv. Hetil., 2002, 143, 2892–2894.)

Legelőször is azt tartom szükségesnek hangsúlyozni, hogy cikkem az extrapulmonalis gümőkór egyik fontos fejezetéről szól: a 20 éven át megrendezett összejegyzetek történetéről. Tevékenységünkkel akkor azt akartuk alátámasztani – ami régóta köztudott volt, csak nem vették (veszik!) eléggé figyelembe –, hogy a gümőkór az egész szervezet megbetegedése, annak ellenére, hogy legnagyobb számban a tüdőben jelentkezik. Ennek több oka is van.

Szerettem volna megörökíteni tevékenységünk kialakulását, és azt is, milyen tekintélyes orvosok vettek részt a küzdelemben, segítették mun-

kánkat. Az 50-es évek elején, amikor még nem gépkocsival közlekedtek a professzorok sem, vették a fáradságot a szakmák „óriásai”, hogy elutaztak Kakasszékre, Szentésre, Mátraházára, Nyíregyházára, hogy előadásokat tartsanak, vitákban vegyenek részt. Ennek a közös erőfeszítésnek, lelkesedésnek lett az eredménye – amint cikkemben is idéztem –, hogy míg 1950-ben 700 beteg halt meg csont- és ízületi gümőkórban, 1962-re ez a szám évi 62-re csökkent!

Amit Meláth dr. személyes tapasztalatai alapján is megerősít, hogy a tbc-betegség akkoriban is pusztító járvány volt Magyarországon, nem vitatom. Annál inkább nem, hiszen 1948-tól kezdve évtizedeken át magam is részt vettem az ellene folytatott küzdelemben.

A hozzászólásban kiemelt „mondatszakkasszal” kapcsolatos félreértés tisztázása érdekében – ami miatt Meláth dr. hozzászólását tulajdonképpen írta – meg kell említenem, hogy a szöveg a következő mondatlall folyta-

tódik: „Jóllehet az elnevezéshez sem a gümőkórnak, sem a magyarságnak nincs semmi köze.”

Azért írtam ezt, mert megengedhetetlennek tartom, hogy „a nem kellően tájékozottak” megalázóan megbélyegző jelzővel, a tbc-s betegséget csupán népünkkel hozzák kapcsolatba, mintha ez csupán „magyar betegség” lenne. Netán mi terjesztettük volna el az egész világon.

Általában nem tartom szerencsés dolognak, hogy bizonyos betegség elnevezését népekhez, népcsoportokhoz kötik, ezzel megbélyegezve azokat. Csak egy példa: a „mongoloid idióta” nem azt jelenti, hogy a mongolok között sok az idióta, csupán azt, hogy nekik is ferde a szemük! Így van ez a „morbus hungaricus” kifejezéssel kapcsolatban is. Nekünk csak annyi közünk volt az elnevezéshez, hogy a török felszabadító háborúk idején a „Hungariában” harcoló, főként német zsoldosok között, a fertőzött ivóvízzel és egyéb szennyes anyagokkal terjedő járványserű, tifuszos jellegű

betegség pusztított. Ez azonban nem a tbc volt! Nem pusztította a közelben táborozó törököket és a magyar lakosságot sem, mert megfelelőbb tábori egészségüggyel, illetve táplálkozási és vallási kötöttségekkel éltek.

Mindezekről már Győry Tibor monográfiát írt (1901), igyekezett tisztázni, valójában mi volt a „morbus hungaricusnak” nevezett járvány oka. Magam is írtam erről cikket (Orv. Hetil., 1997, 138, 2946-2949.), mert ez a kérdés ma sincs eléggé tisztázva a köztudatban.

Különlenyomatát közvetlenül elküldtem Meláth dr.-nak. Itt felesleges lenne megismételni. A hozzászólás tárgyát jelentő cikkben ugyanis nem erről van szó!

Remélem, hogy a fentiek és megküldött különlenyomatom szándékomról és a „megfelelő forrásból” szerzett tájékozottságomról meggyőzik Meláth dr.-t.

Hozzászólását ismételtelen megköszönöm.

Riskó Tibor dr.

KÖNYVISMERTETÉSEK

Dr. Pető Zoltán: A depresszió felismerése és gyógykezelése időskorban

Szeged, 2002.

Európa, s hazánk lakosságára is az „előregedés” jellemző, amely fokozódó terhet jelent az egészségügynek, gazdaságnak. Időskorban növekszik a depresszióban szenvedők aránya, amely állapot nagyfokú életminőségromlást jelent az egyén számára. A depressziós állapotok rontják a testi betegségek gyógyulásának esélyeit, károsan befolyásolják a cardiovascularis tényezőket, megnövelik a kórházi kezelések időtartalmát, csökkentik a beteg-család, beteg-orvos közti compliance-t. A depressziót időskorban kevesebbszer ismerik fel, és kevesebbszer kezelik, mint ahogy az szükséges volna. Irodalmi adatok szerint 109 felismert depresszió esetén csak 9,7%-ban írnak fel az orvosok megfelelő gyógyszert.

Pető Zoltán dr. által írt összefoglaló célja, hogy felhívja a figyelmet a dep-

resszió felismerésének jelentőségére, valamint a gyógykezelés fontosságára. Ahhoz, hogy a depresszió korai diagnózisához jussunk, eredményesen kezeljük, gondolni kell rá, ismerni kell a tüneteit, diagnosztikus módszereit, megfelelő konzultatív háttérrel kell rendelkezni.

A könyv ismerteti a depresszió kialakulásában szerepet játszó biológiai és pszihoszociális tényezőket. Bemutatja az időskori depresszió elsődleges és másodlagos tüneteit, a figyelmet érdemlő kísérőjelenségeket (amelyek meghatározóak lehetnek a gyógyszerelésben, compliance-ben). A tanulmány foglalkozik a depressziós betegek felismerésére kidolgozott klinikai tesztvizsgálatokkal, azok jelentőségével, nemcsak a diagnosztikában, hanem a folyamat követésében is. Áttekinti az időskori depresszió gyógykezelését, a főbb szempontokat, megfontolásokat, az elvárásokat az adott gyógyszerrel kapcsolatban, jól érthető táblázat formájában összefoglalja az új típusú antidepresszánsokat is,

útmutatást ad a gyógykezelés időtartamára, a gyógyszerelváltás indokoltságára, érintve a terápiaerezisztens depressziót is. Hangsúlyozza a társbetegségek gyógykezelésével összehangolt depressziókezelés jelentőségét. Külön fejezetet szentel a pszicho-szocioterápia szerepének, s nem utolsósorban foglalkozik a depressziókezelés gazdasági és költségvonzataival is.

A könyvet ajánljuk azon kollégáknak, akik többet szeretnének tudni erről az „aluldiagnosztizált” betegségről, hiszen megfelelő kezeléssel a depressziós betegségek jelentős része gyógyítható, ugyanakkor a segítségnyújtás elmaradása esetén a legsúlyosabb depressziós tünet, az öngyilkossági gondolat életveszélyes állapotot jelent.

Hagymási Krisztina dr.

Dr. Decsi Tamás: A csecsemőtáplálás szakkönyve

Dialog Campus Kiadó,
Budapest–Pécs, 2002.

A csecsemőtáplálás fontossága hosszú évtizede ismert. Számos könyv, referátum, közlemény foglalkozik vele. Decsi Tamás könyve több, mint csecsemőtáplálás módszerének ismertetése. Az alapfogalmakon kívül ismerteti a táplálás, tápanyagok fontosságát, felszívódásának tudományos hátterét.

A könyv elsősorban a csecsemő- és gyermekgyógyászoknak szól, de az édesanyák is jól használhatják csecsemőjük helyes táplálása érdekében. A bevezetésben a szerző leírja a magzat tápanyagigényét a magzati test felépülés érdekében. Ennek figyelembevételével ad tanácsokat a várandós anya étrendjére vonatkozóan. Ismerteti az újszülött anyagcseréjének változását a megszületés után, tárgyalja a placentaris táplálásról történő áttérést a női tejre vagy tápszerre, illetve az anyagcsere változásait a megszületést követően. Foglalkozik a tejelválasztás élettanával, a női tej fehérje-, szénhidrát- és zsírtartalmával, a tejelválasztás hormonális szabályozásával. Részletesen ír az újszülött- és csecsemőkorban adott tápanyagok emésztéséről és felszívódásáról.

A könyv második része az egészséges csecsemő táplálásáról tájékoztat, kiemeli a szoptatás fontosságát, de felsorolja az ellenjavallatokat is. Ismerteti az anyatejptóló csecsemőtápszerreket, kiemelve a különleges összetételű anyatejptóló készítményeket, mint pl. a fehérjehidrolizátumot tartalmazó tápszerreket, a hosszú

szénláncú, többszörösen telítetlen zsírsavakkal kiegészített tápszer, szója alapú csecsemőtápszerreket és az elválasztó készítményeket. Ismerteti a tápszeres táplálás gyakorlati kivitelezését, összehasonlítja a szoptatott és a tápszerrel táplált csecsemők közötti különbségeket.

A könyv harmadik része a beteg csecsemők táplálásáról szól, elsősorban a koraszülöttek helyes étrendjéről, de ismerteti a dysmaturus, anyagcsere-betegségben szenvedő dystrophiás csecsemők táplálását is.

A könyv nagy segítséget nyújt a csecsemőkkel foglalkozó orvosoknak és az édesanyáknak.

Bodánszky Hedvig dr.

Réti G. Péter:
A kéz röntgenvizsgálata

Golden Book Kiadó, Budapest, 2002. 124 oldal, 111 ábra

Az emberré válás fontos eszköze az emberi kéz. A kéz klinikai betegségeiről számos könyv jelent meg. Réti

G. Péter könyve: A kéz röntgenvizsgálata hiánypótló a szakirodalomban, hiszen kb. 50 kórkép röntgenleírását ismerteti, melyek a radiológiai irodalomban ennyire összefoglalóan és részletesen nem szerepelnek. A reumas és az ehhez csatlakozó kórképek részletes ismertetése azért is dicséretes, mert sok mozgásszervi megbetegedéssel foglalkozó szakorvos ismerete ezen a téren hiányos.

Az, hogy a könyvből hiányzik a kéz daganatainak ismertetése, a monográfiának előnyére szolgál, hiszen ez a téma már az onkoradiológiához tartozik, és e könyvben való tárgyalása úgy bővítené a könyvet, ami nem szolgálná annak előnyét.

A szerző kidolgozta a kéz nagyításos röntgenfelvételének egyik új technikáját, amely a szakember számára a diagnózis szempontjából fontos.

A könyv sikeres használatát nemcsak a mozgásszervi megbetegedésekkel foglalkozó orvosoknak ajánlom, de hasznos segítője a monográfia a családorvosok, szakorvosjelölteknek is.

Bender György dr.

„Be kell vinni az életet a tudományba, hogy a tudományt kivihezzük az életbe.”

Kossuth Lajos

HÍREK

A Magyar Kardiológusok Társasága Experimentális Szekciója, a Pécsi Tudományegyetem Általános Orvosi Karának Kísérletes Sebészeti Intézete az International Academy of Cardiovascular Sciences támogatásával 2003. szeptember 25–27. nemzetközi szimpóziumot rendez, melynek címe:

„Myocardial Cytoprotection – From Basic Sciences To Clinical Perspectives”

A rendezvény nyelve angol, helye a Pécsi Akadémiai Bizottság Székháza, Pécs, Jurisics Miklós u. 44.

A kongresszus elnöke: *Dr. Róth Erzsébet* egyetemi tanár, Pécsi Tudomány-

egyetem Általános Orvosi Kar Kísérletes Sebészeti Intézete,

7624 Pécs, Kodály Zoltán u. 20.

Tel: 72/535-820, fax: 72/535-821,

e-mail: zsoka@expsurg.pote.hu

A tudományos bizottság titkára:

Dr. Lantos János egyetemi docens,

e-mail: janos@expsurg.pote.hu

A kongresszus honlapja:

<http://expsurg.pote.hu/ismc2003>

Pályázati felhívás

A **Kéri Pharma Kft.** (4032 Debrecen, Bartha B. u. 7.) pályázatot hirdet oktató, gyógyító, kutató munkát végző orvosok és gyógyszerészek részére.

A pályázat célja: a szakemberek tudományos munkájának, továbbképzésének, az oktatásnak, gyógyításnak, kutatásnak, a minőségi betegellátásnak, a népegészségügyi programnak a támogatása.

A pályázat tárgya:

– hazai és külföldi kongresszusi részvétel

– eszközök, berendezések beszerzése
– irodalmak, szakmai segédanyagok elérése

– betegellátási projektek támogatása
– minőségi betegellátást szolgáló egyéb tevékenység támogatása

Feltételek:

– szakmai önéletrajz

– a pályázat indoklása

– magyar állampolgárság

Az elbírálást minden hónap utolsó hetében bizottság végzi, melynek eredményéről a pályázó 30 napon belül értesítést kap. Az anyagokat bizalmasan kezeljük, nem küldjük vissza és elbírálás után nem őrizzük meg.

Határidő: 2003. december 31-ig folyamatos Beküldési cím: *Dr. Nagy Mária* orvosmarketing igazgató, Kéri Pharma Kft. 4012 Debrecen, Pf. 10.

Naphegy utcában orvosi rendelőknek, lakásnak egyszerre használható kétszintes 120 nm-es öröklakás kiadó. Tel: 375-2077, (06-20) 511-002

PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK

A Fővárosi Önkormányzat Szent László Kórház (1097 Budapest, Gyáli út 5-7.) felvételt hirdet *I. Gyermekegyógyászati Osztályára 1 fő* központi gyakornoki rendszerbe kerülő *infektológus szakorvosjelölt* számára.

Pályázati feltételek: általános orvosi diploma, magyar állampolgárság, MOK tagság, OONY-ba vételről igazolvány, működési nyilvántartásba vételről igazolvány, szakmai önéletrajz, erkölcsi bizonyítvány.

Bérezés megegyezés szerint.

A pályázatokat a megjelenéstől számított 30 napon belül *Dr. Szalka András* orvos-igazgatónál, illetve a Humánpolitikai Osztályon lehet benyújtani.

A Fővárosi Önkormányzat Károlyi Sándor Kórház és Rendelőintézet (1041 Budapest, Nyár utca 103.) kórházi orvos-igazgatója *orvosi* állást hirdet az intézet *Neurológiai Osztályára*.

Neurológiai szakképesítéssel rendelkező vagy szakvizsga előtt álló kolléga jelentkezését várjuk.

Az osztály modern EEG és EMG készülékkel fel van szerelve.

Jelentkezés: *Dr. Kiss Gábor* osztályvezető főorvosnál.

Tel: 369-5597

A Fővárosi Önkormányzat Szent László Kórház (1097 Budapest, Gyáli út 5-7.) felvételt hirdet a *VII. Belgyógyászati Osztályára 1 fő* központi gyakornoki rendszerbe kerülő *infektológus szakorvosjelölt* számára.

Pályázati feltételek: általános orvosi diploma, magyar állampolgárság, MOK tagság, OONY-ba vételről igazolvány, működési nyilvántartásba vételről igazolvány, szakmai önéletrajz, erkölcsi bizonyítvány.

Bérezés megegyezés szerint.

A pályázatokat a megjelenéstől számított 30 napon belül *Dr. Szalka András* orvos-igazgatónál, illetve a Humánpolitikai Osztályon lehet benyújtani.

A Lumniczer Sándor Kórház-Rendelőintézet (9330 Kapuvár, Dr. Lumniczer S. u. 10.) mátrix rendszerben működő 4 alapszakmás, aktív fekvőbetegellátást nyújtó munkahelyre állást hirdet *1 fő szülész-nőgyógyász, 1 fő csecsemő- és gyermekgyógyász szakorvos (vagy közvetlen szakvizsga előtt állók)* részére, továbbá *1 fő radiológus szakorvos* részére.

Az állások azonnal betölthetők, lakás megbeszélés tárgya.

Érdeklődés: *Dr. Ballagi Farkas* igazgató főorvosnál.

Tel: 96/241-222

A Fővárosi Önkormányzat Szent László Kórház (1097 Budapest, Gyáli út 5-7.) felvételt hirdet *Sebészeti Osztályára 1 fő* központi gyakornoki rendszerbe kerülő *infektológus szakorvosjelölt* számára.

Pályázati feltételek: általános orvosi diploma, magyar állampolgárság, MOK tagság, OONY-ba vételről igazolvány, működési nyilvántartásba

vételről igazolvány, szakmai önéletrajz, erkölcsi bizonyítvány.

Bérezés megegyezés szerint.

A pályázatokat a megjelenéstől számított 30 napon belül *Dr. Szalka András* orvos-igazgatónál, illetve a Humánpolitikai Osztályon lehet benyújtani.

A Pest Megyei Flór Ferenc Kórház mb. főigazgatója az *I. Belgyógyászati Osztályra szakorvosi és általános orvosi* állást hirdet.

Gasztroenterológiai területen szerzett gyakorlat előnyt jelent.

A pályázatokat *Dr. Marcell Mihály* mb. főigazgatóhoz kell benyújtani.

Cím:

2143 Kistarcsa, Semmelweis tér 1.

Részletes információ kérhető: *Dr. Farkas Iván* osztályvezető főorvostól [telefonszám: (06-28) 506-540].

A Fővárosi Önkormányzat Szent László Kórház (1097 Budapest, Gyáli út 5-7.) felvételt hirdet a *VII. Belgyógyászati Osztályára 1 fő* központi gyakornoki rendszerbe kerülő *infektológus szakorvosjelölt* számára.

Pályázati feltételek: általános orvosi diploma, magyar állampolgárság, MOK tagság, OONY-ba vételről igazolvány, működési nyilvántartásba vételről igazolvány, szakmai önéletrajz, erkölcsi bizonyítvány.

Bérezés megegyezés szerint.

A pályázatokat a megjelenéstől számított 30 napon belül *Dr. Szalka András* orvos-igazgatónál, illetve a Humánpolitikai Osztályon lehet benyújtani.

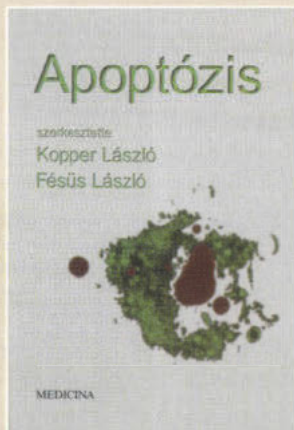
A rendezvények és a kongresszusi híryanagok *leadásának határideje* a lap megjelenése előtt **40 nap, a 6 hetes nyomdai átfutás miatt.**

Kérjük megrendelőink szíves megértését.

Medicina Könyvkiadó Rt.

MEDICINA KÖNYVKIADÓ

ajánlata



Apoptózis

Szerkesztette: Kopper László, Fésüs László

Az utóbbi évek biomedicinális kutatásainak egyik "sztárja" a programozott sejthalál: az apoptózis. Kiderült, hogy a sejtrendszerek, a szövetek és az egész szervezet szerkezeti és funkcionális egyensúlyában a sejtek szabályozott keletkezése és differenciált működése mellett alapvető szerepet játszik az ugyancsak szabályozott sejthalál. A szabályozás, a program jelátviteli utakon, végrehajtó eseménysorozatokon keresztül valósul meg, a halálreceptoroktól és ligandjaiktól a kaspázkaskádáig és tovább. Az apoptózis nem csak a normális egyedfejlődés egyik feltétele, és szabályozott körülmények között a feleslegesség vált sejtek eltávolításának legfontosabb útja, de hibája számos betegség kialakulásában és lefolyásában kulcsszerepet játszik vagy azért, mert elégtelenül, vagy mert fokozottan, de mindenképpen szabálytalanul működik (pl. daganatos betegségek, autoimmun betegségek, neurodegeneratív és kardiovaszkuláris megbetegedések, fertőzések stb.). Érthető, hogy az utóbbiak miatt az apoptózis egyes lépései ma már terápiás célpontnak számítanak. A kutatás

ezen a területen is rohamléptekkel halad, így a könyv szerzői is csak arra vállalkozhatnak, hogy a legújabb adatok tükrében bemutassák az apoptózissal kapcsolatos legfontosabb jelenségeket: a sejthalál normális programját, annak egyes betegségekben bekövetkező hibáit és ismeretük felhasználhatóságát a terápia tervezésében. Eközben képet alkothat az olvasó arról, hogy milyen csodálatos logika vezérli a sejtek működését, hogyan függ össze a sejtek szaporodása és pusztulása, és miként lehet a sejt halála az élet záloga.

Formátum: 168 × 238 mm Terjedelem: 474 oldal Bolti ár: 4780 Ft

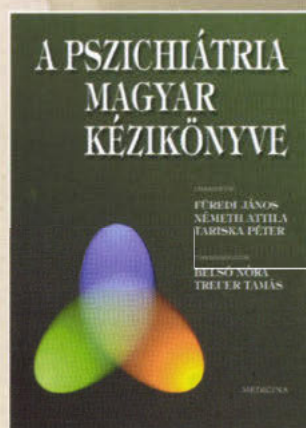
A pszichiátria magyar kézikönyve

Szerkesztette: Füredi János, Németh Attila, Tariska Péter

Harmadik kiadás

A könyv megjelenését a szakterület rohamos fejlődése és az ugyancsak fejlődő magyar pszichiátria növekvő információszükséglete tette szükségessé. A harmadik kiadás nemcsak a klasszikus pszichiátria ismereteit foglalja össze (pszichopatológia, szemléleti modellek, vizsgálómódszerek, betegségmódszerek, terápiák), hanem áttekintést ad a korszerű neurobiológiai, pszichofarmakológiai és társadalomtudományi kutatásokról és fejleményekről is. A kötet a korszerű nozológiai rendszerekre (DSM-IV, BNO-10) támaszkodik. Az egyes fejezeteket a legjobb magyar szakemberek írták. Elsősorban szakorvosoknak és szakvizsgára készülőknek ajánljuk, de a kézikönyv jellege miatt hasznosítani tudja minden gyakorló orvos és az elmeegészségügy, a mentálhigiénié területén dolgozó szakember is.

Formátum: 202 × 285 mm Terjedelem: 978 oldal Bolti ár: 7200 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

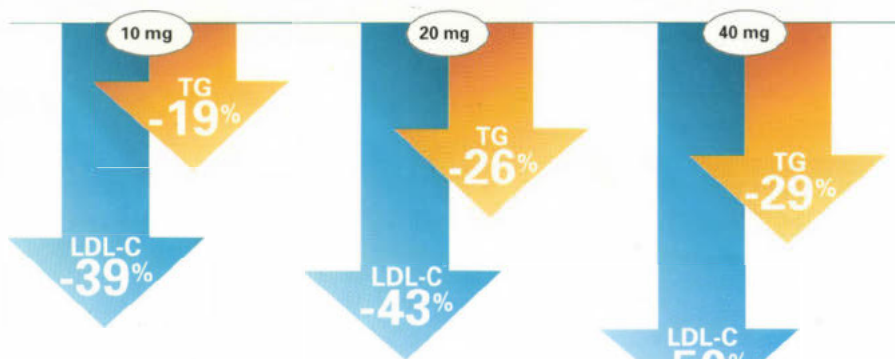


SORTIS®

atorvastatin calcium
tablets

A VILÁG LEGGYAKRABBAN HASZNÁLT
LIPIDSZINT CSÖKKENTŐ KÉSZÍTMÉNYE³

A teljes dózistartományban erélyes hatás
a lipid paraméterekre²



Már a Sortis® 10 mg-os kezdődózisával
hypercholesterinaemiás betegek 83%-a elérte
az NCEP ATP III LDL-koleszterin célértéket¹

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

ATC: C10AA05

Hatányanyag: 10 mg, ill. 20 mg, ill. 40 mg atorvasztatin (atorvasztatin-kalcium formájában) filmtablettsként. **Javallatok:** A diéta kiegészítéseként az emelkedett összkoleszterin-, LDL-koleszterin-, apolipoprotein-B és trigliceridszint csökkentése, primer hypercholesterinemiában, beleértve a familiáris hypercholesterinaemiát (heterozigóta forma) és kevert hyperlipidaemiában (Fredrickson szerinti IIa és IIb típus), ha a diéta és egyéb, nem gyógyszeres beavatkozások nem hoznak eredményt. **Hemizigóta:** familiáris hypercholesterinemiás betegek összkoleszterin- és LDL-koleszterinszint csökkentésére alkalmazható. **Ellenjavallatok:** Túlzottakényság, akh, májbetegség vagy a szérumtranszaminázok tisztázatlan emelkedése a normális érték háromszorosára fölé; myopathia terheséggel, szoptatással; fogamzóképes korban a terheséggel szemben megfelelően védekező nők számára. **Adagolás:** Az atorvasztatin alkalmazása előtt a betegek a szokásos lipidszintet csökkentő diétét kell előírni, és azt az atorvasztatin kezelés ideje alatt is folytatni kell. A szokásos kezdődózis napi 1-szer 10 mg atorvasztatin. Az adagolást egyedileg, a kiindulási LDL-koleszterin szint, a kezelés célja és a beteg reagálása alapján kell módosítani. Az adagolást 4 hetes vagy nagyobb időközönként indokolt a klinikai képek megfelelően módosítani. **A maximális napi adag:** 1-szer 80 mg. A gyógyszert bármely napszakban, étkezéstől függetlenül be lehet venni. Szűkített vesefunkciójú betegek Sortis-kezelése során a plazmakoncentrációjú 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, élmégyés, myalgia, asthenia, hasmenés és álmatlanság. Klinikai jelentőségű szérumtranszamináz emelkedést (több, mint a normális érték felső határának 3-szorosá) a Sortissal kezelt betegek 0,8 %-ában mérték.

A szérum kreatininfoszfoforináz (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 Sortissal kezelt betegek 0,4 %-ában észleltek. Ezen betegek 0,1 %-a szomatot be izomfájdalmakkal, az izomzat érzékenységgel vagy gyalogsággal. **Gyógyszerkölcsönhatások:** Az atorvasztatin és ciklosporin, fibrátok, makrolid antibiotikumok, ideértve az eritromicin, is, az azol-típusú antimikotikumok vagy nikotinsavszármazékok (niacin) együttdása növeli a myopathia kifejlődésének kockázatát, melyhez ritka esetekben rhabdomyolysis, ill. - a myoglobinuria következményeként - veselégtelenség csatlakozik. Sortis és warfarin egyidejű bevétele a kezelés első napjaiban a prothrombínidő kismértékű csökkenését eredményezte, ami 15 nap alatt normalizálódott. **Figyelmeztetés:** A kezelés kezdetekor és az után is szabályos időközönként el kell végezni a májfunckió próbatékat. Ha az ALT vagy AST érték tartósan meghaladja a normális érték háromszorosát, ajánlatos a Sortis adagját csökkenteni vagy a kezelést abbahagyni. Atorvasztatin-kezelés alatt álló betegekben megfigyelték az idővel növekvő myalgia, zömöröcskét. Meg kell szüntetni az atorvasztatin-kezelést, ha a CPK-aktivitás jelentősen emelkedik, vagy ha myopathiát lehet kórosítani, ill. feltételezni. Myopathiára utaló tünetek esetén ellenőrizni kell a CPK-aktivitást a vérben. Ha ez huzamosabb időn át jelentősen emelkedett marad (CPK nagyobb, mint a felső határérték tízszerese), javasolt az adag csökkentése vagy az atorvasztatin-kezelés abbahagyása. A Sortis ellenjavalt terheséggel és szoptatással.

Megjegyzés: csak vényre adható ki.
Somagság: 30 db 10 mg, 20 mg, 40 mg filmtabletta.
További információ: ld. Részletes Alkalmazási előírás.

Alkalmazási előírás OGYI-eng. száma: 15870/1/01



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

1. Data on File, Pfizer Inc., New York, NY. Treat to Target study (a kiindulási LDL-C átlagi: 5,3 mmol/l)
2. Pooler results (mean) from 2 multicenter, placebo-controlled, dose-response studies in patients with hypercholesterolemia.
Nawrocki JW, Weiss SR, Davidson MH, et al. Reduction of LDL cholesterol by 29% to 60% in patients with primary hypercholesterolemia by atorvastatin, a new HMG-CoA reductase inhibitor. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1995;15:678-682.
Schrott H, Fereshatian AG, Knopp RH, et al. A multicenter, placebo-controlled, dose-ranging study of atorvastatin. J Cardiovasc Pharmacol Therapeut 1998;3:119-124
3. IMS National Prescription Audit; May 2001.

Sort-2003/1/10.