

ORVOSI HETILAP

A l a p í t v á 1 8 5 7 - b e n

144. évfolyam, 22. szám

2003. június 1.

560 Ft

Merevedési zavarok konzervatív kezelése 1061

KLINIKAI TANULMÁNYOK

A felnőttkori coeliakia felismerésének lehetősége szűrővizsgálatok alkalmazásával immunológiai szakambulancián jelentkező betegekben 1069

A *Helicobacter pylori* fertőzés eradikációja Magyarországon (1993–2002): metaanalízis 1077

EREDETI KÖZLEMÉNYEK

A kardiovaszkuláris rizikófaktorok hatása az agyérbetegek hemoreológiai viszonyaira 1085

HORUS

Adatok a himlőoltás magyarországi elterjedéséhez 1093

Schick Béla helye az immunológia történetében 1095

FOLYÓIRATREFERÁTUMOK 1099

HÍREK 1110



**A MARKUSOVSKY LAJOS ALAPÍTVÁNY
TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA**

A MEDICINA KÖNYVKIADÓ ajánlata



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

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: 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 22. szám – 2003. június 1.



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 Gézáné dr., Incze Ferenc dr., Lengyel Gabriella dr., Pár Alajos dr., Szállási Árpád dr.,
Tolnay Edina dr. és Vértes László dr.

Rovatgondozó munkatársak • Column care coworkers

Gulácsi László dr., Jermendy György dr. és Simon Kornél dr.

Nemzetközi Tanácsadó Testület • International Advisory Board

Elnök • President

G. CSOMÓS DR. (Hamburg)

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

Kiadja a Medicina Könyvkiadó Rt.,
1054 Budapest, V., Zoltán utca 8.
A kiadásért felel a Medicina Könyvkiadó Rt. igazgatója
Szerkesztőség: 1054 Budapest, V., Zoltán utca 8.
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 22. szám – 2003. június 1.

A MARKUSOVSKY LAJOS ALAPÍTVÁNY
TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

HUNGARIAN MEDICAL JOURNAL

June 1., 2003. Volume 144. No. 22.

OFFICIAL JOURNAL OF
MARKUSOVSKY LAJOS' FOUNDATION

Merevedési zavarok konzervatív kezelése Papp György dr., Erdei Edit dr.	1061	Conservative (non surgical) treatment of erectile dysfunction Papp Gy., Erdei E.	1061
KLINIKAI TANULMÁNYOK		CLINICAL STUDIES	
A felnőttkori coeliakia felismerésének lehetősége szűrővizsgálatok alkalmazásával immunológiai szakambulancián jelentkező betegekben Kilián Katalin dr., Miklós Kata dr., Rajczy Katalin dr., Sipos Andrea dr., Lengyel Lilla dr., Nemes László dr., Petrányi Győző dr., Pálóczi Katalin dr.	1069	Methods for screening of disease in patients attending immunological outpatient care service Kilián, K., Miklós, K., Rajczy, K., Sipos, A., Lengyel, L., Nemes, L., Petrányi, Gy., Pálóczi, K.	1069
A <i>Helicobacter pylori</i> fertőzés eradikációja Magyarországon (1993–2002): metaanalízis Buzás György Miklós dr.	1077	Eradication of <i>Helicobacter pylori</i> in Hungary, 1993–2002: a meta-analysis Buzás, Gy. M.	1077
EREDETI KÖZLEMÉNYEK		ORIGINAL ARTICLES	
A kardiovaszkuláris rizikófaktorok hatása az agyérbetegségek hemoreológiai viszonyaira Szapáry László dr., Szóts Mónika dr., Horváth Beáta dr., Márton Zsolt dr., Alexy Tamás dr., Késmárky Gábor dr., Juricskay István dr., Nagy Ferenc dr., Gaál Valéria dr., Pálfi Anita dr., Koltai Katalin dr., Tóth Kálmán dr.	1085	Effects of cardiovascular risk factors on hemorheological parameters in cerebrovascular patients Szapáry, L., Szóts, M., Horváth, B., Márton, Zs., Alexy, T., Késmárky, G., Juricskay, I., Nagy, F., Gaál, V., Pálfi, A., Koltai, K., Tóth, K.	1085
HORUS		HORUS	
Adatok a himlőoltás magyarországi elterjedéséhez Kapronczay Károly dr.	1093	Data to the occurrence of variola immunisation in Hungary Kapronczay, K.	1093
Schick Béla helye az immunológia történetében Karasszon Dénes dr.	1095	Place of Béla Schick in the history of immunology Karasszon, D.	1095
FOLYÓIRATREFERÁTUMOK	1099	FROM THE LITERATURE	1099
GYÓGYSZERHÍRADÓ	1109	DRUG NEWS	1109
HÍREK	1110	NEWS	1110
PÁLYÁZATI HIRDETME NYEK	1110	OH-QUIZ	1111
OH-QUIZ	1111		

A meghitt pillanat nincs időhöz kötve



MA ÉJJEL

vagy



HOLNAP REGGEL

vagy



HOLNAP ESTE

ÚJ GYÓGYSZER A MEREVEDÉSI ZAVAR KEZELÉSÉRE

A Cialis (tadalafil) az első per os készítmény, amely legalább 24 órán át biztosít lehetőséget merevedési zavarban szenvedő férfibetegeknek, hogy bármikor sikeres szexuális együttlétet létesítsenek, valamint visszanyerhessék önbizalmukat és a természetes szexuális élet lehetőségét.^{1, 2}



CialisTM
tadalafil

www.potencialis.hu

24 órán át hatékony^{1, 2}



Kérésére a teljes alkalmazási előírat rendelkezésre áll:
Lilly Hungária Kft. 1075 Budapest, Madách u. 13-14. Tel: 328-5100, Fax: 328-5101
1. Brock G et al., J Urol 2002; 168: 1332-1336
2. Eardley I, Cartledge J., Int J Clin Pract 2002; 56(4): 300-304

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 rajozott ábrák, táblázatok, grafikonok) külön fileként kérjük elküldeni. A fotók reprodukálásához eredeti papírképet vagy diát kérünk, esetleg elektronikus hordozón a már digitálisan feldolgozott képet (*.tiff, *.eps, *.jpg 300 dpi felbontásban). A floppy-lemezre kérjük ráírni a szerző nevét, a dolgozat címét, valamint a file (*.doc, *.rtf, *.xls) nevét. A használt szoftver megjelölése kívánatos. A Microsoft Office programcsomag használatát kérjük.

A kézirat tartalmazza: 1. címodalt; 2. magyar összefoglalás, kulcsszavak; 3. angol összefoglalás (angol címmel), key words; 4. rövidítések jegyzéke (ha van); 5. szöveg; 6. irodalomjegyzék; 7. táblázatok; 8. ábrajegyzék; 9. ábrák, külön mellékletként.

Az oldalszámozást a címodaltól kezdve folyamatosan kell megadni. Az egyes felsorolt tételeket külön lapon kell kezdeni.

1. A címodalon 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 haladja 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 kérdéscélvetést. A részletes történelmi bevezetést kerülni kell. Az irodalmi hivatkozásokat a legújabb eredeti közleményekre és összefoglalókra kell korlátozni. A bevezetés külön alcímet nem kap.

A módszertani részben világosan és pontosan kell leírni azokat a módszereket, amelyek alapján a szerzők az eredményeket megkapták. Amennyiben a módszereket már közölték, csak a metodika alapelveit kell megjelölni, hivatkozva a megfelelő irodalomra.

Klinikaformakológiai vizsgálatok esetén a kézirathoz csatolni kell az illetékes etikai bizottság állásfoglalását és ezt a módszertani részben fel kell tüntetni.

Állatkísérletek esetén a Magyar Tudományos Akadémia – 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) 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.

Merevedési zavarok konzervatív kezelése

Papp György dr. és Erdei Edit dr.

Országos Gyógyintézeti Központ, Andrológiai és Urológiai Osztály, Budapest
(vezető: Papp György dr.)

Az erektilis diszfunkció diagnosztikájának és terápiás eszköztárának fejlődése új lehetőséget teremtett a betegek számára. Ma már nagyon kevés olyan beteg van, akin valamilyen módon az andrológus nem tud segíteni. Ez a betegcsoport elsősorban a szexuális életre fizikálisan alkalmatlan betegekből tevődik össze. A diagnosztikában a hormonvizsgálatok, a színes Doppler-vizsgálat és a Rigiscan gyakorlati alkalmazása jelent segítséget. A terápiában előtérbe lépett „a modern” per os farmakoterápia, elsősorban a foszfo-diészteráz-bénítók és a centrális hatású per os farmakonok kerülnek alkalmazásra. Tovább bővülnek a vasoaktív anyagok szervezetbe juttatásának módjai (subcutan, transzdermalisan, nyálkahártyáról felszívódó anyagok). A betegek egy részénél pszichoterápia alkalmazása nem nélkülözhető. A sebészi megoldások (elsősorban protézis-implantáció) indikációja kritikával kezelendő, jelenlétük azonban szükséges a terápiás palettán. A szerzők véleménye szerint a jövőt az egyszerűen és kényelmesen alkalmazható (elsősorban per os) vasoaktív anyagok minőségi fejlődése (hatásprektum-bővülés, mellékhatás-csökkenés) jelenti majd.

Kulcsszavak: erektilis diszfunkció, vasoaktív gyógyszerek, per os terápia, sebészi kezelés, pszichoterápia

Conservative (non surgical) treatment of erectile dysfunction. The development of diagnostic and therapeutic methods of erectile dysfunction opened new possibilities for patients. In our time, andrologists are capable of treating most patients. The ones who cannot be helped are unable to lead sexual life due to physical reasons. The application of hormone examinations, color Doppler and Rigiscan exams help at establishing diagnoses. In the therapy, modern peroral pharmacotherapy is dominant, mainly phosphodiesterase inhibitors and central peroral pharmacology are applied. The means of getting the vasoactive drugs into the body have been extended (subcutan, transdermal, and drugs absorbable through mucosa). Psychotherapy is indispensable at some patients. The surgical solution (mainly prosthesis implantation) can be regarded critically, yet their presence among therapies is necessary. According to authors' opinion, the qualitative development of vasoactive drugs (efficacy extension and side-effect reduction) that can be simply and conveniently applied in the future.

Key words: erectile dysfunction, vasoactive drugs therapy, peroral therapy, surgical therapy and psychotherapy

Az andrológia önálló orvostudományi ággá válása az ezredfordulóra Európa-szerte befejeződött. Ezt önálló egyetemi klinikák, betegellátó egységek, andrológiai szakfolyóiratok és szakkönyvek, több ezres létszámú nemzetközi szakmai társaság, valamint a rendszerességgel megrendezett világ- és európai kongresszusok bizonyítják.

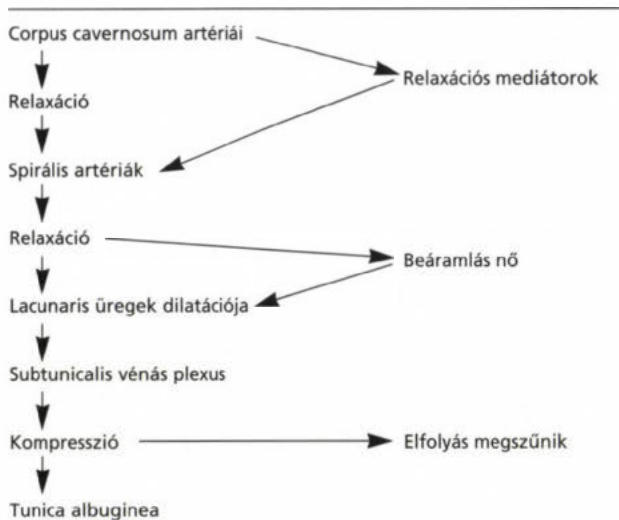
Témakörébe manapság 4 orvosi terület tartozik: férfi meddőség, férfi szexuális zavarok, férfi fogamzásgátlás és a férfi climax kérdései. Bár mind a négy területen az utolsó 10 évben óriási fejlődés következett be, a leglátványosabb előrelépés mégis az erektilis diszfunkció (ED) diagnosztikájában és terápiaiban volt érzékelhető. A téma az utóbbi években a társadalmi érdeklődés középpontjába került.

Az erektilis diszfunkció jelentőségét gyakori előfordulása adja. Számítások szerint 1995-ben a világon először 152 millióra becsülték az érintett férfiak számát, a statisztikai előrejelzés pedig 2025-re 322 millió merevedési zavartól szenvedő férfit prognosztizált. A témakörrel foglalkozó közlemények egyre szaporodnak (9, 27).

A szerkesztőség felkérésére írt tanulmány.

Rövidítések: ED = erektilis diszfunkció; NO = nitrogén-monoxid; MCI = myocardialis infarctus; FSH = folliculus stimuláló hormon; LH = luteinizáló hormon; PSA = prostata-specifikus antigén; PDE5 = 5. típusú foszfo-diészteráz-bénítók

A merevedési zavarok vizsgálata hosszú évtizedekig a pszichológia-pszichiátria érdeklődési körébe tartozott. Az orvosi szemlélet változása, a vizsgálómódszerek eszköztárának bővülése lehetővé tette az organikus eredet okainak feltárását, ami azt jelentette, hogy a szexuális zavarok kikerültek a pszichológia szinte kizárólagos hatásköréből. Ennek eredményeként kialakult először a hemodinamikai, majd az izomrelaxációs végül a neurotranszmitter hipotézis, melyek a penis véráramlási tényezőit (hemodinamikai akció), ennek izomrelaxációs hátterét, illetve neurobiokémiai szabályozását vizsgálva magyarázták az erectio kialakulását. A folyamat fízológiaja és biokémiája az utolsó 10 évben ismertté vált. A fízológiai történések lényege, hogy főleg paraszimpatikus hatásra relaxáció mediátorok segítségével a dilató artériás rendszeren keresztül a corpus cavernosum feszesen kitöltődik vérrel és az elvezető vénás rendszer a merev tunica albugineához nyomja. Szimpatikus hatásra ennek az ellenkezője játszódik le: az artériás izomzat tónusfokozódása következtében csökken a beáramlás, megszűnik a feszes kitöltöttség, csökken a subtunicális vénás plexus kompressziója, megnyílik az elvezető vénás rendszer, megszűnik az erectio (1. ábra). Mára ismertté vált az erectio biokémiája is. A nonadrenerg-noncholinerg idegvégződéseken és az endothelből felszabaduló, a sejtmembránon könnyen diffundáló nitrogén-monoxid (NO) játszik szerepet, amely a szekunder messengerek be-



1. ábra: Az erectio mechanizmusa

vonásával az izomrelaxációt előidézi, és ennek következtében az erectio létrehozásában központi szerepet kap (6, 28) (2. ábra).

Diagnosztikus és terápiás szempontból is fontos megkülönböztetnünk a direkt genitális stimulusra létrejövő reflex erectiót (gerincvelői $S_2 - S_4$ centrum) és az agyi stimulusra (gondolat, szag, hang, vizuális inger) létrejövő pszichogén erectiót (supraspinalis – thalamus, limbicus rendszer – kontroll).

Az erectilis zavar okait tekintve lehet hormonális (hypogonadismusok, tesztoszteron, prolaktin), vascularis (artériás v. vénás eredet), neurogen (agy központ vagy reflexív-károsodás, neuropathiák), pszichés (gátlások, párkapcsolati problémák) és vegyes (urologiai traumás okú, gyógyszer mellékhatás következtében kialakuló, kombinált pl. neurogen-vascularis) eredetű.

Ismertebb rizikófaktorok: kor (ED-rizikó 40 és 70 év között megnégyszereződik, egyébként évi 26 eset

1000 férfira), diabetes mellitus (összefoglaló értékelések szerint a diabeteses populációban az ED prevalenciája 50% körül van), hypertonia (ED prevalenciája 45% körül van, antihypertensív szerek szerepe), szívbetegség (kardiológiai kezelésben részesülő betegnél 39%, coronaria bypass műtét után 57%, MCI után 64%) (9). Gyógyszer-mellékhatás (fontossági sorrendben: diureticumok, hormonkészítmények, antihypertensív szerek, sedatívumok, chemoterapeutikumok, ulcus gyógyszerei), dohányzás (penis keringés károsítása), alkohol (neuropathia, májkárosítás), kábítószeres jelentenek további rizikótényezőket.

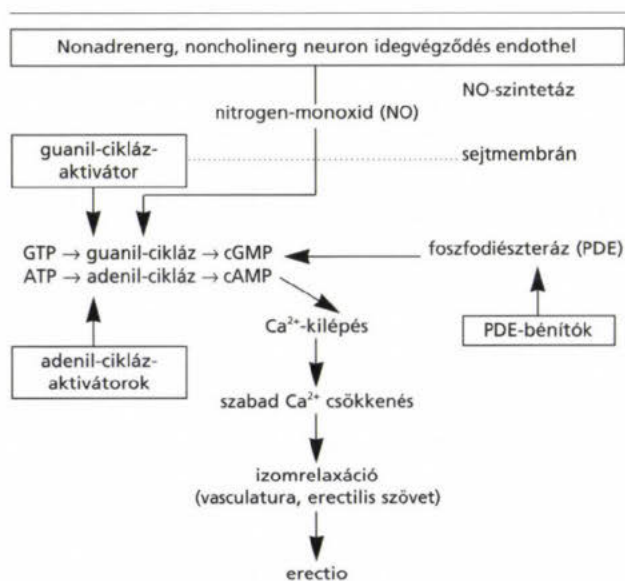
Klinikai megjelenési formáit tekintve az erectilis zavar lehet teljes vagy részleges: nehezen létrejövő erectio, erectiohiány, erectio időtartam rövidülése vagy rigiditási probléma.

Az erectilis diszfunkció diagnosztikája

Az orvosi szemléletben bekövetkezett változás, valamint az új diagnosztikai módszerek bevezetése és következetes alkalmazása új perspektívát nyitottak a szakterületen. A módszerek közül néhány kiállta az idő próbáját, és a napi diagnosztikai tevékenység részévé vált, mint pl. a laboratóriumi vizsgálatok, Rigiscan-vizsgálat, a penis színes duplex Doppler-vizsgálata. Más eljárások azonban ma már inkább csak tudományos vizsgálatok részeként használatosak, mint például a penisangiografia, penisbiopszia, elektromos aktivitás mérés (SPACE), radioizotópos áramlásvizsgálatok. Ismét mások feledésbe merültek (pl. PBI-index). A diagnosztika alapvető feladata az ED kimutatása mellett annak eldöntése, hogy organikus vagy pszichés, nonvascularis vagy vascularis, artériás vagy vénás eredettel állunk-e szemben. A diagnosztika alapjaként végzett anamnéziselevétel (személyi, környezeti tényezők, szexuális szokások) világszerte alkalmazott kérdőívekkel gazdagodott pl: IIFF (International Index of Erectile Function), itthoni megfelelője az EFNM (Erectilis Funkció Nemzetközi Mutatója), a Merevedés Minőségi Mutatója (MMM) és az életminőségre vonatkozó kérdőívek (QL) (9).

Ugyancsak alapvizsgálatnak számít a nemi szervek fizikális vizsgálata és néhány laboratóriumi vizsgálat [vérkép, vércukor, májfunkció, vesefunkció, vérsírok, vérszálalás, hormonvizsgálatok (FSH, LH, tesztoszteron, prolactin, PSA)]. Ezek a vizsgálatok részben a diagnózis megállapítását segítik, részben az alkalmazandó terápiaforma megválasztásához szükségesek.

A céldiagnosztika alkalmazásával az ED jelenlétét és mértékét határozzuk meg. Az organikus és pszichés ED elkülönítésére szolgál az éjszakai merevedés vizsgálat (speciális mérőszalag – snap – gauge) vagy a vizuális szexuális stimuláció (erotikus videofilm és a Rigiscan-vizsgálat kombinációja). A műszer használható a tumescencia változásának mérése mellett a rigiditás meghatározására is. A diagnosztikai ténykedés következő lépése a vascularis, illetve nonvascu-



2. ábra: Az erectio biokémiai alapjai

laris eredet elkülönítése intracavernosus vazoaktív tesztel, amely ma a Caverject injekció alkalmazását jelenti. Ez a lépés összeköthető színes duplex Doppler-vizsgálattal (nyugalomban és merev állapotban történő áramlásmérés), melynek segítségével az ED artériás vagy vénás eredete meghatározható. Ez utóbbi esetben pl. a kóros vénás elfolyás képi megjelenítésére illetve mértékének meghatározására további vizsgálatok végezhetők, mint pl. cavernosographia, cavernosometria.

A fenti, a gyakorlatban is jól alkalmazható diagnosztikai módszerekkel meghatározható a terápiás ténykedés iránya. Segítségükkel eldönthető, hogy adott esetben a konzervatív terápia, pszichoterápia vagy a műtéti megoldás a választandó kezelési módszer.

Az erectilis diszfunkció konzervatív terápiaja

Az ED kezelésében – a nemritkán bonyolult, költséges és főleg hosszadalmas diagnosztikai procedúrák miatt – a beteg igényeinek megfelelő (célorientált – goal directed) terápiás gyakorlat alakult ki. Ez az elv csak akkor alkalmazható felelősségteljesen, ha a beteg sorsát folyamatosan figyelve, a beteget „kézben tartva” kezeljük, mivel az ED nemritkán súlyos rendszerbetegség korai tüneteként jelentkezhet (30).

A kezelésben az idők során kialakultak azonos értékű, hasonlóan eredményes terápiaformák, amelyek a beteg és az orvos számára ma már alternatív lehetőséget biztosítanak. A beteg igénye ezen a területen is meghatározó lehet. Ismert adat az is, hogy az orvoshoz forduló betegek 74%-a első lépésként, vagy kizárólag per os gyógyszeres kezelést kíván.

Attól függően, hogy az alkalmazott gyógyszer az erekció létrehozásában milyen szinten kapcsolódik be, megkülönböztetünk centrális (pl. apomorphin) és perifériás (pl. prosztaglandin) hatású szereket, melyek az erectio folyamatában iniciátor (pl. apomorphin), vagy kondicionáló (pl. tesztoszteron) szerepet játszhatnak. Jelen álláspont szerint a jövő komplex terápiaja olyan vonzó kombináció lehet, amelyet a fentiek figyelembevételével állítanak össze (pl. centrális iniciátor + perifériás kondicionáló) (5).

Az erectilis diszfunkció kezelésében alkalmazott vasoaktív anyagok szervezetbe juttatásának többféle módja alakult ki; per os, buccalis, intracavernosus, intraurethralis, transdermalis, subcutan és a glansról felszívódó szereket ismerünk.

Tradicionális per os terápiák

A hagyományos konzervatív kezelés Magyarországon elsősorban aphrodisiacumok alkalmazását és szubsztitúciós vagy stimuláló hormonterápiát jelentett. Ezenkívül említhető még az e célból régen kizárólagos gyógyszerként alkalmazott yohimbin is.

Afrodisiacumok

Hazai tapasztalat elsősorban a Fortisex készítménnyel volt, amely készítmény muira-puma, különbö-

1. táblázat: Terápiás lehetőségek erectilis diszfunkcióban

Konzervatív kezelés

Tradicionális per os terápiák
Modern per os terápiák
Nem per os farmakoterápiák
Corpus cavernosum injekciós terápia
Pszichoterápia
Vákumterápia

Operatív lehetőségek

Rekonstrukciós sebészet
„Üres véna” (vena dorsalis penis) ligatio
Penisprotézis-implantáció

ző vitaminok, állati here/agyalapi mirigy kivonatot tartalmazott. Ezt követte a 90-es évek közepén az Afrodon 2000 nevű közkedvelt szer, amely quebracho sedativum és E-vitamin keveréke. Mindkét szer csak enyhe fokú panaszok esetében alkalmazható sikerrel, önmagukban komoly potenciapanaszok kezelésére alkalmatlanok (1, 19).

Hormonterápia

A hagyományos per os hormonterápia alapját a hazai gyártmányú tesztoszteronkészítmény képezte. Hatóanyaga a metiltesztoszteron, amelynek mellékhatása nemritkán májkárosodás volt. Napjainkra kevés mellékhatással bíró, jól tolerált per os tesztoszteronkészítmények váltották fel. Közben kialakult a hormonális háttérű erectilis zavarok „célterápiás” elmélete is, amelynek eredményeként a terápiát nem öletszerűen, tüneti kezelésként, hanem szubsztitúcióként alkalmazzuk. Világossá vált az is, hogy ez a kezelési stratégia meglévő hormonális deficit és egyidejűleg jelentkező merevedési panaszok esetén a leghatékonyabb. A fentiek hiányában inkább egyéb terápiaformákat célszerű preferálni (5, 29).

Az andrológiai hormonterápia mindennapjaiban eredménnyel használjuk a tesztoszteron undecanoát tartalmú Andriol kapszulát (bevezető dózis 3×1 kapszula 3 hétig, utána 2×1 kapszula naponta minimum 2 hónapon át). Ugyancsak jó eredménnyel alkalmazható a 25 mg mesterolon tartalmú Proviron tabletta (3×1 tabletta napi dózis 3 hétig, fenntartó dózis 2×1 tabletta 2 hónapig).

A bevezető részben már szó volt arról, hogy az ED kialakulásának egyik fő rizikófaktora a kor. Ezért a férfi hormon kezelése az „öregedő férfi” szexuális panaszainak megoldásában is jelentős szerepet kap. Az időskori tesztoszteronkezelés prostataraktot okozó szerepe a mai napig nem látszik bizonyítottnak.

Alfa-adrenoreceptor-antagonisták

A 80-as években enyhe fokú, nemritkán pszichés eredetű impotenciában eredménnyel alkalmazott szernek bizonyult a hazai gyártmányú yohimbin, amelyet a gyógyszeriparban végbement rendszerváltás szelei elfűjtak. Modern változata a német gyártmányú és az amerikai készítmény azonban jelenleg is jelen van a világpiacon. A német szert az utóbbi évekig Magyarországon is forgalmazták a gyógyszertárak. A betegek szelektált csoportjánál eredményesen alkalmazható (15 mg-os napi dózisban 3×1

tableta mintegy 2 hónapon keresztül). Mellékhatásként ritkán vérnyomás-emelkedést, kézremegést, émelygést észleltünk.

A buccalisan alkalmazható phentolaminnal hazai tapasztalatok nincsenek. Nemzetközi irodalmi adatok szerint azonban hatékonysága alatta marad a modern per os szerek effektivitásának (2, 31, 32).

Nitrogén-monoxid

Az andrológia más területén, férfi infertilitás terápiajában alkalmazott L-arginin az ED konzervatív kezelésében is fontos szerephez jut, mint a NO prekursora. E területen való felhasználásának ötlete *Zorgniottól* származik. A kialakuló NO mennyiségét a NO-szintetáz szabályozza (22). Saját anyagunkban napi 2–4 g L-arginin per os adásával szereztünk jó tapasztalatokat enyhe-középsúlyos ED esetében.

Modern per os terápia

Az ED kezelésében alkalmazott leggyakoribb terápia. Az alkalmazható készítmények sora folyamatosan bővül.

Első generációs foszfodiészteráz bénítók

Sildenafil. A modern kezelés arany standardja. Hatása az 5. típusú foszfodiészteráz specifikus bénítása (2. ábra).

Napjainkban a leggyakrabban alkalmazott gyógyszer az ED kezelésében, „kék tableta” néven vált ismertté. Magyarországon 25, 50 és 100 mg-os tableta formájában került forgalomba. Teszttablettaként az 50 mg-os dózist alkalmazzák. A szer rendkívüli népszerűségét hatékonysága indokolja. Válogatás nélküli beteganyagban az 50 mg-os dózis 74%-ban, a 100 mg-os 80%-ban bizonyítottan hatékony (4, 8, 22). Felszívódása gyors, a maximális plazmaszint 1 órán belül kialakul. Felezési idő 3–5 óra, akkumulációra rendszeres szedés esetén sem kell számítani. A per os adott gyógyszer 80%-a a széklettel, 13%-a a vizelettel távozik. Az 50 mg-os dózis nem potenciózza az alkohol vérnyomáscsökkentő hatását, súlyos veseelégtelenségben a sildenafil clearance-e csökken. Az általunk észlelt mellékhatások 10% alatt maradtak, súlyos mellékhatást nem tapasztaltunk. Ritka esetben fejfájás, kipirulás, dyspepsia vagy a kék színlátás zavara jelentkezett. Abszolút kontraindikációt csak a nitráttartalmú gyógyszerek szedése és a szexuális életre alkalmatlan fizikai állapot jelent (pl. nem kompenzált szív- és tüdőbetegség). Vese- és májelégtelenségben a tesztelés kisebb dózissal (25 mg) ajánlott.

Montorsinak és munkatársainak az ISSIR kongresszuson 2002-ben Montrealban ismertették, még nem publikált adatai szerint a sildenafilnek cardioprotectív hatása is van.

Második generációs foszfodiészteráz bénítók

Hazánkban jelenleg még nem kapható, a közeljövőben forgalomba kerülő gyógyszercsoport.

Vardenafil. Sildenafiltől kémiaiilag csak kismértékben különböző, szelektív PDE5 bénító szer. Biológiai effektivitása (PDE5-specifitás) a sildenafilénél nagyobb, klinikai hatékonysága megközelíti azt. *Porst és mtsai* 601 beteget kezeltek 12 héten keresztül. A bete-

geket három csoportba osztották, 5, 10, 20 mg-os per os dózisokat alkalmaztak. Az így végzett kezelés 71,1–70,9%-os és 74,6%-os eredményességet igazolt (25).

Közeli hazai bevezetése miatt a gyógyszerrel kapcsolatos érdeklődés fokozott.

ICI 351. Ez a rendkívül hatékony szelektív PDE5-inhibitor, kémiai szerkezete jelentősebben eltér a sildenafiltől. *Padma-Nathan és mtsai* 179 beteget kezeltek 3 héten keresztül. A betegeket 4 csoportba osztották az erectilis diszfunkció súlyossága szerint, amelynek megfelelően 2, 5, 10 és 20 mg-os dózisokat alkalmaztak. A kezelés mind a 4 csoportban szignifikáns effektivitást mutatott. A terápiás plató 10–25 mg között a legkifejezettebb (17). *Porst*, az általa alkalmazott változó dózissal történő kezelése (2–25 mg) hatására az erectio javulásában 88%-os, a sikeres közösülések számában 73%-os eredményt ért el (25). Mellékhatásként fejfájás 23%-ban (placebo alkalmazásakor 17%), dyspepsia 11%-ban (placebo mellett 7%), hátfájdalom 4,7%-ban (placebo alkalmazásakor 0%) és myalgia 4,1%-ban (placebo mellett 2,4%) fordult elő enyhe vagy közepes formában. A szer jól tolerálható, fő erőssége az elhúzódó hatás tartam (t max: 2 óra (05–12,0), t 1/2: 17,5 óra), így „week-end” tablettaként használható, nem szükséges akció előtti, eseti szerként történő alkalmazása. Nagy előrelépést jelent a szexuális élet intimitásának megtartásában, mivel megszűnik az időhöz kötöttség kényszerű feszültsége (23).

Központi hatású szerek

Az e csoportba tartozó szerek az erectio agyi szabályozásának folyamatába kapcsolódnak be. Mint említettük, a nem direkt genitális stimulus esetén (szaglás, hallás, látás, képzelet) a limbicus rendszer és a hypothalamusból induló erectilis szignál jelent kontrollt a gerincvelői központ felett.

Apomorphin. A központilag ható dopaminagonista apomorphinnak direkt stimuláló hatása van a hypothalamus erectilis integráló központjaira (nucleus paraventricularis, medialis praeopticus area). Mint centrális iniciátor sublingualis formában kerül alkalmazásra (az erectio kialakulásához szükséges átlagos idő: 18,8 perc), így jó effektussal használható szer az ED terápiás palettáján (18, 19, 20). Hatékonyságát kiemelt betegcsoportokon (BPH: 50%, hypertonia: 44%, diabetes 39%) bizonyították. Mellékhatásként hányinger (7%), ásítás (8,1%), szédülés (6,5%), aluszékonyság (4,9%), fejfájás (2,2%), kipirulás (2,2%) jelentkezett. A közelmúltban itthon is bevezetett szer alkalmazása során szerzett tapasztalatok statisztikailag is biztatóak.

Nem per os gyógyszeres terápia

Ide tartoznak azon további konzervatív terápiaformák, melyeket nem intracavernosus injekció formájában alkalmaznak.

Intraurethralis terápia

A terápia lényege, hogy gél állapotú anyagot juttatunk a húgycsőbe, általában céleszköz segítségével (MUSE – Medical Urethral System for Erection), amely felszívódva erectio kialakulásához vezet.

Prostaglandin-1 gél. Az erectilis diszfunkciós terápiájában sokféle módon felhasználható alprostadil egyik kíméletes, modern felhasználási formája (intracavernosus injectio, glansra applikálható gél, intraurethralis gél, Bi vagy Tri-Mix kombináció alkotórésze). Elsősorban véralvadást gátló szerek hatása alatt álló betegeknek ajánlják. Hemodialízis, anticoagulans terápia jelentenek indikációs területet. Hazánkban jelenleg még nincsen forgalomban. Irodalmi adatok szerint hatékonysága alulmarad a modern per os vagy az intracavernosusan alkalmazott terápiák hatékonyságának.

Az intraurethralis alprostadil alkalmazása során szerzett tapasztalatok következtekben, egyéb vazodilatív anyagok (dinoprostin, prazosin) ilyen formájú alkalmazása nem terjedt el széles körben.

Subcutan alkalmazás

Biztatóak az egyenlőre csak irodalomból ismert subcutan adagolású, melatonin tartalmú centralis hatású szerekkel kapcsolatos új tapasztalatok. Kiszámú betegen sikerült kontrollált merevedést létrehozni.

Transdermalis tapaszok

Általában hormontartalmú, herezacskóra 4 vagy 6 mg dózisban, vagy más bőrfelületre (felkar, hát) ragasztható tapaszok, amelyekből egyenletes hatóanyag-felszívódás biztosítható. Andrológiai alkalmazásuk az elmúlt 1–2 évben került előtérbe, egyes irodalmi adatok szerint a tesztoszteronszint emelésére és a tesztoszteronhiányos fiziológiai funkciók (libido, szexuális aktivitás, csonttömeg, testtömeg) rekonstrukciójára megbízhatóan alkalmas. Mellékhatásként bőrirritáció jelentkezhet (33). Andrológiai vonatkozásban jelentős saját tapasztalatunk még nincsen.

Glansra applikálható krémek

Topiglan. PGE-1 hatóanyag-tartalmú krém, amelyet a coitus előtt 15 perccel kell felkenni a glansra. Mellékhatásként mérsékelt fokú égő érzés jelentkezhet a glanson vagy a vaginában. Hatásossága statisztikailag szignifikáns (36 önkéntesen végzett, randomizált tanulmány adatai szerint jól tolerálható, hatékony szer).

Papaverin hydrochlorid. Glansra applikálható gél formájában kipróbálása folyamatban van.

Corpus cavernosum öninjekciós terápia

Az eljárás lényege, hogy a corpus cavernosumba vékony tűvel vazodilatív anyagot juttatunk, amely perifériás módon, lokális kötődéssel hoz létre erectiót. Öninjekciós terápiának azért hívjuk, mert a szükséges anyagmennyiség meghatározása (orvosi beállítás) után a módszer ellenőrzött birtokba adása a szokásos eljárás (beteg manuális betanítása után) (20, 21, 22).

A modern per os terápiák kialakulása előtt ez volt a legelterjedtebb gyógykezelési mód. Bizonyos formái invazív voltak ellenére fennmaradtak. Kedvező merevedést kiváltó hatása miatt rendszeresen használjuk az ED diagnosztikájában (ICI-teszt, színes Doppler-vizsgálat). Ugyanakkor megbízhatósága miatt a betegek egy csoportja ma is ezt a módszert vá-

lasztja. A merevedés kialakulásához nem szükséges egyéb szexuális inger. Hatásfokozás céljából az e csoportba tartozó szerek keverékeit – elsősorban papaverin, prostaglandin alapanyaggal (Bi-Mix, Tri-Mix) –, ma is kiterjedten használják (3, 24).

Az intracavernosus gyógyszerbejutattatási mód és alkalmazása a diagnosztikai tevékenység felé toltott, terápiás jelentősége kisebb.

Papaverin hydrochlorid

Jó erectiogenetikus tulajdonsággal rendelkező, nem specifikus foszfodiészteráz bénító és Ca-antagonista hatású anyag. Alkalmazása során saját korábbi vizsgálatunkban 888 betegből 752 esetben értünk el merevedést. Alkalmazása háttérbe szorult, ma már egyetlen előnyét talán csak olcsósága jelenti. Nemkívánatos mellékhatása elsősorban a prolongált erectio és a következményes corpus cavernosum fibrosis, amelyek miatt gyakorlatilag kiszorult a terápiás palettáról. Magyarországon ma már csak elvétve alkalmazzák (22).

Prostaglandin E₁

Az intracavernosus terápia „modern” formáját biztosító, rendkívül jó erectiogenetikus tulajdonságú vazodilatív szer, amely alkalmas a vascularis – nonvascularis ED elkülönítésére. Kiterjedten használjuk a diagnosztikában, műtét közben „arteficiális erectio” létrehozására. A súlyos fokú erectilis zavarok kezelésére is alkalmas. (Saját anyagunkban 89%-os hatékonysággal alkalmaztuk.) Mellékhatásai ritkák, egyedül talán a „beadási fájdalom” említendő. Ezt a tünetet saját anyagunkban 4,2%-ban észleltük, de ritkán olyan erősségű, hogy emiatt a terápiát fel kell függeszteni. Durva szövődésményt gyakorlatilag nem okoz, évek óta történő folyamatos alkalmazása mellett elvétve láttunk 1–2 elhúzódó erekciót (10, 22). Alkalmazása a jó minőségű per os terápia kialakulása óta értelemszerűen visszaszorult, a mindennapi andrológiai munkában azonban jelenléte szükséges.

Egyéb szerek

Az előzőekben ismertetett két, a gyakorlatban is jól alkalmazható vazodilatív injekción kívül, számos más ilyen természetű anyag kipróbálása is megtörtént. Általánosságban elmondható, hogy minden nemzetnek megvolt a maga törekvése a saját intracavernosus anyag megtalálására.

Így az angolok a szerény erectiogenetikus hatású, ma már inkább csak kombinációban használatos alfa-receptor-bénító phentolaminnal és a receptorokhoz irreverzibilisen kötődő (így könnyen priapismust okozó) phenoxybenzaminnal kísérleteztek. A japánok az adenyl – cikláz stimuláló VIP-pel (vazodilatív intestinalis polipeptiddel) próbálkoztak. A franciák a kompetitív alfa-receptor-blokkoló moxysylatot használták (7). A németek a nem enzimikus NO-donor SIN 1-et (lisindomin) tesztelték, míg az amerikaiak az adenil-cikláz stimuláló forscolon intracavernosus adását találták jó hatásúnak (16). Azonban ezeknek az anyagoknak az erectiogenetikus tulajdonsága elmaradt a prostaglandin E₁ hatásától. Részben ezért, valamint nem ritka mellékhatá-

saik miatt, csak az előbbi került világszerte széleskörű terápiás alkalmazásra. (Magyarországon jelenleg 10 és 20 mikrogrammos dózisa van forgalomban.)

Pszichoterápia

A bevezetőben szó volt az orvosi szemléletben kialakult változásról, amely hatékonyan segítette az ED organikus okainak feltárását. Ez azonban nem jelenti azt, hogy pszichológiai tevékenység a gyógyításnak ezen a területén mellőzhető lenne. Andrológiai munkacsoportunkban – megbecsült tagként – 20 éve dolgozik szexuálpszichológus. Feladata részben a tisztán pszichés eredetre visszavezethető ED-ben szenvedő betegek ellátása (mintegy 20%), másrészt az organikus eredethez társuló másodlagos pszichés zavarok kezelése speciális módszerek alkalmazásával (becsléseink szerint az ED-s betegek mintegy 30%-a tartozik ebbe a csoportba). *Az eredményes kezelés érdekében általunk ajánlott követendő szakmai magatartás a teammunkára épülő tevékenység.*

Vákuumterápia

A módszer lényege: a penisre húzható műanyag harangban speciális pumpával vákuumot létesítünk. Ennek hatására a felületen vénák összenyomásával következményes merevedés jön létre. A létrejött erekciót pedig a penis tövére feltett leszorító gumigyűrűvel – maximálisan fél óra időtartamra – tartósítjuk (13, 18, 26).

Indikációs területe: elsősorban az a betegcsoport, ahol a szív és tüdő állapota miatt invazívabb módszer vagy farmakoterápia alkalmazása nem kívánatos.

Annak ellenére, hogy korábban igen jó minőségű külföldi készülékek álltak rendelkezésre, manapság pedig már hasonlóan jó minőségű magyar gyártmányú vákuumerector is kapható, tapasztalataink szerint betegeknek évtizedek alatt sem tudtak ezzel a terápiával megbarátkozni. Becsléseink szerint a vákuumkészülék jelenlegi felhasználása szerény mértékű, nem játszik jelentős szerepet az ED hazai kezelésében.

Jelen tanulmányunknak nem feladata az operatív lehetőségek áttekintése. Azonban az ED terápiájának teljessége érdekében röviden összefoglaljuk álláspontunkat. A rekonstrukciós „artériás” sebészet nem bizonyult jól járható útnak az ED kezelésében. Az „artériás eredet” ma a protézisimplantáció egyik fő indikációja. A vena dorsalis penis ligatiója (venous leak szindrómában) sajnos nem nyújt végleges megoldást. Ma a világ megfelelő kritikával alkalmazza, általában intracavernosus vagy per os terápiával kiegészítve.

Újfajta sebészeti törekvés a neurogen eredetű erectilis diszfunkció kezelésében az idegpótlás, pl. radikális prostataectomia után n. suralisszal.

A protézisimplantációval kapcsolatos szakmai véleményünk változatlan, kritikával kezelendő. Indikációs területét csak az elmúlt években jelentős fejlődésen átment, egyre javuló konzervatív terápia eredménytelensége jelenti.

IRODALOM: 1. *Bambusch, F., Papp, Gy., Kopa, Zs.:* Treatment for potency problems with Afroder 2000. *Acta Chirurg. Hung.*, 1995/96, 35, 87-92. – 2. *Becker, A. J., Stief, C. G., Machters, S. és mtsai:* Oral phentolamine as treatment for erectile dysfunction. *Clinical trial. J. Urol.*, 1998, 4, 1214-1216. – 3. *Bolayir K., Göksin, N.:* Combination of intracavernous injections in the treatment impotent patients. *Magyar Andrológia*, 1997, 2, 93-99. – 4. *Boolell, M., Gepi-Attee, S., Gingel, J. C. és mtsai:* Sildenafil, a novel effective oral therapy on male erectile dysfunction. *Br. J. Urol.*, 1996, 78, 257-261. – 5. *Brock, G. B. Bochnski, D.:* Modern pharmacotherapy for erectile dysfunction: evolving concepts with central and peripheral acting agents. *Curr. Op. Urol.*, 2002, 11, 625-630. – 6. *Burnett, A. L., Loe-wenstein, C. J., Bredt, D. S. és mtsai:* Nitric oxide: A physiologic mediator of penile erection. *Science*, 1992, 257, 401-403. – 7. *Buvat, J., Lamaire, A., Herbaut-Buvat, M.:* Intracavernosus pharmacotherapy: Comparison of moxisylyte and prostaglandin E1. *Int. J. Impot. Res.*, 1996, 8, 41-46. – 8. *Gingel, C. J., Buvat, J., Jardin, A. és mtsai:* Sildenafil (VIAGRA TM) an oral treatment for erectile dysfunction: 1 year, open – label, extension study. Multicenter Study Group. *Int. J. Clin. Pract.*, 1999, 102 (Suppl.), 30-31. – 9. *Papp Gy.:* Az Erectilis funkció nemzetközi mutatója (EFNM) és a merevedési minőségi mutatója (MMM) kérdőívei (Ajánlás). *Magyar Andrológia*, 1991, 4, 34-38. – 10. *Fekete F.:* Néhány szempont a prostaglandin E-1. alkalmazásához merevedési zavarok esetén. *Orv. Hetil.*, 1977, 138, 1631-1638. – 11. *Heaton, J. P. W.:* Apomorphine: an update of clinical trial results. *I. J. Impot. Res.*, 2000, 12 (Suppl. 4), S67-73. – 12. *Linnet, O., Nett, L. L.:* Intracavernosus prostaglandin E, in erectile dysfunction. *Clin. Invest.*, 1994, 72, 139-146. – 13. *Lewis, R. W., Witherington, R.:* External vacuum therapy for erectile dysfunction. Use and results. *World Urol.*, 1997, 15, 78-86. – 14. *McKinlay, J. B.:* The world-wide prevalence and epidemiology of erectile dysfunction. *Int. J. Impot. Res.*, 2000, 12, S6-11. – 15. *Morales, A., Johnston, B. W.:* Oral androgens in the treatment on hypogonadal impotent men. *J. Urol.*, 1994, 128, 1115-1119. – 16. *Mulhall, J. P., Goldstein, L.:* Drugs for the Treatment Impotence. *Drugs and Aging*, 1997, 11, 140-145. – 17. *Padma-Nathan, H., McMurray, J. G., Chang, D. és mtsai:* IC 351 (Cialis) enhances erectile function in patients with erectile dysfunction. *Int. J. Impot. Res.*, 2000, 13, 2-9. – 18. *Papp, Gy., Hoznek, A., Juhász, E. és mtsai:* Vacuum therapy in the treatment of erectal impotence. *Acta Chirurg. Hung.*, 1991, 32, 331-335. – 19. *Papp, Gy., Kopa, Zs.:* Successful Treatment of Erectile Dysfunction with Fortisex Coated Tablets. *Acta Chirurg. Hung.*, 1991, 32, 229-232. – 20. *Papp, Gy.:* Infertilitás, impotencia. *Orvostudomány*, 1996, 2, 1-10. – 21. *Papp, Gy.:* Erectilis dysfunkció. *Praxis*, 1997, 6, 12-15. – 22. *Papp Gy., Kopa Zs.:* Az erectilis dysfunctio konzervatív kezelése. *Magyar Andrológia*, 1998, 2, 51-56. – 23. *Papp, Gy., Kopa, Zs.:* Results with alprostadil IC treatment of erectile dysfunction patients. *PAUSA Congr. Suppl.*, 1997, 3, 18.A. – 24. *Porst, H.:* Prostaglandin E-1 and the nitric oxide donor linsidomine for erectile failure: A diagnostic comparative study of 40 patients. *J. Urol.*, 1993, 149, 1280-1285. – 25. *Porst, H.:* IC351 (tadalafil, Cialis): update on clinical experience. *Int. J. Impot. Res.*, 2000, 14 (Suppl. 1), S57-64. – 26. *Rosello-Barbara, M.:* A new vacuum erection device for the etiological treatment of erectile dysfunction. *Arch Esp. Urol.*, 1996, 49, 247-253. – 27. *Rosen, R. C.:* Prevalence and risk factors of sexual dysfunction in men and women. *Curr. Psychiat. Rep.*, 2000, 2, 189-195. – 28. *Saenz de Tejada, J. G.:* Physiology of penile erection. *Arch Exp. Urol.*, 1996, 49, 202-208. – 29. *Shabsigh, R.:* The effects of testosterone on the cavernosus tissue and erectile function. *World J. Urol.*, 1997, 15, 21-26. – 30. *Vardi, Y., Gruenwald, I.:* Oral pharmacotherapy in erectile dysfunction. *Curr. Opin. Urol.*, 1997, 7, 349-353. – 31. *Wagner, G., Lacy, S., Lewis, J.:* Buccal phentolamine: a pilot trial for male erectile dysfunction at three separate clinics. *Int. J. Impot. Res.*, 1994, 6, 78-83. – 32. *Zorgniotti, A. W.:* Experience with buccal phentolamine mesylate for impotence. *Int. J. Impot. Res.*, 1994, 6, 37-41. – 33. *Wang, C., Swerdloff, R. S., Iranmanesh, A. és mtsai:* Transdermal testosterone gel improves sexual function, mood, muscle strength, and body composition parameters in hypogonadal men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2000, 85, 2839-2853.

(Papp György dr., *Budapest*, Szabolcs u. 33. 1135 e-mail: pappgy@hiete.hu)

„Szeresd azokat, akik keresik az igazságot, de ne higgy azoknak, akik azt hirdetik, hogy megtalálták!”

Bródy

VIAGRA*
[SILDENAFIL]

... **A szerelem
receptje**

■ Testre szabott terápia férfiaknak

Viagra (sildenafil) 25, 50, 100 mg filmtabletta

Javallatok: Tisztázott kórereditű erectilis dysfunctio (ED) kezelése. **Adagolás:** 25-50-100 mg, naponta legfeljebb egyszer. Idős korban első adagként 25 mg. **Ellenjavallatok:** 1. nitrogénoxid-képző vegyületekkel (pl. molsidomin, amid-nitrit), nitrátkészítményekkel együttladás 2. a szexuális aktivitás nem ajánlatos (pl. súlyos szív- és érrendszeri betegségben szenvedők, mint pl. instabil angina vagy súlyos szívelégtelenség) 3. súlyos májelégtelenség 4. alacsony vérnyomás 5. a közelmúltban stroke vagy myocardialis infarctus 6. retinitis pigmentosa 7. hatóanyaggal vagy bármely segédanyaggal szembeni túlérzékenység. 8. Ritonavir kezelés. (Laktózt tartalmaz.)

Figyelmeztetések: A cardiovascularis állapot felmérése szükséges. Corpus cavernosum angulatio, fibrosis, Peyronie-betegség, priapismus hajlam, vérékenység, aktív fekély fokozott óvatosságot/külön mérlegelést igényel. Az ED kombinációs kezelése nem javasolt. **Rendelésre vonatkozó figyelmeztetés:**

A család- és a Viagrát rendelő valamennyi orvosnak szükség- és értelemszerűen ki kell kérnie előzőleg azon szakorvosok véleményét, akik szakterületén kívüli szakágazatokban a diagnózis, illetőleg a biztonságos alkalmazhatóság tisztázásában közreműködnek. **Gyógyszerkölsönhatások:** ketokonazol, eritromicin vagy cimetidin csökkentik eliminatioját. Fokozza a nitrátkészítmények vérnyomás csökkentő hatását, ezért **együttládása nitrogénoxid-képző vegyületekkel vagy nitrátkészítményekkel ellenjavallt.** **Mellékhatások:** Fejfájás, kipirulás, dyspepsia, szédülés, orrdugulás, látászavar, izomfájdalmak, priapismus. Készült az OGYI 3419/41/00 alapján. A gyógyszer felírása előtt, kérjük, tanulmányozza a részletes alkalmazási előírást.

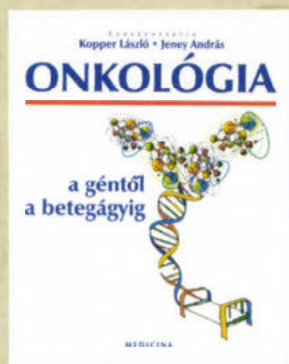


További információ: Pfizer Kft. 1123 Budapest, Alkotás út 53. MOM Park „F” épület Tel.: (1) 488 3700

* A Pfizer védjegyzett neve

MEDICINA KÖNYVKIADÓ

ajánlata



Onkológia – a géntől a betegéig

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 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

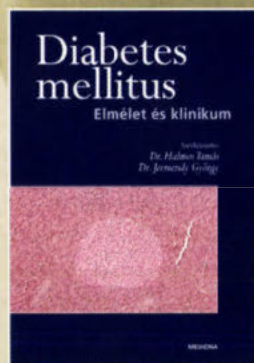
Harmadik, bővített, átdolgozott kiadás

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

A felnőttkori coeliakia felismerésének lehetősége szűrővizsgálatok alkalmazásával immunológiai szakambulancián jelentkező betegekben

Kilián Katalin dr., Miklós Kata dr., Rajczy Katalin dr., Sipos Andrea dr., Lengyel Lilla dr., Nemes László dr., Petrányi Győző dr. és Pálóczi Katalin dr.

Országos Gyógyintézeti Központ, Immunológiai és Allergológiai Osztály, Budapest (osztályvezető: Pálóczi Katalin dr.)

Bevezetés: A coeliakia (gluténszenzitív enteropathia) igen elterjedt, sokszínű klinikai formában megjelenő betegség, melynek immungenetikai és immunpatológiai vonatkozásaiban az utóbbi évtizedben számos új felismerés látott napvilágot. **Célkitűzés:** Tekintettel arra, hogy a nem klasszikus formában manifesztálódó betegség hosszú ideig rejtett maradhat, a szerzők az immunológiai járóbeteg-ellátásban alkalmazható szűrővizsgálat hatékonyságát kívánták tanulmányozni. **Betegek és módszer, eredmények:** Országos betegellátási tevékenység keretében immunológiai vizsgálatra küldött 200 potenciális betegből 20 esetben diagnosztizáltak a coeliakia különböző megjelenési formáját, melyek között elsőként mutatják be a csontvelő-transzplantációhoz társuló két esetet. Immunogenetikai, autoantitestekre vonatkozó és vékonybél biopsziából származó morfológiai vizsgálatokat végeztek. **Következtetések:** 1. A coeliakia Magyarországon is gyakori. Rejtett betegségekre elsősorban malabsorptióra utaló tünetek esetén kell gondolni. 2. Az autoantitestek széleskörű palettán való kimutatása elősegíti a diagnózis felállítását, tekintettel a szisztémás autoimmun betegségekkel való kapcsolatra. 3. A markerként alkalmazott humán leukocita antigén allotípus (HLA-DQA1*0501/DQB1*02) vizsgálata nagymértékben alátámasztja a betegség gyanúját. 4. A vékonybélhám szövettani vizsgálata nem mellőzhető.

Kulcsszavak: coeliakia, gluténszenzitív enteropathia, autoantitestek, immungenetika

Methods for screening of coeliac disease in patients attending immunological outpatient care service. *Introduction:* Coeliac disease (gluten sensitive enteropathy) is a very frequent disease appearing in variegated clinical form. In the last decade – concerning the immunogenetic and immunopathological aspects of the disease many of new recognition came to alight. *Aim:* As the disease can lay hidden in its non classical manifesting form for a very long time, authors wished to study the efficacy of screening, which may be introduced for patients attending immunological outpatient care service. *Patiens, methods and results:* In the frame of nation-wide patient care, out of the 200 potential patients sent for immunological check up, various form of coeliac disease was diagnosed in 20 cases. Among these cases there are two – presented for the first time – which are connected to bone marrow transplantation. Based on the immunogenetics and autoantibody serology as well as on small intestine biopsies the following conclusions were made. *Conclusion:* 1. Coeliac disease in Hungary is very frequent. Hidden disease should be considered first of all in cases of malabsorption symptoms. 2. Demonstration of autoantibodies on wide-scale palette helps to state the diagnosis based on the systematic auto-immune disease connection. 3. Study of Human Leukocyte Antigen allotype (HLA-DQA1*0501/DQB1*02) applied as marker can considerably support the suspicion of disease. 4. Histology test of the small intestine cannot be omitted.

Key words: coeliac disease, gluten sensitive enteropathy, autoantibodies, immunogenetics

A gluténszenzitív enteropathia, más néven coeliakia (sprue) az egyik olyan kórkép, mely az utóbbi évti-

Rövidítések: IEL = intraepithelis lymphocita; EL = epithelias lymphocita; Ph = Philadelphia-kromoszóma; DBM = dibróm-mannitol; Ara-C = cytosin arabinosid; Cy = cyclophosphamid; GvHD = graft versus host betegség; CML = krónikus myeloid leukaemia; ANA = antinukleáris antitest; Scl-70 = scleroderma antigén; SMA = simaizom elleni antitest; EMA = endomysium elleni antitest; TBI = egésztest besugárzás (total body irradiation); TG = transzglutamináz; IFN = interferon; TNF = tumornecrosis faktor; HLA = humán leukocitaantigén

zedben, több szakágban (belgyógyászat, gyermekgyógyászat, klinikai immunológia, immungenetika, biokémia, molekuláris biológia) az érdeklődés középpontjába került, nemcsak azért, mert patogenezisében több új felismerés látott napvilágot, hanem mert az egyik leggyakoribb, sokszínű klinikai formában megnyilvánuló kórkép. Hazai szerzők is jelentettek már meg több összefoglaló közleményt, illetve a kórkép egyes területeivel foglalkozó munkákat, melyek epidemiológiai, laboratóriumi, patomorfológiai, immunológiai és különböző klinikai eredmé-

nyeket mutattak be (4, 10, 14, 19, 23). Mindezért, csak a vizsgálataink értelmezéséhez és megvilágításához legszükségesebb irodalmi adatokra utalunk a bevezetésben.

A betegség elterjedtségére vonatkozó epidemiológiai adatok hívták fel a figyelmet arra, hogy igen gyakori megbetegedéssel állunk szemben, mely minden korosztályt érinthet, igen változatos klinikai tünetekkel. A legutóbbi évek epidemiológiai vizsgálatai szerint egészségesekben is találhatók jellegzetes laboratóriumi eltérések, melyek alapján a latens betegség prevalenciája Európában átlagosan 1:200, szélsőségesen 1:2175 a dán felnőttekben, 1:340 a norvég véradókban, 1:188 a svéd felnőttekben és 1:94 a szardíniai gyermekekben (11). Magyarországon Korponay-Szabó óvodás korú gyermekeken végzett vizsgálatai ez utóbbival megegyező igen magas értéket mutattak (12). Tekintettel a betegség genetikai hátterére, az érintett családokban az előfordulás közel 10%-os, hasonlóan egyes autoimmun betegségekhez, mint például az inzulindependens diabetes mellitus (IDDM) és egyes pajzsmirigy betegségek, melyeknek gyakorisága 4–8% (23). Természetesen az epidemiológiai vizsgálatok eredményei függenek a szűrési módszertől, az életkortól, a vizsgált populációtól stb. Mindezek nem zárják ki, hogy egy elterjedt kórformával állunk szemben, melynek a genetikai predispozícióhoz csatlakozóan korhoz és nemhez kötött, valamint geográfiai és etnikai meghatározói is vannak (5, 26).

A betegség jellemzője a változatos klinikai megjelenési forma. A jéghegy modellnek megfelelően a jól diagnosztizálható, klinikailag aktív forma mellett a tünetmentes, illetve latens tünetekkel járó formák jelentősége egyformán nagy. Ez utóbbiak, mint a potenciális coeliakia, többnyire jól meghatározhatók standardizált laboratóriumi-, morfológiai-, genetikai vizsgálatokkal, vagy indirekt módon, klinikai módszerrel, a megfelelő diétára adott válasz alapján (10, 19). A betegség komplexitása abban mutatkozik meg, hogy a bélrendszer érintettségén kívül igen változatos tünetek léphetnek fel, illetve más, autoimmun kórformákkal társulhat. Külön kiemelendő a dermatitis herpetiformis, melyet az esetek túlnyomó többségében latens, ritkábban klinikai tünetekkel járó gluténszenzitív enteropathia kísér, jellegzetes genetikai eltérésekkel (9). Ezenfelül jelentkezhet még diabetes mellitus, hypo- és hyperthyreosis, sicca szindróma, spontán vetélés, valamint hiányállapotokra utaló tünetcsoport. Nem ritka a kardiológiai, reumatológiai, neurológiai, pszichiátriai tünetek előfordulása és malignus tumorok (pl. hasi lymphoma) megjelenése (10). Mindez fontos abból a szempontból, hogy a legkülönbözőbb kórházi osztályokon és ambulanciákon gondolni kell a betegség lehetőségére, és ajánlott igénybe venni az immunológiai szakambulancia és laboratórium megfelelő diagnosztikus segítségét.

A fentiekben kiemelt szempontok rávilágítanak a szűrő- és diagnosztikus vizsgálatok kulcsszerépére. A betegség klasszikusnak tekinthető diagnosztikai meghatározása a gluténterhelésre bekövetkező vékonybél boholyatrophia, mely gluténmegvonásra megszűnik, de újból provokálható.

A jejunum nyálkahártyájából vett biopsziás minta morfológiai vizsgálata kapcsán 4 fokozatot különböztetnek meg, melynek értékeléséhez ma már a laboratóriumi vizsgálatok nélkülözhetetlenek (21). Az új patogenetikai eredményekre alapozott szemlélet szerint az autoantitestek meghatározása elsődleges szerephez jutott. Ezek között a reticulín, endomysium, antigliadin IgA- és IgG-autoantitestek vizsgálata a legfontosabb (13, 19).

Az antigliadin antitestek 80-90%-os érzékenységgel jelzik a betegséget, specificitásuk azonban igen alacsony. Az antiendomysium (EMA) IgA-antitesteknek esetében a laboratóriumi vizsgálat szenzitivitása és specificitása is meghaladja a 90%-ot, így igen értékes diagnosztikai lehetőség. Alkalmazását költségessége, etikai problémák (a vizsgálat majomnyelű szubsztráton történik) és a laboratóriumi standardizálás nehézségei korlátozzák. Meg kell említeni, hogy a vizsgálat szubjektív elemeket is tartalmazhat, és IgA-hiányban álnegatív eredményt ad. A jövőben a humán köldökzsinór szubsztrát alkalmazása, de méginkább a szöveti transzglutamináz elleni antitestek kimutatásán alapuló módszerek elterjedése látszik ígéretesnek. Kóroki vonatkozása elsősorban a szöveti transzglutamináz elleni autoantitestnek van az antigénglutén peptidekkel való azonosága miatt (1).

Saját vizsgálatainkban különös figyelmet fordítottunk a háttérbetegségekre és tünetekre, melyekkel Intézetünket a betegek felkeresték, továbbá a diagnózis felállításában alkalmazott vizsgálatok értékelésére és azok összefüggésére az immungenetikai markerekkel (HLA-allélek), valamint egyéb speciális immunfunkciós paraméterekkel. A 200 potenciális betegből 20 esetben diagnosztizáltuk a coeliakia különböző megjelenési formáit, melyek közül elsőként mutatjuk be a csonvelő-transzplantációhoz (GVHD) társuló két esetet.

Betegek és módszerek

Az Országos Gyógyintézeti Központ korábban Országos Hematológiai és Immunológiai Intézet szakambulanciáin 1998. január és 2001. december között megjelent 200 olyan beteget vizsgáltunk, akik felszívódási zavarral és/vagy immunológiai rendellenességre utaló panaszokkal jelentkeztek. Az Intézet felvevőterülete országos, a beutalt betegek általában már jártak különböző szakambulanciákon.

A 200 betegből 20 esetben diagnosztizáltuk a coeliakia valamely formáját. Tanulmányunkban részletesen e 20 beteg adatait dolgoztuk fel (17 nő, 3 férfi), átlagos életkor 42 év (14–72).

Hematológiai paraméterek meghatározása

Teljes vérkép (fehérvérsejtszám, kvalitatív vérkép, vörösvérsejtszám, hemoglobin, hematokrit, vörösvérsejt-paraméterek, trombocytaszám) meghatározása hematológiai automatával (Cell-dyn 3500) történt. A szérumsav- és B₁₂-vitamin-szintjét immunkémiai módszerrel (Abbott), a

szérumvasszintet, vaskötő kapacitást és telítettséget TPTZ- (Olympus) módszerrel mértük. A szérumferritin meghatározása immunradiometriás módszerrel történt.

Immunológiai vizsgálatok

1. Az immunglobulinok megoszlását az immundiagnosztikai laboratóriumunkban használt elektroforézis automatával (SE BIA Hydrys) határoztuk meg. A kvantitatív immunglobulin meghatározást nefelometriával (Beckman array 301) végeztük. A szérum össz-IgE szintjének meghatározása ELISA-módszerrel történt.

2. Autoantitest-meghatározások natív szérumból történtek. Antinukleáris antitestek (ANA) kimutatását indirekt immunfluoreszcencia (IFA-) módszerrel HEP-2-sejt szubsztráton (Immunoconcepts) végeztük. Az extraktábilis nukleáris antigénekre (ENA, Scl-70, Jo-1, RNP/Sm, Sm, SS-A, SS-B) specifikus autoantitesteket ELISA-módszer (Cogent), illetve dot blot (Epignost) technika alkalmazásával azonosítottuk. Az autoimmun pajzsmirigy-betegségekben megjelenő TPO (thyreoperoxidase) és/vagy HTG (humán thyreoglobulin) elleni autoantitestek jelenlétét szintén ELISA módszerrel (Cogent) detektáltuk. A hisztionspecifikus antitesteket blot assay-ben (INNO-LIA) mutattuk ki.

3. A szervspecifikus antitesteket IFA-tesztben vizsgáltuk. Az SMA, PCA és RI antitesteket patkány máj-vesegyomor szubsztrát, míg az EMA IgA- és IgG-antitesteket majomnyelődő szubsztrát (Binding Site) felhasználásával mutattuk ki.

4. Hisztokompatibilitási antigén (HLA) vizsgálatok körében a szerológiai HLA-tipizálás NIH mikrolimfocitotoxicitás tesztel történt (24). A betegséggel asszociált HLA-locusok vizsgálata DNS-szinten, PCR-SSP-módszerrel történt (22).

Vékonybéltükrözés és biopszia

A vékonybéltükrözés és biopszia az Országos Gyógyintézet-i Központ gastroenterológiai szakrendelésén és a Szt. László Kórház szakambulanciáján történt. A szövettani feldolgozást a Szt. László Kórház Patológiai Osztálya végezte. A szövettani alcsoportok meghatározásához a Marsh-féle beosztást alkalmaztuk (21):

- 0: normális nyálkahártyakép
- 1: infiltratív forma > 40 IEL/100 EC
- 2: hyperplasticus forma > 40 IEL/100 EC + cryptahyperplasia
- 3: destruktív forma /boholyhállapulás/
 - 3a: EMA 31%-ban pozitív
 - 3b: subtotális boholyhatrophia
 - 3c: totális boholyhatrophia
- 4: hypoplasticus forma – irreverzibilis

Eredmények

Klinikai adatok ismertetése és összegezése

Az OHII Immunológiai ambulanciájára került felnőtt betegek szűrővizsgálatát 1998 óta végezzük coeliakia gyanúja esetén. A panaszok és az első klinikai vizsgálatok alapján 200 esetben került sor elsődleges szűrővizsgálatra, melynek során az antiretikulin IgG

és antiendomysium IgA/IgG specifikus ellenanyag jelenlétét vizsgáltuk a betegek szérumában. Tizen-nyolc beteg bizonyult valamely ellenanyagra nézve pozitívnak (18/20). Ezen betegeknél és a klinikai tünetek alapján erősen gyanított esetekben egyéb kiegészítő vizsgálatokat (egyéb autoantitestek kimutatása, vékonybélbiopszia és HLA-fenotípus) végeztünk, melyek eredményeként még két a betegben diagnosztizáltunk coeliakiát.

Az 1. táblázatban összesítettük a szűrővizsgálattal kiemelt 20 beteg adatait, feltüntetve a beküldő valamint végső diagnózist, illetve az anamnesztikus adatokat és klinikai tüneteket. A 20 betegből mindössze 2 esetben merült fel a coeliakia, illetve dermatitis herpetiformis a beküldő diagnózisban. A végső diagnózis ugyanakkor 3 potenciális és egy latens esetet kivéve 16 betegnél manifeszt coeliakia volt. Fontosnak tartjuk a „beutalási indikációk” áttekintését, hiszen ez visszaigazolja a tankönyvi leírásokat, miszerint a coeliakia gyanúja elsősorban hiányállapotokkal (beleértve a vitamin- és nyomelemhiányt, másodlagos immundeficienciát) és autoimmun betegség tüneteivel kapcsolatban merülhet fel.

A gyermekkori esetekben általánosan tapasztalt tüneteket, mint pl. görcsös hasi fájdalom, hasmenés és zsírszéklet, egy 14 éves betegnél és 4 felnőttél regisztráltunk (1. táblázat 1., 11., 18., 19., 20. jelölésű esetek). A felnőttek zöme panaszmentes volt, vagy az előbbi tünetekkel inkább ellentétes állapotról, székrekedésről számolt be. Egyes betegeknél általános gyengeség, fáradékonyság, csontfájdalmak, gyakori fertőzések szerepeltek panaszként. Egy esetben infertilitas (1. táblázat 9. eset), másoknál pszichés zavarok, mint pl. depresszió vagy suicid készletések fordultak elő (1. táblázat 1., 4., 9. esetek). Több betegnél az anamnézis és klinikai tünetek alapján, ahogy azt a beutaló diagnózis is jelezte, más szervspecifikus (elsősorban máj és pajzsmirigy), vagy szisztémás (Sjögren-szindróma) autoimmun betegség gyanúja merült fel. Jellegzetesek voltak még a bőrtünetek, melyek a dermatitis herpetiformis Dühring kórképre utaltak, ennek kapcsolatát a coeliakiával két betegünk esetében igazoltuk (1. táblázat 10., 11. esetek).

Betegeink között két sikeres allogén csontvelő-átültetésen átesett beteg is szerepelt, akiket a szövődmenyként fellépett graft versus host betegség (GvHD) miatt ellenőriztünk (1. táblázat 2., 3. számú beteg). Érdekességként említjük meg, hogy egy évvel azelőtt csontvelőt adott donort is vizsgáltunk súlyos anaemia, nagyfokú fogyás, depresszió miatt. Állapotát végül coeliakiával magyaráztuk, bár autoantitest pozitivitást nem találtunk (1. táblázat 1. eset). Tekintettel arra, hogy a két transzplantált beteg irodalmi ritkaságnak tekinthető, esetüket röviden az alábbiakban ismertetjük.

2. beteg: 53 éves férfi beteg, Ph pozitív CML miatt DBM/AraC/Cy kondicionálást követően 1997-ben sikeres testvérdonoros allogén csontvelő-átültetésen esett át. Szövődmenyként akut II. fokú bél és bőr GvHD alakult ki. 1999-ben krónikus GvHD, hasmenés, hasi panaszok, fogyás, autoantitest pozitivitás (ANA-nucleolaris, Scl-70, SMA, EMA), hypergammaglobulinaemia igazolódott. Ál-

1. táblázat: Coeliakia gyanúja miatt kiválasztott 20 beteg klinikai és szövettani adatainak összegzése

Betegek	Kor (év) nem	Beutalási indikáció, anamnézis, főbb klinikai tünetek	Vékonybél-biopszia szövettani vizsgálata	Endo- szkópia	Diagnózis
1.	46 nő	Csontvelődődonor. Vas-, folsav-, B ₁₂ -vitamin hiány, hasmenés, macrocytaer anaemia, depresszió, alacsony Ig-szint	Totalis boholyhatrophia Marsh 3c	I	Anaemia perniciosa, coeliakia
2.	30 ffi	CML miatt BMT. Krónikus GvHD. Akut bőr és máj GvHD, krónikus pericarditis, toxoplazmafertőzés, tüdőfibrosis, nyálkahártya-eltérések, osteoporosis	Nem történt		Krónikus GvHD, potenciális coeliakia
3.	52 ffi	CML miatt BMT. Krónikus GvHD Akut bőr- és bél GvHD, emelkedett májenzimek, scleroderma-szerű tünetegyüttes, hasmenés	Krónikus GvHD Marsh 2	D	Krónikus GvHD, coeliakia
4.	29 nő	Vashiányos anaemia. Személyiségzavarok, öngyilkossági kísérlet	Totalis boholyhatrophia Marsh 3c	D	Coeliakia
5.	48 nő	Vashiány, anaemia, szelektív IgA-hiány, hasi panaszok, májfunkciós eltérések, pajzsmirigyfunkció zavara, osteoporosis	Subtotalis boholyhatrophia Marsh 3b	D	CAH, autoimmun thyreoiditis, szelektív IgA-hiány, coeliakia
6.	40 nő	Allergia, asthma, Raynaud-szindróma, anaemia, zsírszéklet, depresszió, irritabilis colon szindróma	Subtotalis boholyhatrophia Marsh 3b	D	Autoimmun thyreoiditis, coeliakia?
7.	29 nő	Leukopenia. Gyermekkorban hasmenés, vas- és folsavhiány	Subtotalis boholyhatrophia Marsh 3b	I	Coeliakia
8.	56 ffi	Anaemia. Elhúzódó hasmenés, felszívódási zavarok, fogyás, vashiány	Totalis boholyhatrophia Marsh 3c	D	Osteoporosis, coeliakia
9.	72 nő	Leukopenia. Meddőség, osteoporosis, folsav- és B ₁₂ -vitamin-hiány, anaemia, depresszió, hypothyreosis	Totalis boholyhatrophia Marsh 3c	I	Anaemia perniciosa, osteoporosis, hypothyreosis, refrakter coeliakia
10.	29 nő	Korábban diagnosztizált coeliakia visszatérése (két évi gluténmentes diéta gyermekkorban), dermatitis herpetiformis Duhring	Normális nyálkahártyakép Marsh 0	I	Dermatitis herpetiformis Duhring, potenciális coeliakia
11.	14 nő	Immunihiány, pszichoszomatikus tünetek. Görcsös hasi fájdalom, dermatitis herpetiformis Duhring	Gastroduodenitis min. grad.Marsh 0	D	Dermatitis herpetiformis Duhring, coeliakia
12.	28 nő	Terhesség, vashiány. Visszatérő vashiány, emelkedett szérumtranszamináz-szint, I. típusú protein S-defektus	Nem történt		Coeliakia, I. típusú protein S-defektus
13.	33 nő	Visszatérő infekciók. Gyakori ajakherpes, vas- és folsavhiány	Totalis boholyhatrophia Marsh 3c	D	Coeliakia
14.	36 nő	ITP. Vashiány, osteoporosis, nyálkahártya-vérzések, autoantitest pozitívítás	Nem történt		SLE, osteoporosis, potenciális coeliakia
15.	52 nő	Gastritis chr. Vas-, folsav-, B ₁₂ -vitamin-hiány, osteoporosis, pajzsmirigybetegség	Subtotalis boholyhatrophia Marsh 3b	I	Hiánya-anaemia, osteoporosis, coeliakia
16.	41 nő	Szisztémás immunbetegség? Arthralgia, bizonytalan allergiás panaszok, sicca tünetek, hasi panaszok, vaspótló kezelés	Infiltratív forma Marsh 1	D	Autoimmun pajzsmirigybetegség, latens coeliakia
17.	50 nő	Poliklonális gammopathia. Izomfájdalmak, sicca tünetek, polyneuropathia, osteoporosis, agyi haemangioma, pajzsmirigybetegség	Subtotalis boholyhatrophia Marsh 3b		Szisztémás vasculitis, Sjögren-szindróma, coeliakia
18.	51 nő	ITP, coeliakia. Hasi panaszok, sicca szindróma	Infiltratív forma Marsh 1	I	ITP, refrakter coeliakia
19.	64 nő	Malabsorptio, Sjögren-szindróma? Lymphoma? Hasi panaszok, sicca tünetek, iridocyclitis, polychondritis	Subtotalis boholyhatrophia Marsh 3b	I	Sjögren-szindróma, coeliakia
20.	55 nő	Immundeficiencia, hyperthyreosis. Gyakori felső légúti hurut, gastrointestinális panaszok, parlagfű-allergia, hyperthyreosis	Totalis boholyhatrophia Marsh 3c	I	Hyperthyreosis, coeliakia

CML = krónikus myeloid leukaemia; BMT = csontvelő-átültetés; GvHD = graft versus host betegség; CAH = krónikus aktív hepatitis; ITP = immun thrombocytopenia; SLE = szisztémás lupus erythematosus; I = intesztinoszkópia; D = felső pánendoszkóppal végzett mély duodenoszkópia Marsh -féle beosztás a szövettani altípusokat jelöli (I. módszerek).

lapotát potenciális coeliakianak tartottuk. Azathioprinkezelés és diéta mellett panaszai javultak. Jelenleg is immunszuppresszív kezelést kap a GvHD miatt.

3. beteg: A 32 éves férfi betegnél 1996 óta ismert Ph pozitív CML miatt 1997-ben TBI/Cy kondicionálást követően

HLA identikus leánytestvérétől sikeres allogén csontvelő-átültetés történt. Szövődményként II. fokú akut máj és bél GvHD alakult ki. Krónikus máj GvHD, pericarditis, pleuritis, sclerodermiform bőrelváltozás, sicca szindróma mellett hasi diszcomfort érzés jelent meg, és antiendomysium el-

2. táblázat: Vérképzőanyagok előfordulása a vizsgált betegekben (érintett betegek száma/összes beteg)

Vizsgált paraméterek	Fvs-szám (g/l)	Vvs-szám (K/μl)	Hgb (g/dl)	Htk (%)	MCV (μl)	Se.-vas (μM/l)	TVK (μM/l)	Szaturáció	Ferritin (μg/l)	Se.-folsav (ng/ml)	Vvs-folsav (ng/ml)	B ₁₂ -vitamin (pg/ml)
Normálérték	5–8	3,4–5,3	11–16	37–54	77–93	11–32	45–80	0,2–0,55	20–200	7–28	227–1461	148–835
Esetszám a normáltartományban	9/20	19/20	17/20	6/20	19/20	11/19	15/19	10/19	7/19	7/18	10/18	14/18
Esetszám az alsó határérték alatt	7/20	1/20	3/20	14/20	0/20	8/19	0/19	9/19	8/19	6/18	8/18	4/18
Esetszám a felső határérték felett	4/20	0/20	0/20	0/20	1/20	0/19	4/19	0/19	4/19	5/18	0/18	0/18

Fvs = fehérvérsejt; Vvs = vörösvérsejt; Hgb = hemoglobin; Htk = hematokrit; MCV = vörösvérsejt térfogat; Se = szérum, TVK = teljes vaskötő kapacitás

3. táblázat: Immunglobulinérték-eltérések a vizsgált betegcsoportban

	Szérum-elektroforézis (%)					IgG (g/l)	IgA (g/l)	IgM (g/l)	IgE (IU)
	Albumin	α ₁ -globulin	α ₂ -globulin	β-globulin	γ-globulin				
Normálérték	60–70	1,4–2,9	27–11	8–13	9–16	7–15	0,8–4 g/l	0,4–2,6	< 150
Esetszám a normál tartományban	14/20	11/18	13/18	16/18	12/18	14/19	15/19	17/19	13/17
Esetszám az alsó határérték alatt	6/20	0/18	0/18	0/18	0/18	1/19	2/19	0/19	0/17
Esetszám a felső határérték felett	0/20	7/18	5/18	2/18	6/18	4/19	2/19	2/19	4/17

lenanyagot találtunk átmenetileg. Több alkalommal szteroid + azathioprin terápiában részesült. Panaszai csökkentek, az autoantitesttiter mérséklődött a diéta mellett.

Az 1. táblázatban feltüntettük a vékonybél-biopszia eredményét, melyet jelenleg még szükségesnek látunk elvégezni a diagnózis igazolásához, a később ismertetendő immunológiai vizsgálatok mellett is. Betegeinkben intestinalis és mély duodenális endoszkópia történt, mely helyettesíti a korábban alkalmazott kapszulás vizsgálatokat.

A vékonybél-biopsziás anyagból végzett szövettani vizsgálatok eredményeit a Marsh-féle beosztás alapján értékeltük. A 17 értékelhető szövettani vizsgálat 12 esetben 3. stádiumú betegségnek megfelelő képet mutatott. Két-két esetben normális-, illetve intraepithelialis lymphocytainfiltrációt mutató nyálkahártyaképet találtunk. Szükségesnek tartjuk már itt is hangsúlyozni, hogy az általunk bemutatott, felnőttkorú szövettanilag igazolt coeliákias betegek többségének nem volt emésztőrendszeri panasz.

Felszívódási zavarokra, illetve hiányállapotra vonatkozó laboratóriumi adatok

A kiválasztott 20 betegnél a hematológiai hiányállapotra jellemző paramétereket vizsgáltuk elsőként. A teljes vérkép, a szérum vas, folsav, B₁₂-vitamin-szintek adatait a 2. táblázatban foglaltuk össze. Ezek alapján a betegek közül 8/19 vas-, 8/18 folsav- (vvs-fol-

sav alapján), 4/18 B₁₂-vitamin-hiányosnak bizonyult. Két betegnél anaemia perniciosa igazolódott. Több betegnél anamnesztikus adatként szerepelt a gyermekkor óta fennálló vas- és folsavhiány. Több betegben egyszerre több hiányállapot is fennállt, amely összefügghet a betegség által érintett bélszakasz hosszával és lokalizációjával.

Külön mérésekkel célzottan vizsgáltuk a szérum illetve vizelet kalciumtartalmát, illetve denzitometriával mértük a csontsűrűséget (eredmények nincsenek feltüntetve). Öt esetben súlyos osteoporosist állapítottunk meg.

Immunglobulin szintek és autoantitest mérések eredményei

Tekintettel arra, hogy irodalmi adatok szerint coeliákában a szelektív IgA-hiány egy nagyságrenddel gyakoribb, mint egészségesekben, és nagyobb az allergiás betegségek prevalenciája, különös hangsúlyt fektettünk az immunglobulin izotípusok meghatározására. Ennek megfelelően mértük a szérumban IgM-, IgG-, IgA- és IgE-szinteket, valamint egyes autoantitest-vizsgálatok esetén az immunglobulin osztály specificitását (3. és 4. táblázat). Egy esetben teljes, egy esetben részleges IgA-hiányt és egy esetben IgG-szint-csökkenést mutattunk ki. Emelkedett össz-IgE-szintet 4/17 betegnél mértünk, akiknél az anamnézisben allergiás megbetegedések is szerepeltek (3. táblázat).

4. táblázat: Autoantitest-vizsgálatok

	ANA	ENA	Egyéb AAT	Pajzsmirigy AAT	R1 IgG*	EMA IgA*	EMA IgG*
Negatív	10/20	10/15	9/19	10/15	8/19	4/20	5/14
Pozitív	10/20	5/15	10/19	5/15	11/19	16/20	9/14

*Coeliakiára utaló laboratóriumi eltérések

ANA = Antinukleáris antitest; ENA = extraktábilis nukleáris antigén: RNP, Scl-70, SS-A, SS-B; R1: = retikulín elleni autoantitest; EMA (IgG, IgA) = endomysium elleni antitest

5. táblázat: Immungenetikai vizsgálatok eredményei

Beteg	HLA-I. antigének				HLA-II. antigének									
	A1	A2	B1	B2	DR1	DR2	DRw1	DRw2	DQ1	DQ2	DQA1	DQA2	DQB1	DQB2
1.	1	2	8	37	3		52		2		0501		0201	
2.	1	3	52	55	15	13	51	52	6	6	01		0601	0603
3.	1	3	44	62	4	7	53		8	9	0201	0301	0302	0303
4.	1	2	8	61	3	13	52		2	6	01	0501	02	06
5.	2		8	18	3		52		2		0501		02	
6.	2	26	7	38	16	11	52		1	7	01	0501	05	0301
7.	1	26	8	44	3	7	52	53	2	2	0201	0501	02	02
8.	1		8	39	3		52		2		0501		0201	
9.	2		8	14	3	7	52	53	2	2	0201	0501	02	02
10.	28	29	44	51	7	11	52	53	2	7	0201	0501	0201	0301
11.														
12.	2		7	60	3	7	52	53	2	2	0201	0501	02	02
13.	2	29	41	44	7	13	52	53	2	7	0201	0501	0201	0301
14.	1	26	38	57	15	16	51	51	5	6	01	01	05	06
15.	2	33	7	35	4	15	51	53	6	8	01	0201	06	0302
16.	3	26	7	38	4	15	51	53	6	8	01	0201	06	0302
17.	3	24	8		3	13	52		2	7	0501	0501	0201	0301
18.	24		49	52	11	13	52		6	7	0501	0501	06	0301
19.	3	31	7	56	3		52		2		0501		0201	
20.	1	2	8	51	3		52		2		0501		0201	

11. beteg: nem tesztelt

DQA1, DQA2, DQB1, DQB2: molekuláris genetikai módszerrel meghatározva

Az autoantitest-vizsgálatok eredményeit a 4. táblázat foglalja össze. Leggyakrabban az antinukleáris antitest bizonyult pozitívnak (10/20), míg az autoimmun májbetegségekre utaló simaizom elleni autoantitestek 8/20 esetben jelentek meg (nincs részletezve). A coeliakiára specifikusnak tartott autoantitestek közül az IgA és IgG EMA, valamint IgG R1 nagyszámú esetben (16/20 EMA IgA) volt pozitív.

Immungenetikai vizsgálatok

A molekuláris biológiai módszerrel végzett HLA-típzálás szerint 19 betegből 12 hordozta a jellemző DQA1*0501, DQB1*02 típusú (5. táblázat). Öt beteg esetében ez a típus homozygota formában található. Ezek közül két betegnél csak a DQA1*0501 allél, háromnál pedig a második helyre sorolt fontosságú DQ8 allél található (DQA1*03, DQB1*0302). Két beteg nem hordoz marker típusú HLA-antigént (a betegek 10,5%-a), bár azonos allélekkel rendelkeznek. Többek között e két beteg vizsgálati mintáival is részt veszünk a jelenleg folyó nemzetközi HLA workshopon, így megvan a remény, hogy molekuláris genetikai módszerekkel újabb marker allél kerülhet felismerésre.

Megbeszélés

Immunpatológiai szempontból ma már általánosan elfogadott, hogy a coeliakia a T-lymphocyták által mediált, krónikus gyulladással járó szervspecifikus autoimmun kórkép. A T-sejtes autoimmun reakció a vékonybélhámot érinti, de a kórképet jellegzetes specificitású autoantitestek megjelenése is kíséri. Ennek megfelelően az endoszkópiával nyert vékonybélminták szövettani képe a bohólyszerkezet elsimulását, atrophiját, a lamina propria plazmasejtes, lymphocytás beszűrődését, cryptasejt-hyperplasiát mutat. A szövettani változások háttérében a Th1- (CD4 helper T-lymphocyták) sejtek által termelt citokinek (IL-2, TNE, IFN-gamma), valamint a CD8⁺ citotoxikus T-lymphocyták közvetlen sejtpusztító hatása áll. Az intraepitheliumban továbbá meg nő a $\gamma\delta$ -T-sejt-receptort hordozó lymphocyták száma. A jellegzetesen IgA-izotípusú autoantitestek célantigénjei a reticulín, az endomysium és a gabonafélékben található α -gliadin, melyet a betegség kiváltójaként azonosítottak, vagy mint triggerfaktort emlegetnek. A betegség szerológiai diagnosztikai le-

hetőségét bővítette a néhány évvel ezelőtt bevezetett tisztított szöveti transzglutamináz- (tTG-specifikus ELISA-technika, amely eddigi irodalmi adatok alapján diagnosztikai szempontból egyenértékűnek tekinthető az endomysium elleni antitestek vizsgálatával (2, 3, 7, 20).

Saját anyagunkból az egyik legfontosabb levonható következtetés, hogy a szövettanilag igazolható felnőttkori coeliakiás betegek többségében nincs emésztőrendszeri panasz. A több mint 40 éve bevezetett duodenalis és jejunalis biopszia így ma még nem mellőzhető. Szükséges hangsúlyozni, hogy a bélnyálkahártya cryptáinak hyperplasiája az első patológiai jelenség, melyet a destruktív morfológiai tünetek különböző súlyosságú formái követnek, az atrophiatól a totális hypoplasiáig (21). Tekintettel a lokálisan zajló, sejtközvetített immunpatológiai események elődlegességére, nem várható, hogy a klaszikus autoantitest- és immunoglobulin-vizsgálatok minden esetben kórjelzők legyenek. Saját anyagunkban ezt támasztja alá az a három eset, ahol a szövettani pozitivitást a specifikus autoantitest vizsgálatok negatív vagy gyenge pozitív, eredménye kísérte. Mindezek miatt, hazai szerzők is közöltek már kiváló ajánlásokat a vizsgálatok algoritmusára és értékelésére vonatkozóan (19). Másrészt azonban az autoantitestek sokszínűsége, beleértve az immunoglobulin-szérumszintek változatosságát, a szisztémás autoimmun hátteret is jelezhetik, tudva, hogy autoantitestek egészséges emberben is jelen lehetnek (4).

Mindezek természetesen nem zárják ki, hogy a szűrővizsgálatok számára ne lehetne megfelelő laboratóriumi vizsgálatokat alkalmazni. Erre utal a szöveti transzglutamináz, ill. az endomysium autoantitest magas specificitása, mely vizsgálatok széleskörű bevezetése mindenképpen javasolt.

A coeliakia az egyik legjellemzőbb betegség, melynek immunogenetikai háttere tisztázott, ismerte a betegséggel kapcsolatban álló HLA-allélek patogenetikai szerepét. A betegek többsége hordozza a HLA-DQA1*0501/DQB1*02 (HLA-DQ2) alléleket. Akikben ez nem mutatható ki, azoknál a HLA-DQA1*03/DQB1*0302 (HLA-DQ8) allotípus található (8,18). Mindkét MHC II osztályú molekula elsősorban negatív töltéssel rendelkező peptidok megkötésére képes, és szerepet játszik a coeliakiás betegek béltraktusában kimutatható, gluténspecifikus CD4⁺ T-sejtek számára történő peptid bemutatásban. Újabban kimutatták, hogy az ételből származó gliadin kevés savas aminosavat tartalmaz, de rendkívül gazdag glutaminban. A gliadin dezaminálásában viszont a szöveti transzglutamináz jelentős szerepet játszik, mely így olyan α -gliadin peptidokat hasít le, melyek nagy affinitással kötődnek a HLA-DQ2 molekulák peptidcsapdájába, aktiválva így e molekulákat hordozó CD4⁺ T-lymphocytákat. Ezek a Th₁-sejtek egyrészt termelik a szövetdestrukciót előidéző citokineket (IFN γ , TNF, stb.), másrészt elősegítik a transzglutamináz- (TG-) ellenes B-lymphocytaklonok aktiválását és a TG-specifikus autoantitestek képződését (16, 17).

Saját HLA-vizsgálataink, melyek a II. osztályú antigének génszintű vizsgálata tekintetében az első Magyarországon, egyértelműen alátámasztják az ismert

allotípusokhoz való kötöttséget. Ennek értelmében a génszintű vizsgálatok végzésének hasznossága nem kérdőjelezhető meg. Ugyanakkor a mi eseteink is rávilágítanak a kiegészítő genetikai faktorok jelentőségére, mivel 10%-ban a fenti genetikai markerek nem fordultak elő. Ezek az esetek hívták fel a figyelmet a CTLA-4 (citotoxikus T-lymphocytá asszociált) génekre, melyek fontos kiegészítő, a sejtek kapcsolódását és a kostimulációt elősegítő receptorok megjelenítését kódolják (CD28/CTLA4 család). A receptorok szerepet játszanak továbbá a lymphocyták túlélésében és az apoptózis szabályozásában. A gének polimorf sajátosságokkal is rendelkeznek, melyek egyes allotípusai autoimmun betegségekhez kötődnek (6, 15).

A nemzetközi HLA-Workshop (13 IHWS) eredményei a coeliakia vonatkozásában igen érdekes és új információt hoztak, melyekből a legfontosabbakat az alábbiakban emeljük ki.

A 13. IHWS során 17 laboratórium vizsgált egyedi betegeket, kontroll személyeket és érintett családokat, amelyeknek legalább egy tagja beteg volt. Összesen 2788 mintát küldtek be, Magyarország 173 mintával volt képviselve.

Az eredmények megerősítették a DQ2 (DQA1*05-DQB1*02) heterodimer kiemelkedő szerepét: az egyes országok mintáiban 90% hordozta, és emellett 5% körül volt a DQ8 előfordulása. A vizsgálat célja az volt, hogy a beküldött DNS-minták elemzésével más, a HLA-régióban található érzékenyítő gének jelenléte után kutassanak, minél nagyobb elemszámú, etnikailag különböző mintán. A genetikai és statisztikai analízis ugyan nem teljes, de három régióban találtak asszociációt valamely allél előfordulása és a betegség között: a) a HLA-A lokusz közelében levő D6S 265*128; b) az MHC III-régióban levő TNFD*308A és c) a HLA-régióban a HLA-H-n kívül eső D6S 2223*179 markerek megfelelő alléljei. Közülük az első kettő pozitív, a harmadik negatív kapcsoltságot mutat a coeliakia előfordulásával [Proceedings from the 13th Workshop and Congress, HLA 2002: Immunobiology of the Human MHC (Academic Press, Vancouver, megjelenés alatt, 2003)].

A klinikai megjelenési formák tekintetében vonható le a leggyakorlatibb következtetés anyagunkból. Az esetek közel kétharmadában ugyanis hiánybetegség tünetei domináltak. Ez elsősorban fehérje-, vitaminhiánynak tulajdonítható laboratóriumi és klinikai jelekben nyilvánult meg. Tizenhárom betegben mutatkoztak meg az anaemia különböző jelei, melyek hátterében vas-, folsav-, B₁₂-vitamin-hiány állt. A K-vitamin-hiány véralvadási zavarokat, orrvérzést, hematuriat és melaenát eredményezett. Az A-vitamin-deficiencia járult hozzá a bőrtünetek előfordulásához és okozta a szürkületi látásromlást. A különböző mértékű fehérjehiánynak tulajdoníthatóan csökkent volt egyes hormonok vérszintje. Oedema, ascites valamint osteopenia mellett a malabsorptiós szindróma egyéb tünetei is jellemzők voltak, mint pl. fogyás, fáradékonyság, elesettség, indítékszegénység. Természetesen a gastrointestinalis háttér miatt jellemző panasz volt betegünkknél a hasmenés, puffadás, flatulencia, vagy épp ellenkezőleg, obstipatio, renyhébb bélműködés. Mindezek a tünetek nemcsak gastrointestinalis patológiai háttérre, hanem a gyomor-bél rendszertől független szisztémás (8/20), vagy szervspecifikus autoimmun betegséggel kapcsolatos okokra is vissza-

vezethető (autoimmun thyroiditis 5/20). A fentiekben részletezett, szerteágazó panaszok és tünetek miatt a coeliakia diagnózisának felállítása évekig is eltarthat. Az esetlegesen társult autoimmun betegségek kezelése céljából alkalmazott immunszuppresszív terápia valószínűen késleltetheti, hogy coeliakiára is gondoljunk. Autoimmun betegség miatt kezelt saját betegeinkben azonban a terápia nem akadályozta a coeliakiaspecifikus antitestek kimutathatóságát, ezáltal a diagnózis pontosítását.

Betegeink között két sikeres allogén csontvelő-átültetésen átesett beteg is szerepelt, akiket GvHD szövődés miatt ellenőriztünk. A betegek immunszuppresszív kezelésben részesültek. Bár a GvHD részeként is gyakran előfordulhat bélnyálkahártya-el-térés és felszívódási zavar, úgy tűnik, gondolnunk kell coeliakiára is. Két esetünk nemzetközi vonatkozásban is figyelemre méltó, ugyanis e szövődést eddig nem írták le a csontvelő transzplantációt követő immunopatomechanizmusú folyamatok között (25). Kialakulásában a bélnyálkahártya-asszociált, újonnan kialakuló immunrendszer megváltozott regulációja és reaktivitása, valamint a nyálkahártya funkciózavara is szerepet játszhat.

Összefoglaló gyakorlati következtetéseink közül végül az alábbiak emelhetők ki:

- A coeliakia Magyarországon is gyakori, rejtett tüneteket mutató genetikai betegség, melyre elsősorban malabsorptióra utaló szimptomák esetén kell gondolni.

- Szisztémás autoimmun kórképre való tekintettel az autoantitestek kimutatása elősegíti a diagnózist, bár ma még a bélhám szövettani vizsgálata nem mellőzhető. Az immunológiai szakambulanciákra való küldés minden gyanús esetben egyértelműen ajánlható.

- Az immunogenetikai markervizsgálatok nagymértékben alátámasztják a betegség gyanúját.

- A klinikailag gyanús esetekben 10%-os a valószínűsége, hogy a betegség fennáll. Mind a gyanús esetek szűrésére, mind a pontos diagnózis felállítására gyors és olcsó laboratóriumi vizsgálat mielőbbi kidolgozása elsőrendűen fontos, mely a hazai kutató-sok egyik kiemelt témája lehet.

Köszönetnyilvánítás: A szerzők köszönetet mondanak Banai János dr. és Rajnavölgyi Éva dr. egyetemi tanároknak a betegek vizsgálatában és a kézirat összeállításában nyújtott szakmai segítségükért, valamint Csomor Judit dr.-nak a kórszövettani vizsgálatok elvégzéséért.

IRODALOM: 1. Anderson, R. P., Degano, P., Godkin, A. J. és mtsai: In vivo antigen challenge in celiac disease identifies a single transglutaminase-modified peptide as the dominant A-gliadin T-cell epitope. *Nature Medicine*, 2000, 6, 337-342. - 2. Arató, A., Hasek, G.,

Savilahi, E. és mtsai: Immunohistological findings in the jejunal mucosa of patients with coeliac disease. *Scand. J. Gastroenterol.*, 1988, 228 (Suppl.), 3-10. - 3. Arentz-Hansen, H., Körner, R., Molberg, O. és mtsai: The intestinal T cell response to a-gliadin in adult celiac disease in focused on a single deaminated glutamine targeted by tissue transglutaminase. *J. Exp. Med.*, 2000, 191, 603-612. - 4. Banai J. (szerk.): Coeliakia a provokált autoimmun betegség modellje. *Mediszer kiskönyvtár*, Budapest, 2002, 9-63. old. - 5. Berti, I., Trevisiol, C. H., Tommasini, A. és mtsai: Usefulness of screening program for celiac disease in autoimmune thyroiditis. *Digest. Dis. And Sciences*, 2000, 45, 403-406. - 6. Djilali-Saiah, I., Schmitz, J., Harfouch-Hammoud, E. és mtsai: CTLA-4 gene polymorphism is associated with predisposition to coeliac disease. *Gut*, 1998, 43, 187-189. - 7. Ferguson, A., Gillet, H., Humphreys, K. és mtsai: Heterogeneity of celiac disease: clinical, pathological, immunological, and genetic. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1998, 17, 112-120. - 8. Fischer, G. F., Mayr, W. R.: Molecular genetics of the HLA complex. *Wien Klin Wochenschr.*, 2001, 113, 814-824. - 9. Hunyadi J.: Bőr autoimmun hólyagos betegségei. In *Klinikai Immunológia*. Szerk. Petrányi, Gy., Dobozy, A., Gergely, P. és mtsai. *Medicina*, Budapest, 2000, 635-640. old. - 10. Juhász M., Zágonyi T., Tóth M. és mtsai: A coeliakia napjainkban: a bővülő ismeretek áttekintése. *Orv. Hetil.*, 2000, 141, 2583-2593. - 11. Juhász M.: A gluténszenzitív enteropathia epidemiológiája. In *Coeliakia*. Szerk.: Banai J. *Mediszer*, Budapest, 2002, 11-14. old. - 12. Korponay-Szabó I., B. Kovács J., Czimmer A. és mtsai: Milyen gyakori a coeliakia előfordulása a magyar népességben? *Gyermekgyógyászat*, 1997, 48, 236-241. - 13. Korponay-Szabó, I., B. Kovács, J., Lőrincz, M. és mtsai: Prospective significance of anti-endomysium, anti-reticulin and anti-bowel antibody testing in coeliac disease. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, 1997, 25, 56-63. - 14. Korponay-Szabó, I.: Nem emésztőszervi tünetekkel jelentkező coeliakia. *Kórház*, 2002, 9, 25-32. - 15. Kristiansen, O. P., Larsen, Z. M., Pociot, F.: CTLA-4 in autoimmune diseases-a general susceptibility gene to autoimmunity? *Genes Immun.*, 2000, 1, 170-184. - 16. Kumar, R., Eastwood, A. L., Brown, M. L. és mtsai: Human Genome Search in Celiac Disease: Mutated Gliadin T-cell-like Epitope in Two Human Proteins Promotes T-cell Activation. *J. Mol. Biol.*, 2002, 319, 593-602. - 17. Lahat, N., Shapiro, S., Karban, A. és mtsai: Cytokine profile in coeliac disease. *Scand. J. Immunol.*, 1999, 49, 441-446. - 18. Lopez-Vazquez, A., Rodrigo, L., Fuentes, D. és mtsai: MHC class I chain related gene A (MICA) modulates the development of celiac disease in patients with the high risk heterodimer DQA1*0501/DQB1*0201. *Gut*, 2002, 50, 336-340. - 19. Miklós K., Kilián K.: Betegség áruhában - a coeliakia. *Családorvosi Fórum*, 2001, május, 2-6. - 20. Molberg, O., McAdam, St., Lundin, K. és mtsai: T cells from celiac disease lesions recognize gliadin epitopes deaminated in situ by endogenous tissue transglutaminase. *Eur. J. Immunol.*, 2001, 31, 1317-1323. - 21. Oberhuber, G., Granditsch, G., Vogelsang, H.: The histopathology of coeliac disease: time for a standardize report scheme for pathologists. *Eur. J. Gastroenterol. and Hepatol.*, 1999, 11, 1185-1194. - 22. Olerup, O., Zetterquist, H.: HLA DR typing by PCR amplification with sequence-specific primers (PCR-SSP) in 2 hours: an alternative to serological DR typing in clinical practice including donor-recipient matching in cadaveric. *Tissue Antigens*, 1992, 39, 225-232. - 23. Pár A.: A gastrointestinum és máj betegségei. In *Klinikai Immunológia* Szerk.: Petrányi, Gy., Dobozy, A., Gergely, P. és mtsai. *Medicina*, Budapest, 2000, 841-844. old. - 24. Ray, J. G.: NIH lymphocyte microcytotoxic technique. *NIAID Manual of Tissue Typing Techniques*. Bethesda, NIH Publ., 1979, No. 80-545, 39. - 25. Sherer, Y., Shoenfeld, Y.: Autoimmune diseases and autoimmunity post-bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplantation*, 1998, 22, 873-881. - 26. Volta, U., Ravaglia, G., Granito, A. és mtsai: Coeliac disease in patients with autoimmune thyroiditis. *Digestion*, 2001, 64, 61-65.

(Kilián Katalin dr., Budapest, Pf. 424. 1519)

„Az átmenet a tapasztalatból annak megítéléséig, a megfigyeléstől annak alkalmazásáig olyanynyira veszélyes, mint áthaladni egy szoroson, ahol az emberre saját belső ellenségei leselkednek: a képzelet, türelmetlenség, elhamarkodottság, előítélet, merevség és önelégültség.”

Goethe

A *Helicobacter pylori* fertőzés eradikációja Magyarországon (1993–2002): metaanalízis

Buzás György Miklós dr.

Ferencvárosi Egészségügyi Szolgálat, Gasztroenterológia, Budapest
(igazgató: Kovács József dr.)

Bevezetés: A tényeken alapuló orvoslásban a bizonyítékok szerzésének fontos módszere a metaanalízis. 1996 óta a nemzetközi gyakorlatban az I. maastrichti konszenzuskonferencia javaslatai terjedtek el, melyeket 2000-ben fogalmaztak újra. **Célkitűzés:** A szerző dolgozatának célja az 1993–2002 között Magyarországon végzett eradikációs tanulmányok metaanalízise. **Módszer:** A hazai lektorált folyóiratokban, a Magyar Gasztroenterológiai Társaság és az Endoszkópos Szekció gyűlésein és nemzetközi fórumokon megjelent dolgozatokat adatbázisokból és manuális kereséssel azonosította. Az adatokat eradikációs sémák, antibiotikumok és a tanulmányok származása szerint csoportokra osztotta. Az összevont eradikációs arányokat kiértékelte és összevetette a nemzetközi eredményekkel. **Eredmények:** A protonpumpagátló alapú hármas kombinációk összevont eradikációs aránya 82,9% (konfidenciatartomány: 72,1–93,7). A napi 2-szer adott omeprazol, pantoprazol és lansoprazol hatásossága azonos. A H₂-receptor-blokkoló alapú 10–14 napos kezelések nyílt tanulmányokban nem szignifikánsan ($p = 0,07$) eredményesebbek a protonpumpagátló alapú hármas kombinációknál (86,3%, konfidenciatartomány: 72,2–99,8). A protonpumpagátló és a H₂-receptor-blokkoló alapú hármas kombinációk jobbák ($p = 0,01$ és $p = 0,008$) mint a klasszikus hármas terápia (bizmut + 2 antibiotikum). A clarithromycin, nitroimidazol, amoxicillin és doxycyclin alapú kezelésekkel elért eradikációs arányok 79,4%, 74,7%, 79,3%, illetve 73,0%. A randomizált kontrollált tanulmányokban és egyetemi központokban elért arányok magasabbak, mint a fővárosi/megyei/városi intézetekből származó adatok. **Következtetések:** Az eredmények részben ellentmondanak az európai és magyar konszenzusnak. Első választandó kezelésként a protonpumpagátló + 2 antibiotikum kombinációkat javasolják és ezt igazolják a szerző eredményei is. A 10–14 napos H₂-receptor-blokkoló + 2 antibiotikum kezeléssel nyílt tanulmányokban jó eredményeket lehet elérni, de a bizonyíték szintje alacsony. A klasszikus hármas kombinációk használatát javasolják, de a gyakorlatban nem érik el a kívánt színvonalat. Az antibiotikumok hatása nem tükrözi a hazai rezisztenciaviszonyokat. Hazai multicentrikus randomizált tanulmány végzése javasolt az eradikációs sémák reális hatásosságának és rangsorolásának értékelésére.

Kulcsszavak: eradikáció, *Helicobacter pylori*, metaanalízis

Eradication of *Helicobacter pylori* in Hungary (1993–2002): a meta-analysis. **Introduction:** Meta-analysis is a useful tool in obtaining sound data in evidence-based medicine. The guidelines of eradication have been proposed in the I. Maastricht consensus (1996), which was modified in 2000. **Aim of study:** The scope of present paper is the meta-analysis of eradication studies performed in Hungary between 1993–2002. **Methods:** Articles/abstracts dealing with eradication, published in peer-reviewed Hungarian and international journals, meetings of the Hungarian Society of Gastroenterology and its Endoscopic Section and international congresses were identified from major databases and by manual search. The data were classified into groups based on eradication schedules, type of antibiotic used, and provenience of the study. The pooled eradication rates were calculated and compared with the international data. **Results:** The pooled eradication rate of proton pump inhibitor-based triple therapies was 82.9% (confidence interval: 72.1–93.7%); omeprazole, pantoprazole and lansoprazole-based therapies given b.i.d. were equally efficient. H₂-blockers based triple combinations lasting 10–14 days obtained a pooled eradication rate of 86.3% (confidence interval: 72.2–99.8%), insignificantly higher ($p = 0.07$) than the rate obtained with proton pump inhibitors. Classical triple therapy's (bismuth + 2 antimicrobials) pooled eradication rate is significantly lower as that of proton pump inhibitor ($p = 0.01$) or H₂ blocker-based combinations ($p = 0.008$). Clarithromycin, nitroimidazoles, amoxicillin and doxycyclin-based therapies obtained pooled eradication rates of 79.4%, 74.7%, 79.3% and 73.0%, respectively. The results obtained in randomized controlled trials and university centers were better than those achieved in county and urban hospitals. **Conclusions:** The results are in part contrasting with the recommendations of European and national consensus. Proton pump inhibitor-based triple regimens are proposed as first-line treatment, which is in agreement with our results, but H₂-blockers based regimens seem to be of same efficacy in open studies, although these represent a lower level of evidence. Classical triple therapies, also recommended, did not reach acceptable rates of eradication. Antibiotic-based analysis did not reflect the local resistance profile. A multicenter, randomized Hungarian study is warranted to assess the real efficacy of the eradication schedules.

Key words: eradication, *Helicobacter pylori*, meta-analysis

Rövidítések: PPI = protonpumpagátlók; RBC = ranitidin-bizmut citrát; Hp = *Helicobacter pylori*; MGT = Magyar Gasztroenterológiai Társaság; RKT = randomizált kontrollált tanulmány; KT = konfidenciatartomány; ITT = intention-to-treat (kezelési szándék)

A *Helicobacter pylori* (Hp) újrafelfedezése után az első terápiás próbálkozások az 1980-as évek második felében történtek. Magyarországon az első tapasztalatokat 1988-ban közölték (12). Az 1990-es sydneyi világgkongresszuson javasolt klasszikus hármas kombináció után Európában az 1996-os és

2000-es maastrichti konszenzusértekezlet ajánlásai terjedtek el (41), melyekben első választandó kezelésként a napi 2-szer adagolt protonpumpa gátló (PPI) + 2 antibiotikum adását javasolják; alternatívaként a PPI helyett ranitidin-bizmut citrát (RBC) adható. A Magyar Gasztroenterológiai Társaság (MGT) 1995-ös Nagygyűlésén született az első hazai terápiás javaslat (Bazzoli-féle séma) (4). 1998-ban a Gasztroenterológiai Szakmai Kollégium dolgozott ki kezelési irányelveket, majd 2000-ben a *Helicobacter pylori* Munkacsoport kidolgozta a magyar konszenzust (48), amely hasonló a maastrichti állásfoglaláshoz. A hazai eradikációs eredmények azonban nem épültek be a konszenzus anyagába.

A tényeken alapuló orvoslás korában a bizonyítékok szerzésének egyik fő módszere a metaanalízis, melyet 1976-ban vezettek be az orvosbiológiai eredmények kiértékelésére (49). Magyarországon a metaanalízis elméleti és statisztikai módszereit 2000-ben már közölték (11). Az összefoglaló közlemény (review) és a metaanalízis közti különbség az, hogy az előbbiben az adatgyűjtés preferenciális, a szerző egyéni választásán alapul és nem alkalmaz statisztikai módszereket, az utóbbiban az adatbázisok felhasználásával teljességre törekszik, az adatokat bizonyos szempontok szerint statisztikailag kiértékeli.

Célkitűzésünk az utóbbi 10 évben (1993–2002) Magyarországon közölt Hp eradikációs közlemények metaanalízise és az adatok összevetése a nemzetközi eredményekkel és a hazai konszenzus ajánlásaival.

Módszerek

Az adatgyűjtés során áttekintettük az 1993–2002 közötti időszakban a magyar és nemzetközi irodalomban közölt dolgozatokat. A magyarországi közleményeket a lektorált szaklapokban megjelent dolgozatok képezték. Áttekintettük a MGT Nagygyűléseinek és az Endoszkópos Szekció vándorgyűléseinek anyagát. A nemzetközi multicentrikus dolgozatokban részt vett magyar szerzők közleményeit a MEDLINE adatbázisából szereztük be. A külföldön közölt absztraktokat a European *Helicobacter Pylori* Study Group, a United European Digestive Week, az Amerikai Gasztroenterológiai Társaság közleményeiből kerestük meg. A kettős/többszörös közléseket azonosítottuk, egy dolgozat csak egyszer került a metaanalízisbe. A hiányos dolgozatok szerzőitől az adatokat pótoltuk. Az azonos kezelési sémákból csoportokat képeztünk és ezek adatait összesítettük („pooled estimation”), a csoportok közötti különbségeket statisztikai módszerekkel értékeltük, és összehasonlítottuk a nemzetközi metaanalízisekben közölt eredményekkel. A terápiás sémákat az alábbi szempontok szerint csoportosítottuk:

1. PPI alapú hármas kombinációk (omeprazol, pantoprazol, lansoprazol, esomeprazol).
2. H₂-receptor-blokkoló (ranitidin, famotidin, nizatidin) alapú hármas kombinációk.
3. RBC alapú hármas kombinációk.
4. Klasszikus hármas kombinációk (bizmut + 2 antibiotikum).
5. Kettős kombinációk (PPI + 1 antibiotikum).
6. Egyéb tanulmányok.
7. Másodlagos kezelések.

8. Antibiotikum szerinti kiértékelés: clarithromycin, amoxicillin, nitroimidazol és doxycyclin-alapú kombinációk.

9. A tanulmány származása szerinti kiértékelés: nemzetközi randomizált, kontrollált tanulmány (RKT), egyetem, fővárosi/megyei/városi kórház.

Statisztika

A tanulmányokból Excel rendszerben adatbázist készítettünk. Az csoportok összevont eradikációs arányait és 95%-os konfidenciatartományát (KT) kiszámítottuk. A csoportok közötti szignifikanciát ANOVA-tesztel értékeltük ki, határértékek esetén post-hoc analízist végeztünk (Tukey teszt) (11). A szignifikancia határát a $p = 0,05$ értéknél jelöltük meg. Az eradikációs értékeket egységesen kezelési szándék („intention-to-treat”, ITT) szerint dolgoztuk fel. A feldolgozás Statistica 5.0 programmal készült.

Eredmények

Általános kiértékelés

Az adatgyűjtés során 42 munkacsoport közleményét találtuk alkalmasnak a feldolgozásra; 5 dolgozatot kizártunk hiányos, értékelhetetlen adatok miatt. A 42 dolgozatban összesen 72 kezelési ágon 30 terápiás sémát alkalmaztak, többscsoportos/kétscsoportos összehasonlításban vagy egycsoportos, nem kontrollált tanulmányban. Tíz év alatt összesen 3939 beteg vontak be eradikációs tanulmányokba. Öt munkacsoport vett részt nemzetközi multicentrikus randomizált kontrollált tanulmányokban (3, 25, 40, 55, 57) és 2 hazai randomizált tanulmányt közöltek (22, 45). Hat dolgozat lektorált szaklapban (2, 6, 10, 11, 44, 59), 27 absztrakt formájában jelent meg. A tanulmányok egyetemi központból, megyei/városi gasztroenterológiai osztályokból származnak; házi-orvosi praxisból származó dolgozatot nem leltünk.

A csoportosított eradikációs sémák hatásosságát az 1. táblázatban tüntetjük fel.

PPI alapú hármas kombinációk

Az omeprazol alapú hármas kombinációk átlagolt eradikációs aránya 74,2% (KT = 60,5–86,6). Az OCT, OCM, OAC séma hatásossága között nincs szignifikáns különbség, az OAM módszer azonban gyengébb eredményt adott ($p = 0,05$). A napi 1×20 mg omeprazol tartalmazó sémák összevont eradikációs aránya 69,9% (KT = 62,2–77,6%), a 2×20 mg adag hatásossága 77,2% (KT = 66,2–88,9%), a különbség nem szignifikáns ($p = 0,16$). A napi 2×20 mg omeprazol tartalmazó sémák hatásossága nem különbözik a többi standard adagú PPI-vel elért eredményektől.

A pantoprazol alapú hármas kombinációk összevont eradikációs aránya 86,0% (KT = 75,8–96,1%), amely jobb ($p = 0,001$) az 1×20 mg omeprazollal, de azonos a 2×20 mg-mal kapott eredményekkel. A legtöbbet alkalmazott PAC séma hatásossága 83,8% (KT = 74,5–96,2%).

A lansoprazol alapú hármas kombinációk átlagolt eradikációs aránya 85,7% (73,6–96,2%), azonos a

1. táblázat: Az eradikációs eredmények értékelése gyógyszercsoportok szerint

Csoport	Kezelési ágak száma	Esetszám	Időtartam (nap)	Eradikációs arány (%)	95% konfidencia-tartomány	p	Irodalom
Omeprazol + 2 AB							
OCT	4	387	7	73,4	63,1–83,7	NS	6, 14, 28, 31,
OAC	8	575	7	79,4	70,0–88,4	NS	15, 19, 28, 41, 57, 58
OAM	3	127	7	62,9	47,9–77,9	S ¹	3, 6
OCM	3	119	7	78,7	61,3–96,1	NS	15, 41, 57
Omeprazol 1 × 20 mg	9	597	7	69,9	62,2–77,6	NS	6, 14, 28, 43, 57
Omeprazol 2 × 20 mg	13	686	7	77,2	66,3–78,2		3, 15, 19, 28, 30, 42, 54, 58
Összes omeprazol + 2 AB	22	1283	7	74,2	60,5–86,5	S ²	
Esomeprazol 2 × 20 mg	1	222	7	86,0	81,0–89,0		57
Pantoprazol + 2 AB							
PAC	8	485	7	83,8	72,1–95,2	NS	6, 27, 31, 33, 35
PAT	1	37	7	77,8	66,2–89,4	NS	53
PCT	1	57	7	96,5	93,2–100	NS	37
Összes pantoprazol + 2 AB	10	579	7	86,0	75,8–96,1	S ²	
Lansoprazol + 2 AB							
LCA	4	185	7	86,8	72,9–100,0	NS	1, 27
LCM	2	90	7	85,8	75,7–95,9	NS	6, 22
LRA	2	306	7	84,5	78,3–90,8	NS	10, 27
Összes lansoprazol + 2 AB	8	581	7	85,7	73,6–96,2	S ³	
Összes PPI + 2 AB	38	2665	7	82,9	72,1–93,7	NS ⁴ , S ⁵	
H ₂ -receptor-blokkoló + 2 AB	7	344	10–14	86,3	72,7–99,8	NS ⁴ , S ⁶	13, 20, 39, 44, 56
RBC-MC	3	289	7	83,6	74,1–92,4	NS ⁷	6, 28, 54
Bizmut (BSS v. CBS) + 2 AB	17	533	10–14	69,6	49,3–89,8	S ⁵ , S ⁶	26, 30, 47, 50, 51, 55
Kettős kombinációk	4	126	14	78,1	62,3–91,6	NS ⁸	6, 29, 30

O = omeprazol; P = pantoprazol; L = lansoprazol; A = amoxicillin, C = clarithromycin; M = metronidazol; T = tinidazol; R = roxythromycin; RBC = ranitidin-bizmut citrát; AB = antibiotikum; BS = bizmut szubszalicilát; CBS = koloidális bizmut subcitrat; S = szignifikáns; NS = nem szignifikáns különbség

¹ OAM vs. OCT, OCM, OAC

² összes omeprazol + 2 AB vs. összes pantoprazol + 2 AB

³ összes lansoprazol + 2 AB vs. összes omeprazol + 2 AB

⁴ összes PPI + 2 AB vs. H₂-receptor-blokkoló + 2 AB

⁵ PPI + 2 AB vs. bizmut hármastherápia

⁶ H₂-receptor-blokkoló + 2 AB vs. bizmut hármastherápia

⁷ RBC vs. PPI/H₂-receptor-blokkoló + 2 AB

⁸ kettős kombinációk vs. PPI + 2 AB

pantoprazol és 2 × 20 mg omeprazol alapú sémák hatásosságával és jobb (p = 0,001) az 1 × 20 mg omeprazol alapú kezeléssel. Háromnapos lansoprazol + azithromycin + metronidazol séma csak 67%-ban eredményes (22).

Az *esomeprazol* (2 × 20 mg) és az omeprazol (2 × 20 mg) hatásossága azonos a peptikus fekély gyógyulása és a Hp eradikáció tekintetében (86 vs 88%) (57).

Az összes PPI alapú, egyhetes hármastherápiák összevont eradikációs aránya 82,9% (KT = 72,1–93,7%), amely megfelel az ITT alapon > 80%-os eredményesség igényének.

A H₂-receptor-blokkoló alapú hármastherápiák

Az összevont eradikációs arány 86,3% (KT = 72,7–99,8%); a 10–14 napos kezelések eredménye nem szignifikánsan (p = 0,07) magasabb, mint a PPI alapú hármastherápiákkal és szignifikánsan jobb (p = 0,008) a bizmut alapú hármastherápiákkal (p = 0,008) elért eredményeknél. Standard adagú H₂ blokkolókkal (2 × 150 mg ranitidin/nizatidin, 2 ×

40 mg famotidin) csak 344 beteget kezeltek nyílt tanulmányokban, míg a PPI alapú hármastherápiákat 2665 betegnek adták (ebből 786 RKT-ban vett részt); ez befolyásolja a statisztikai adatokat és az evidencia eltérő fokozatait képviseli. Magas adagú (2 × 300 mg) nizatidin + bizmut + clarithromycin kombináció eredménye 84% (p = 0,856 vs. standard H₂-receptor-blokkoló dózis (44)).

RBC alapú hármastherápiák

Az összevont eradikációs arány 83,6% (KT = 74,1–92,4%), azonos (p = 0,786, ill. p = 0,823) a PPI és H₂-receptor-blokkoló alapú hármastherápiákkal elért eredményekkel. de a betegszám itt is alacsony (2. táblázat).

Klasszikus hármastherápiák

A különböző kombinációkkal (3–4 × 300 mg bizmut szubszalicilát vagy koloidális bizmut subcitrat 4 × 120 mg + 2 antibiotikum: 1–2 × 100 mg doxycyclin, 2–4 × 500 mg metronidazol, 4 × 500 mg amoxicillin, 2 × 250–500 mg ciprofloxacín) 69,6%-os (KT = 49,3–89,8%)

2. táblázat: Az eradikációs eredmények értékelése gyógyszercsoportok szerint

Antibiotikum	Kezelési ágak száma	Esetszám	Eradikációs arány (%)	95% konfidencia-tartomány	p	Irodalom
Clarithromycin	31	1891	79,4	67,3–91,6	NS ¹	
2 × 50 mg	20	1212	82,4	65,3–92,4	0,009 ²	1, 15, 21, 27, 28, 29, 31, 35, 39, 40, 44, 53, 55
2 × 50 mg	11	679	74,5	67,3–81,7		6, 13, 15, 20, 40, 37, 58
Nitroimidazolok	31	1190	74,7	60,8–87,2	NS ¹	
Metronidazol 2 × 250 mg	11	218	63,0	57,0–70,4	0,016 ³	20, 50, 51, 58
Metronidazol 2 × 500 mg	6	317	80,3	72,9–87,6	NS	6, 7, 15, 28
Metronidazol 2 × 400 mg	2	54	76,0	67,0–85,0	NS	3, 40
Metronidazol 3 × 400 mg	1	38	69,0	55,0–81,0	NS	3
Metronidazol 3 × 500 mg	3	29	52,3	37,8–66,7	0,007 ⁴	26
Összes metronidazol	23	656	69,2	58,4–79,6	0,03 ⁵	
Tinidazol 2 × 250 mg	2	94	87,5	78,4–87,6	NS	34, 54
Tinidazol 2 × 250 mg	6	440	79,6	67,2–82,6		6, 13, 14, 28, 31
Összes tinidazol	8	534	82,2	72,8–85,1	0,03 ⁵	
Amoxicillin	29	1811	79,3	67,6–90,9	NS	
2 × 1000 mg	25	1659	79,6	75,2–84,1	NS	1, 3, 6, 10, 15, 16, 19, 21, 26, 27, 30, 32, 33, 35, 41
4 × 500 mg	2	81	71,0	61,2–79,2	NS	30, 34
2 × 500 mg	2	71	70,6	62,8–78,4	NS	53
Doxycyclin	5	186	73,0	63,5–82,6	NS	26, 47, 50, 51, 52

NS = nem szignifikáns

¹ p > 0,05 az összes clarithromycin, nitroimidazol, amoxicillin és doxycyclin tartalmú kombinációk hatása között

² clarithromycin 2 × 500 mg vs 2 × 250 mg

³ metronidazol 2 × 250 mg vs. metronidazol 2 × 500 mg

⁴ metronidazol 2 × 500 vs 3 × 500 mg

⁵ összes metronidazol vs. tinidazol

összevont eradikációs arányt értek el, ez szignifikánsan alacsonyabb mind a PPI alapú (p = 0,01), mind a H₂-receptor-blokkoló alapú kezelések (p = 0,008) eredményeinél. Az adatok nyílt tanulmányokból származnak és jellemző az antibiotikumok/adagok változatossága; az evidencia foka alacsony.

Kettős kombinációk

Kettős kombináció használatával (PPI + 1 antibiotikum) 3 nyílt tanulmányban 126 betegnél átlagosan 78,1%-os (KT = 62,3–93,9%) eradikációt értek el; ez nem szignifikánsan alacsonyabb a PPI/H₂-receptor-blokkoló alapú hármas kombinációkkal elért eredményeknél, de a bizonyíték fokozata itt is szerény.

Egyéb tanulmányok

Nyílt, multicentrikus dolgozatban a sucralfat monoterápia 33%-ban vezetett eradikációhoz (43); prospektív, randomizált tanulmányban a koloidális bizmut szubcitrat–ampicillin–aluminium-magnézium hidroxid kombináció szerény eredményt adott (45).

Másodlagos kezelések

PPI alapú hármas kombináció sikertelensége után adott RBC-MC kezelés 63,6%-ban hatásos (KI = 48,4–78,4%), sikertelen RBC alapú kezelés után adott PPI séma 65,8%-os eredményt ér el (KT = 50,7–81,1); az arányok kisebbek, mint az azonos sémákkal kapott primer eradikációs értékek (7). Má-

sodlagos RBC + 2 antibiotikum hétnapos adásával 55%-os, kéthetes kezeléssel 71%-os eradikációs arányt értek el (2).

Antibiotikumok szerinti feldolgozás

Az adatok a 2. táblázatban mellékeljük. A clarithromycin, nitroimidazol, amoxicillin és doxycyclin adásával elért eredmények nem különböznek szignifikánsan. Napi 2 × 500 mg clarithromycin szignifikánsan (p = 0,009) hatásosabb, mint 2 × 250 mg. A tinidazol hatásosabb (p = 0,03), mint a metronidazol; napi 2 × 500 mg metronidazol szignifikánsan jobb (p = 0,016) mint 2 × 250 mg vagy 3 × 500 mg (p = 0,007), de az esetszám itt is eltérő. Amoxicillin esetében dózisfüggőséget nem észleltünk. A rovamycinnel, roxythromycinnel, ciprofloxacinnal elért egyéni eredmények százalékos arányukban megfelelőek (9, 26, 50, 51), de nyílt tanulmányokból valóik és alkalmazásuk a későbbiekben nem terjedt el. A clarithromycin + amoxicillin kombinációk összevont eradikációs aránya 81,5% (KT = 71,6–92,5%), a clarithromycin + nitroimidazol tartalmú kezelések 82,8 %-os (KT = 72,5–92,7) eredményt értek el (p = 0,87). Az amoxicillin-nitroimidazol kombinációk 69,4%-ban eredményesek (KT = 60,1–78,7%), ez gyengébb (p = 0,02) mint az előző két kombináció.

A dolgozatok származása szerinti feldolgozás

Az egyetemi központokban és randomizált nemzetközi tanulmányokban elért eredmények jobbakk,

3. táblázat: Az eradikációs eredmények értékelése gyógyszercsoportok szerint

Származás	Kezelési ágak száma	Esetszám	Eradikációs arány (%)	95% konfidencia-tartomány	p	Irodalom
Randomizált kontrollált tanulmány	9	786	79,6	67,5–91,5	NS	3, 21, 40, 55, 57
Egyetemi klinika	15	1247	85,0	75,3–94,7	0,03 ¹	1, 2, 9, 10, 14, 15, 19, 22, 27, 28, 44, 56
Fővárosi intézmény	23	1218	73,9	60,0–87,9	0,03 ¹	6, 29, 30, 31, 443, 51, 52, 53
Megyei/városi intézmény	17	688	74,7	55,6–93,7	NS	13, 20, 26, 33–35, 37, 39, 42, 45, 47, 50, 58

NS = nem szignifikáns

¹ egyetem vs. főváros; a többi csoport között $p > 0,05$

mint a fővárosi/megyei/városi intézetekben, de szignifikáns különbség csak az egyetemi vs. fővárosi eredmények között észlelhető ($p = 0,03$) (3. táblázat).

Következtetések

A metaanalízis hasznosnak bizonyult, mert fényt derített az egy évtizedes hazai eradikációs tevékenység várható és váratlan eredményeire, melyek részben egyeznek, részben ellentétesek a nemzetközi és hazai konszenzusjavaslatokkal. A statisztikai feldolgozás hatalmas adathalmazt eredményezett; közleményünkben az áttekinthetőség céljából csak a legfontosabbakat elemeztük. A több mint 3900 beteg reprezentatív szám, de a tanulmányokba bevont esetszám igen változó (10–224/csoport), és ez befolyásolja a statisztikai eredményeket, ezért azokat kellő óvatossággal kell szemlélni. Az egyenlőtlen esetszámokon kívül erre utalnak a széles 95%-os konfidenciatartományok is. Tíz év alatt az eradikációs sémák és az értékelési módszerek sokat változtak.

A kezdetben alkalmazott ureáz gyorsteszt + szövettani kontroll 1997 óta kiegészült a kilégzési teszttel, melyeket 14 tanulmányban használtak; Hp tenyésztést csak 5 munkában alkalmaztak. Az ellenőrzési módszerek változatossága és a helyi validálás eltérései minden bizonnyal befolyásolták az eredményeket. Őt hazai szerző/munkacsoport vett részt nemzetközi, RKT-ban (a beteganyag 20%-a és a tanulmányok 12%-a) (3, 21, 40, 55, 57), a többi dolgozat egyközpontú vagy multicentrikus, fővárosi/megyei/városi kórházakban készült. A nyílt, nem randomizált munkák az evidencia alacsonyabb fokozatát képviselik. Bár egy felmérés szerint a háziorvosok jól ismerik és helyesen alkalmazzák az eradikációs kezelést (38), ez nem vezetett közlési ingerhez; praxisból származó tanulmányra nem leltünk, holott ezen a szinten végzik a kezeléseket zömét. A 30 terápia séma nem sok; 1996-os angliai adat szerint 60 praxisban 154 különböző eradikációs sémát alkalmaztak; ez tükrözi a konszenzusok előtti időszakot, amikor nem álltak rendelkezésre bizonyítékokon alapuló adatok (46).

Az európai és hazai konszenzus (41, 48) első választandó kezelésként a PPI alapú hármas kombinációt javasolja. Az összesített beteganyagban 38 kezelési ágon adták a 7 napos PPI alapú kezeléseket. A 82,9%-os összevont eradikációs arány megfelel a metanalízisek értékeinek (ITT = 75–85%) (8, 16, 17, 36). Az omeprazollal nyerték a legtöbb tapasztalatot. A napi 1×20 mg omeprazol sémák átlagolt eradikációs aránya alacsonyabb a 2×1 PPI-val elért eredményeknél. A Bazzoli sémát (OCT) 1995-ben javasolták hazai alkalmazásra, de 73,4%-os eredménye elmarad a szerző által közölt 90–95%-os értékektől (4). Az OAM kezelés 62,8%-os eredménye nem indokolja további adását. Az OAC és OCM kombináció megfelel a nemzetközi eredményeknek. Az omeprazollal elért alacsonyabb arányok magyarázata a napi egyszeri adagolás; két kezelési ágon Hp-val fertőzött cukorbetegéknél szerényebb eredmények születtek (58). A metaanalízisek szerint a PPI-k hatása az eradikációban azonos (5,17,36), és adataink szerint is a napi 2×20 mg omeprazol a Hp eradikációban egyenértékű a többi PPI-val. A napi 2×20 mg esomeprazol/omeprazol alapú hármas kezeléssel a nemzetközi mércének megfelelő eredményt értek el (57). Kilégzési teszttel ellenőrzött nagy beteganyagban PPI alapú hármas kezelésekkel 79%-os arányt észleltek (42). Lansoprazol, clarithromycin és metronidazol 3 napos adása nem tanácsos (22).

Az RBC + 2 antibiotikum kezelés eredményessége megfelel a nemzetközi metaanalízisek (73–82%) (16), de a hazai tapasztalat csupán három tanulmányon alapul (6, 28, 54); az eredmények egyeznek a konszenzusok javaslatával (az első kezelés alternatív módszere).

A 10–14 napos H_2 -receptor-blokkoló alapú hármas kombinációk nem szignifikánsan jobbak a PPI alapú kezeléseknél, az utóbbiak esetében azonban a beteganyag 8-szor nagyobb, és az adatok $1/3$ -a randomizált tanulmányokból származik, ezek az evidencia magas fokát képviselik. Az H_2 -receptor-blokkolókkal elért eredmények konszenzusok előtti évekből, nyílt tanulmányokból származnak, ezért a helyes klinikai gyakorlat (good clinical practice) igényeinek nem felelnek meg. Hatásuk az eradikációs kezelésben nem dóziszfüggő, és ellentmond a nemzetközi adatoknak. 1996-os metaanalízisben 7 RKT-

ban 538 beteg eredményeit értékelték ki; omeprazol alapú hármas kombinációval 78,6%, H₂-receptor-blokkolókkal 76,5%-os eredményt értek el (23). 2002-ben 16 RKT metaanalízise szerint a PPI alapú hármas kezelés 76%, a H₂-receptor-blokkoló alapú kezelés 68%-ban eredményes, a nagy betegszám miatt a különbség szignifikáns; magas adagú, 10–14 napos kezeléssel az eradikációs arányt 74%-ra sikerült javítani (18). Az európai és a hazai konszenzus nem javasolja a H₂-receptor-blokkoló alapú kezeléseket, de alkalmazásuknak farmakoökonomiai jelentősége lehetne a magyar gyógyszerterápiák rendszerében.

Bizmut (szubszalicilát vagy kolloidális szubcitrát) és két antibiotikum 10–14 napos adásával a PPI és H₂-receptor-blokkoló alapú hármas kezeléseknél szignifikánsan alacsonyabb eredményeket értek el, ennek ellenére a konszenzusok ajánlják használatukat. A hazai 69,6%-os aránnyal szemben a metaanalízisek szerint a klasszikus hármas terápia hatásossága 73–83% (36). Az adatok az eradikációs tevékenység első éveiből (1993–1996), nyílt és összetételükben igen heterogén tanulmányokból származnak. Az eredeti sydneyi javaslatban szereplő tetracyclin Magyarországon nem volt kapható, a helyette adott doxycyclin 73%-ban hatásos, ez nem magyarázza a különbségeket.

A kettős kombinációkat (PPI+egy antibiotikum) elavultnak tekintik, és a metaanalízisek szerint gyengébbek a hármas kombinációknál (37–62%) (8, 17, 36), itthon eredményességük megközelíti a PPI alapú hármas kezeléseket. Ez is ellentmond az irodalmi adatoknak, de itt is jelentős az esetszámok és az evidenciafokozat különbsége (126 vs. 2665 eset).

A primer kezelés sikertelensége esetén a másodlagos kezeléseknél a PPI vagy RBC alapú sémák szerkezetű hatásosabb, mint első vonalbeli eredményességük (2, 7). Kéthetes kezelés javíthat az eredményt (2), de a hazai tapasztalat még csekély.

A clarithromycin, amoxicillin, nitroimidazolok és doxycyclin hatásossága azonos. Ez nem tükrözi a hazai antibiotikum rezisztencia viszonyokat. A nitroimidazollal szembeni rezisztencia gyakorisága 38,9%, a clarithromycinnal szembeni 3,9%, az amoxicillinnal szembeni 0% (48), de e különbségek az eradikációs eredményekben nem észlelhetők. Egy metaanalízisben 770 kezelési ág adataiból kimutatták, hogy a kettős, hármas és négyes kombinációknál az antibiotikum-rezisztencia nitroimidazoloknál az eredmények 25–50%-os, clarithromycin esetében 10–20%-os csökkenéséhez vezet (24)! Napi 2 × 500 mg clarithromycin hatásosabb, mint 2 × 250 mg; ezt is alátámasztja egy metaanalízis (25); hasonló dóziszfüggőséget találtunk a nitroimidazolok esetében is. A tinidazol hatásosabb a metronidazolnál, de ezt igazoló irodalmi adatot nem találtunk. Az amoxicillin és doxycyclin hatása nem dóziszfüggő. A clarithromycin + amoxicillin vagy clarithromycin + nitroimidazol kettős adása előnyösebb, mint az amoxicillin + nitroimidazol kombináció.

A nemzetközi RKT-okban és egyetemi/klinikai központokban elért eredmények jobbakként, mint a megyei/városi/területi kórházakban/gastroenterológiai szakrendeléseken végzett tanulmányok. Sajnála-

tos, hogy házi orvosi eredményekről hazai ismereteink nincsenek.

Az európai és magyar konszenzus ajánlásai és a gyakorlatban elért eredmények közötti ellentmondások feloldására hazai multicentrikus, randomizált, többszörös tanuló tanulmány lenne szükséges, mely a tények erejével rangsorolná a kezelési módszereket hatásosságuk és költséghatékonyaságuk alapján.

Köszönetnyilvánítás: A statisztikai feldolgozásért és szövegszerkesztésért köszönettel tartozom Józsan Jánosnak (Országos Baleseti és Sürgősségi Intézet, Kísérleti Osztály).

IRODALOM: 1. Altorjay, I., Vitális, Zs., Reményi, Gy. és mtsai: The effect of acute eradication of *Helicobacter pylori* infection compared to PPI treatment in the management of bleeding duodenal ulcer. MGT 41. Nagygyűlése (abstract) 1999, 95/3. – 2. Altorjay I., Palatka K., G. Kiss Gy. és mtsai: Egy- és kéthetes, RBC alapú eradikációs kezelés hatékonyságának összehasonlítása, második körben végzett *Helicobacter pylori*-eradikáció alkalmával. Magyar Belorv. Arch., (abstract) 2000, 53, S3, 58. – 3. Bayerdorffer, E., Lonovics, J., Dité, P. és mtsai: Efficacy of two different dosage regimens of omeprazole, amoxicillin and metronidazole for the cure of *Helicobacter pylori* infection. Aliment. Pharmacol. Ther., 1999, 13, 1639-1645. – 4. Bazzoli, F., Zagari, R., Fossi, S.: Short-term low-dose triple therapy for the eradication of *Helicobacter pylori*. Eur. J. Gastroenterol. Hepatol., 1994, 6, 773-777. – 5. Bazzoli, F., Pozzato, P., Zagari, M. és mtsai: Efficacy of lansoprazole in eradicating *Helicobacter pylori*: a meta-analysis. *Helicobacter*, 1998, 3, 195-201. – 6. Buzás, Gy. M., Illyés, Gy., Székely, E., és mtsai: Six regimens for the eradication of *Helicobacter pylori* – three consecutive trials (1995-1999). J. Physiol. (Paris), 2001, 95, 437-441. – 7. Buzás, Gy. M., Illyés, Gy., Györfy, H. és mtsai: Second-line treatment of *H. pylori* infection (Hp) in duodenal ulcer (DU) patients. MGT 44. Nagygyűlése (abstract), Zschr. Gastroenterol., 2002, 40, 328/6. – 8. Calvet, X., Garcia, N., Lopez, T. és mtsai: A meta-analysis of short versus long therapy with a proton pump inhibitor, clarithromycin and either metronidazole or amoxicillin for treating *Helicobacter pylori* infection. Aliment. Pharmacol. Ther., 2000, 14, 603-609. – 9. Csiki, Z., Gál, I., András, Cs. és mtsai: Eradication of *Helicobacter pylori* infection: efficacy of one week roxithromycin based triple therapy. MGT 41. Nagygyűlése (abstract) 1999, 102/32. – 10. Csiki Z., Gál I., Sebesi J. és mtsai: Raynaud-szindróma és *Helicobacter pylori* eradikáció. Orv. Hetil., 2000, 141, 2827-2829. – 11. Dinya E.: Biometria az orvosi gyakorlatban. Medicina Könyvkiadó Rt, Budapest, 2000, 421-427. old. – 12. Erdei A., Györi I., Kazsuba A. és mtsai: Antibakteriális kezelés *Campylobacter pylori* pozitív gastroduodenalis körképben. Magyar Belorv. Arch., 1988, 41, 167-173. – 13. Fricz, P., Halasy, K., Szabó, K. és mtsai: Effect of nizatidine and clarithromycin plus tinidazole on the eradication of *Helicobacter pylori* and healing of duodenal ulcer. MGT 39. Nagygyűlése (abstract), 1997, 103/43. – 14. Garamszegi, M., Karádi, O., Tornóczy, E. és mtsai: *Helicobacter pylori* infection and eradication with omeprazole-based triple therapy in different upper gastrointestinal disease groups. MGT 39. Nagygyűlése (abstract), 1997, 103/52. – 15. Garamszegi, M., Karádi, O., Vincze, Á. és mtsai: Comparison of two omeprazole-based triple therapy eradication protocols in different *Helicobacter pylori* positive upper gastrointestinal disease groups. MGT 40. Nagygyűlése (abstract), 1998, 110/51. – 16. Gisbert, J.P., Gonzalez, L., Calvet, X. és mtsai: *Helicobacter pylori* eradication – proton pump inhibitors vs ranitidine bismuth citrate plus two antibiotics for 1 week – a meta-analysis of efficacy. Aliment. Pharmacol. Ther., 2000, 14, 1141-1150. – 17. Gisbert, J. P., Gonzalez, L., Calvet, X. és mtsai: Proton pump inhibitor, clarithromycin and either amoxicillin or metronidazole: a meta-analysis of eradication of *Helicobacter pylori*. Aliment. Pharmacol. Ther., 2000, 14, 1319-1328. – 18. Gisbert, J. P., Khorrami, S., Calvet, X. és mtsai: Proton pump inhibitors versus H2 antagonists. Meta-analysis of its efficacy with antibiotics on *Helicobacter pylori* eradication. Gut, 2002, 51, (S2), 93. – 19. Kiss Gy., Németh Z., Csiki Z.: Az akut *Helicobacter* pozitív duodenalis és ventricularis ulcus pantoprazol alapú hármas eradikációjával szerzett tapasztalatok. Magyar Belorv. Arch., 2001, 54, 6-8. – 20. Györi, I., Lukács, Gy., Tóth, J. és

mtsai: The role of *Helicobacter pylori* in gastroduodenal diseases: diagnostic and therapeutic experiences, 1986-1997. MGT 42. Nagygyűlése (abstract), 115/81. – 21. *Hawkey, C. J., Tulassay, Zs., Szepeanski, L. és mtsai*: Randomised controlled trial of *Helicobacter pylori* eradication in patients on non-steroidal anti-inflammatory drugs – HELP-NSAID study. *Lancet*, 1998, 1, 352-358. – 22. *Herzényi, L., Juhász, M., Prónai, L., és mtsai*: Comparison of an ultrashort and long term lansoprazole-based triple therapy in the eradication of *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterology*, 2001, 212, S1259. – 23. *Holtmann, G., Leyer, P., Goebell, H.*: Sind Protonpump-inhibitoren den H2-Rezeptorantagonisten im Rahmen der H.pylori –Eradikationstherapie überlegen? Metaanalyse vorliegender Parallelgruppenvergleiche. *Z. Gastroenterol.*, 1996, 34, 267-72. – 24. *Houben, M. H. M. G., Van der Boek, D., Hensen, E. F. és mtsai*: A systematic review of *Helicobacter pylori* therapy – the impact of antimicrobial resistance on eradication rates. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 1999, 13, 1047-1055. – 25. *Huang, J., Hunt, R. H.*: The importance of clarithromycin dose in the management of *Helicobacter pylori* infection: a meta-analysis of triple therapies with a proton pump inhibitor, clarithromycin and amoxicillin or metronidazole. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 1999, 13, 719-729. – 26. *Kazsuba, A., Györi, I., Lukács, T. és mtsai*: A short-term study and one-year follow-up of ulcer patients treated with antibiotics. In Proceedings of the Congress of International Society of Internal Medicine. Szerk.: Varró V., de Chatel, R., Monduzzi Editore, S.p.A., Bologna, 1994, 761-764. old. – 27. *Karádi, O., Hunyady, B., Pakodi, F. és mtsai*: Comparison of eradication rates of omeprazole and lansoprazole-based triple therapy on different *Helicobacter*-associated upper gastrointestinal diseases. *Zschr. Gastroenterol.*, (abstract), 1999, 37, 425. – 28. *Karádi, O., Hunyady, B., Pakodi, F. és mtsai*: Comparison of eradication rates of three types of therapies on different *Helicobacter pylori*-associated upper gastrointestinal diseases. MGT 43. Nagygyűlése (abstract), 2001, 112/105. – 29. *Káldi G., Nemesánszky E.*: A *Helicobacter pylori* (Hp) eradikáció illetve recidiva mértékének vizsgálata duodenalis ulcusos betegekben. MGT 40. Nagygyűlése (abstract), 1998, 109/83. – 30. *Kisfalvi, I., Vándorffy, K., Jungbauer, G. és mtsai*: Eradication of *Helicobacter pylori* in duodenal ulcer patients with a combination of omeprazole and amoxicillin versus „classical triple therapy”. MGT 37. Nagygyűlése (abstract), 1995, 109/A120. – 31. *Kisfalvi, J., Vándorffy, K., Fodor, Gy. és mtsai*: Our experience with one week triple therapy of Bazzoli in eradicating *Helicobacter pylori*. MGT 38. Nagygyűlése (abstract), 1996, 110/108. – 32. *Kisfalvi, I., Elek, G., Györi, S.*: Does eradication of *Helicobacter pylori* (Hp) with an one-week triple therapy, without additional antisecretory drug, heal duodenal ulcer? MGT 40. Nagygyűlése (abstract), 1998, 110/86. – 33. *Kotricz P., Kokas M., Lakó K.*: A *Helicobacter pylori* eradikációs báziskezelés, valamint a savsecretio gátlással követett eradikációs kezelés szövettani hatásának összehasonlító vizsgálata nyombélfekélyben – klinikai vizsgálat endoszkopos asszisztens közreműködésével. MGT 43. Nagygyűlése (abstract), 2001, 115/119. – 34. *Kovács, L., Horváth, Gy., Besznay, Gy.*: The effectiveness of rovamycin-Losec combination in the therapy of *Helicobacter* positive patients. MGT 37. Nagygyűlése (abstract), 1995, 112/130. – 35. *Kozák R., Juhász E., Horváth G. és mtsai*: Diabetes mellitusos betegek *Helicobacter pylori* fertőzöttsége. *Orv. Hetil.*, 1999, 140, 993-995. – 36. *Laheij, R. J., Rossum, L. G., Jansen, J. B. és mtsai*: Evaluation of treatment regimens to cure *Helicobacter pylori* infection: a meta-analysis. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 1999, 13, 857-864. – 37. *Lakner L., Beró T., Kersák J. és mtsai*: Pantoprazole-clarithromycin-tinidazol kombinációval végzett *Helicobacter pylori* eradikációs kezelés hatékonysága. MGT Endoszkópos Szekció ülés, Gödöllő, 2001 (CD-ROM). – 38. *Magyar A., Papp J.*: Hogyan viszonyulnak a magyar háziorvosok a *Helicobacter* kérdésköréhez? Egy országos felmérés eredményei. *Orv. Hetil.*,

2002, 143, 1571-1576. – 39. *Makleit L., G. Kiss Gy., Dobi E.*: A *Helicobacter pylori* eradikáció vizsgálata Ulceran-Klacid-De-Nol kombinációban. MGT 38. Nagygyűlése (abstract), 1996, 110/108. – 40. *Malfertheiner, P., Bayerdörffer, E., Újszászy, L. és mtsai*: The GU-MACH study: the effect of 1-week omeprazole triple therapy on *Helicobacter pylori* infection in patients with gastric ulcers. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 1999, 13, 703-713. – 41. *Malfertheiner, P., Mégraud, F., O'Morain, C. és mtsai*: Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection – The Maastricht 2-2000 consensus Report. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2002, 16, 167-180. – 42. *Ódor, S., Gervain, J., Papp, M. és mtsai*: The efficiency of eradication therapy in *Helicobacter pylori* infection by 13-C-urea test. MGT 41. Nagygyűlése (abstract), 1999, 136/168. – 43. *Papp J., Nemesánszky E., Döbrönte Z., és mtsai*: Ulcogant hatása a duodenalis fekélyre és a *Helicobacter pylori* eradikációra. MGT 36. Nagygyűlése (abstract), *Zschr. Gastroenterol.* 1994, S,127/59. – 44. *Papp, J., Juhász, L., Lakatos, L. és mtsai*: Efficacy of nizatidine, clarithromycin and bismuth subcitrate therapy for *Helicobacter pylori* eradication in duodenal ulcer patients: a preliminary report. *Brit. J. Clin. Pract.*, 1996, 50, 249-253. – 45. *Pécsi, Gy., Rácz, I., Horváth, O. és mtsai*: Comparative study of De-Nol tablets, Semicyllin capsules and Tisacid tablets in the treatment of chronic gastric erosions. MGT 35. Nagygyűlése (abstract), *Zschr. Gastroenterol.*, 1993, 31, 83/73. – 46. *Penston, J. G., Mistry, K. R.*: Eradication of *Helicobacter pylori* in general practice. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 1996, 10, 139-145. – 47. *Petri, M., Kocsis, Gy., Lieber, Zs.*: Die Behandlung der Patienten mit Duodenalgeschwüren die auch *Helicobacter pylori* Ansteckung haben. MGT 35. Nagygyűlése (abstract), *Zschr. Gastroenterol.*, 1993, 31, 83/73. – 48. *Rácz I., Bajtai A., Lonovics J. és mtsai*: *Helicobacter pylori*: A Magyar Gasztroenterológiai Társaság consensus értekezlet anyaga. MGT-Medicom, Budapest, 2000. – 49. *Sackett, D. L., Strauss, S. E., Richardson, W. S., és mtsai*: Evidence-based medicine. How to practice and teach EBM. Churchill-Livingstone, Edinburgh, 2000. – 50. *Szalóki, T.*: Spiramycin is an alternative in the triple therapy of *Helicobacter pylori* infection. MGT 37. Nagygyűlése (abstract), 1995, 133/215. – 51. *Takáts, A., Gerő, G., Penyige, J.*: Efficacy of the different triple therapies in the eradication of *Helicobacter pylori* associated with ulcer disease and gastritis. MGT 35. Nagygyűlése (abstract), *Zschr. Gastroenterol.*, 1993, 31, 122/114. – 52. *Takáts, A., Boga, B., Penyige, J. és mtsai*: A real alternative treatment: 12-day triple therapy containing full dose doxycyclin for eradication of *Helicobacter pylori*. MGT 38. Nagygyűlése (abstract), 1996, 113/224. – 53. *Takáts, A., Boga, B., Gerő, G. és mtsai*: Efficacy of one-week triple therapy for eradication of *Helicobacter pylori* with pantoprazole, clarithromycin and amoxicillin or tinidazole. MGT 40. Nagygyűlése (abstract), 1998, 139/202. – 54. *Takáts, A., Gerő, G., Szentmihályi, A. és mtsai*: Efficacy of one-week ranitidine bismuth citrate containing triple therapies for eradication of *Helicobacter pylori*. *Gut*, 2000, 47, SIII, A129. – 55. *Talley, N. J., Janssen, J., Rácz, I. és mtsai*: Eradication of *Helicobacter pylori* in functional dyspepsia: randomised double blind placebo controlled trials with 12 months follow-up. *Brit. Med. J.*, 1999, 318, 833-838. – 56. *Tiszai, A., Nagy, I., Lénárt, Zs., és mtsai*: Effective eradication of *H. pylori* with clarithromycin, bismuth subsalicylate and famotidine combination therapy. MGT 38. Nagygyűlése (abstract), 1996, 136/234. – 57. *Tulassay, Zs., Kryszewski, A., Dite, P. és mtsai*: 7-day treatment with esomeprazole-based triple therapy eradicates *H. pylori* (Hp) and heals patients with duodenal ulcer (DU) disease. *Gut*, 2000, 47, (S1) A15/9, A100. – 58. *Ulrich, G., Sudár Zs., Tornóczy J. és mtsai*: A *Helicobacter pylori* fertőzés jelentősége diabetes mellitusban. *Diabetol. Hung.*, 2002, 10, 133-139.

(Buzás György Miklós dr., Budapest, Mester utca 45. 1095)

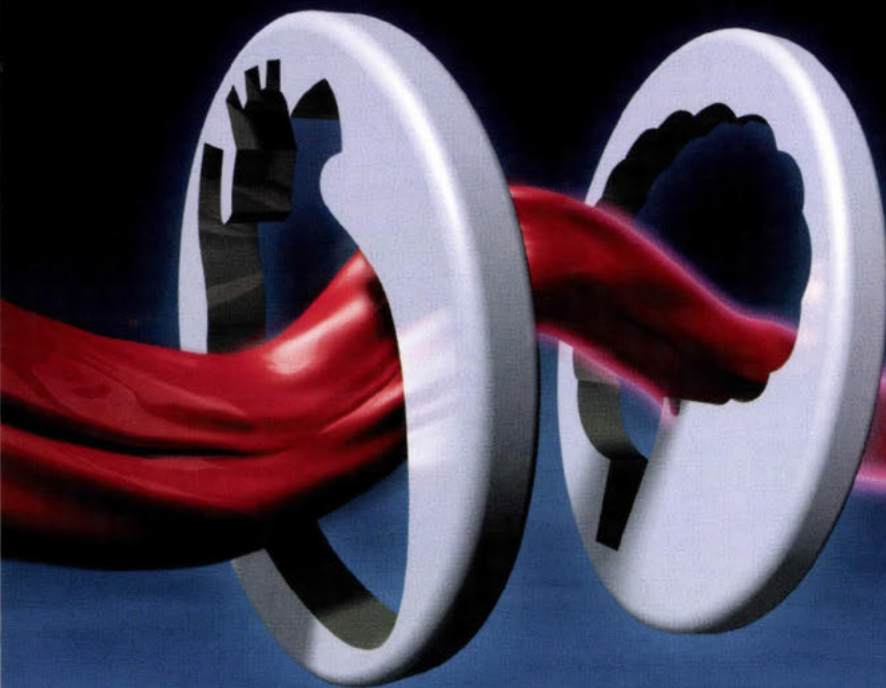
„A penicillint senki sem találta fel, mert végtelen idő előtt a természet és egy bizonyos penész már előállította...
Nem én találtam fel a penicillin alapanyagát, csupán felhívtam rá az emberek figyelmét
és nevet adtam neki.”

Alexander Fleming

Plavix®

clopidogrel 75 mg filmtabletta

sanofi-synthelabo



MÉG HATÉKONYABB VÉDELEM AZ ATHEROTHROMBOSIS SZÖVŐDMÉNYEI ELLEN

- új ADP – receptor antagonist, mely hatékonyan csökkenti a myocardialis infarctus, az ischaemiás stroke és a vascularis halálozás kockázatát atherosclerosisos betegekben – bármely érterület érintettsége esetén⁽¹⁾ (myocardialis infarctus, stroke vagy igazolt perifériás érbetegség)
- a CAPRIE vizsgálatban 16 ország 384 centrumának 19185 fős betegpopulációján 26%-kal több ischaemiás eseményt előzött meg, mint az acetilszalicilsav^(1,2)
- kedvező hatása a mindennapi klinikai gyakorlatban még kifejezettebb: a CAPRA vizsgálat eredményei alapján a Plavix további ischaemiás események megelőzésére képes⁽³⁾
- biztonságos és jól tolerálható⁽¹⁾

PLAVIX 75 MG FILMTABLETTA
SANOFI-SYNTHELABO

ATC kód:
B01A C04

HATÓANYAG: 75 mg clopidogrelum (97.875 mg clopidogrelum hydrogensulfuricum formájában) filmtablettánként.

Segédanyagok: mannit, hidroxipropil-cellulóz, Macrogol 6000, mikrokrisztályos cellulóz, hidrogénezett ricinusolaj, hipromellóz, titán-dioxid, vörös vas-oxid, laktóz, triacetin, kamauba viasz.

JAVALLATOK: Ischaemiás vascularis történések előfordulásának csökkentése olyan betegeknél, akiknek anamnézisében szimptomás atherosclerosis (ischaemiás stroke, myocardialis infarctus, bizonyított perifériás artériás betegség) szerepel.

ELLENJAVALLATOK: A gyógyszer hatóanyagával vagy valamelyik összetevőjével szembeni túlérzékenység. Súlyos májkárosodás.

Aktív patológiás vérzés (gyomorfekély, intracranialis vérzés). Terhesség, szoptatás. 18 év alatti életkor.

ADAGOLÁS: Felnőttek és idősek: 75 mg clopidogrel egyszeri napi adagban táplálékkal vagy anélkül adandó.

MELLÉKHATÁSOK: Haemorrhagiás rendellenességek: vérzések (9,3%): purpura, haematoma, orrvérzés. Súlyos vérzések (1,4%), gastrointestinalis vérzés. Ritkán haematuria, a szem bevérvése (kötőhártya), intracranialis vérzés. Haematológiai eltérések: súlyos neutropenia (0,04%), aplaszticus anaemia (1 eset). Súlyos thrombocytopenia (0,2%). Gastrointestinalis: abdominális fájdalom, dyspepsia, gastritis, nausea, constipatio, diarrhoea, flatulencia. Gyomor-, ill. nyombélfekély (0,7%). Bőr és függelék rendellenességek: BŐRKIÜTÉS, VISZKETÉS. Centrális és perifériás idegrendszeri zavarok: fejfájás, kábultság, szédülés, zsibbadás. Máj- és eperendellenességek. Egyéb: nagyon ritkán bronchospasmus, angioedema, anaphylaxiás reakció, thrombotikus thrombocytopeniás purpura (1/20000)

A clopidogrel farmakológiai hatásával szembeni antidotumot eddig nem találtak. A clopidogrel hatására megnyúlt vérzési időt a thrombocytá transzfúzió visszafordíthatja. **FIGYELMEZTETÉS:** Akut myocardialis infarctusban szenvedő betegek clopidogrel terápiáját nem szabad a myocardialis infarctust követő első napokban elkezdni. Adatok hiányában a clopidogrel nem javasolható instabil angina, PTCA, CABG és akut ischaemiás stroke (kevesebb, mint 7 nap) kezelésére. Óvatosan alkalmazható olyan betegeknél, akik számára fennállhat a fokozott vérzés rizikója. A clopidogrel alkalmazását 7 nappal az elektív műtét előtt abba kell hagyni. A clopidogrel meghosszabbítja a vérzési időt, ezért óvatosan kell alkalmazni vérzésre hajlamosító léziókban (főleg gastrointestinalis és intraocularis) szenvedő betegeknél.

A betegeket tájékoztatni kell arról, hogy a vérzés a szokásosnál tovább tarthat clopidogrel szedése esetén és bármilyen szokatlan vérzésről be kell számolniuk orvosuknak. A betegeknél tájékoztatni kell az orvosokat és a fogorvosokat a clopidogrel szedéséről. Súlyos májbetegségben és vesekárosodásban szenvedő betegeknél csak a terápiás előny/kockázat gondos mérlegelése után szabad alkalmazni. Clopidogrel és warfarin vagy acenocumarol együttdadása nem ajánlott. A vérzés lehetséges fokozott rizikója miatt clopidogrelt óvatosan kell együtt adni acetilszalicilsavval, heparinnal, vagy thrombolyticumokkal. Potenciálisan gastrointestinalis vérzést előidéző gyógyszerek (pl. nemszteroid gyulladásgátlók) óvatosan kell alkalmazni clopidogrelt szedő betegeknél.

OGYI-ENG. SZÁM: 4137/41/2001.

Kérjük olvassa el a teljes alkalmazási előíratot!

Irodalom: 1. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). Lancet 1996;348:1329-39. 2. Antiplatelet Trialists Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy - I: prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. BMJ 1994; 308: 81-1006. 3. Caro JJ et al (The CAPRA Study Group): Generalizing the results of clinical trials to actual practice: the example of clopidogrel therapy for the prevention of vascular events. Am J Med 1999; 107: 68-572.

A kardiovaszkuláris rizikófaktorok hatása az agyérbetegek hemoreológiai viszonyaira

Szapáry László dr.¹, Szóts Mónika dr.¹, Horváth Beáta dr.², Márton Zsolt dr.², Alexy Tamás dr.², Késmárky Gábor dr.², Juricskay István dr.², Nagy Ferenc dr.¹, Gaál Valéria dr.³, Pálfi Anita dr.², Koltai Katalin dr.² 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
Szemészeti Klinika (igazgató: Kovács Bálint dr.)³

A vér áramlási sajátosságait meghatározó hemoreológiai faktorok fontos szerepet játszanak a cerebrovaszkuláris betegségek patogenezisében. *Célkitűzés és módszerek:* A szerzők tanulmányukban 297 krónikus stádiumú (> 3 hónap az ictus után) ischaemiás agyérbeteg (173 férfi, 124 nő, átlagos életkor: 60 ± 11 év) reológiai paramétereinek [hematokrit (Hct), plazmafibrinogén-koncentráció (PFC), teljes vér viszkozitás (TVV), plazmaviszkozitás (PV), vörösvértest-aggregáció (AI) és -deformabilitás] jellegzetességeit, valamint betegek kardiovaszkuláris rizikófaktorainak ezen paraméterekre gyakorolt hatását vizsgálták, összehasonlítva egészséges kontroll csoporttal (68 eset: 30 férfi, 38 nő; átlagos életkor: 36 ± 6 év). *Eredmények:* Betegek valamennyi vizsgált reológiai paramétere szignifikánsan kóros eltérést mutatott ($p < 0,05-0,0001$) a kontroll csoporthoz képest, az eltérés a Hct, a TVV és PV esetében volt a legkifejezettebb. A hypertóniás, hyperlipidaemiás, dohányzó és rendszeresen alkoholt fogyasztó agyérbetegeknél a Hct, a PFC, TVV, PV és AI szignifikánsan emelkedett volt a kontroll csoporthoz képest ($p < 0,05-0,0001$), a diabeteses anamnézisű betegekben a plazma fibrinogén-koncentráció kivételével ugyanezen paraméterek mutattak asszociációt. Az agyérbetegek összehasonlítása során a hyperlipidaemiás és dohányzó betegek reológiai eltérése a legkifejezettebb ezen rizikófaktorokkal nem rendelkező betegcsoporthoz képest. *Következtetések:* Eredményeik a krónikus ischaemiás agyérbetegségben szenvedők perzisztáló, kóros hemoreológiai viszonyaira hívják fel a figyelmet, mely eltérések szoros összefüggést mutatnak a társuló rizikófaktorokkal. A reológiai vizsgálatok a gyógyszeres szekunder prevenció optimális megválasztását segíthetik elő, az eltérések korrekciója az újabb stroke fellépésének rizikóját csökkentheti.

Kulcsszavak: ischaemiás agyérbetegség, hemoreológiai paraméterek, rizikófaktorok

Effects of cardiovascular risk factors on hemorheological parameters in cerebrovascular patients. *Introduction:* Hemorheological factors are of significance in the determination of flow characteristics of blood and play an important role in the pathogenesis of cerebrovascular diseases. *Aims and methods:* In this study the changes of rheological factors – hematocrit (Hct), plasma fibrinogen concentration (PFC), whole blood (WBV) and plasma viscosity (PV), red blood cell aggregation (AI) and deformability and the association between these parameters and cardiovascular risk factors were investigated in 297 patients (173 males, 124 females, mean age: 60 11 years) with chronic phase (3 months after onset) ischemic cerebrovascular diseases, and in 68 healthy volunteers (30 males, 38 females, mean age: 36 6 years). *Results:* All investigated hemorheological factors were significantly ($p < 0.05-0.0001$) elevated in cerebrovascular patients compared to normal controls, the rise in Hct, WBV and PV are some of the most prominent findings. In the group of hypertensive, hyperlipidemic patients, smokers and alcoholics Hct, PFC, WBV, PV and AI were significantly ($p < 0.05-0.0001$) higher compared to healthy controls, the same factors except plasma fibrinogen concentration showed association with diabetic history. Comparing cerebrovascular patients with or without risk factors, the most severe hemorheological deficit was observed in patients with hyperlipidemia and smoking habits. *Conclusions:* In this study the authors proved in chronic ischemic cerebrovascular patients that hemorheological abnormalities persist in most cases for a long time after an acute stroke, significant correlation could be seen between blood rheology and cardiovascular risk factors. Examination of rheological parameters can support to choose the optimal medical treatment in the secondary prevention of stroke, correction of hemorheological disturbances can reduce the risk of recurrent stroke.

Key words: brain ischemia, hemorheological parameters, risk factors

A stroke a kardiovaszkuláris és tumoros betegségek okozta mortalitást követően a harmadik leggyakoribb halálok, a súlyos, maradandó mozgáskorlátozottság vezető oka világszerte (1). Az agyérbetegségek közel 80%-a ischaemiás eredetű. Az ischaemiás

cerebrovaszkuláris kórképek pathomechanizmusában a vér áramlási sajátosságait meghatározó hemoreológiai faktorok kiemelkedő jelentőségű, a betegek több mint 40%-ában észlelhetők ezen tényezők eltérései (18). A vér reológiai tulajdonságainak leg-

fontosabb összetevői a hematokrit, a teljes vér viszkozitás, a plazmaviszkozitás, a plazma fibrinogén-koncentráció, a vörösvértest-aggregáció és deformabilitás. A kóros hemoreológiai viszonyok az agyi perfúzió károsodásához vezethetnek (3, 18). Az akut ischaemiás stroke kapcsán észlelhető reológiai zavarok az esetek jelentős részében perzisztálnak, növelve az újabb agyi ischaemia kockázatát (15). *Ernst* az ismételt stroke-ot elszenvedő betegeknél magasabb fibrinogén koncentrációt, teljes vér és plazmaviszkozitást, fokozott vörösvértest-aggregációt észlelt, mely eredmény a reológiai faktorok prognosztikai szerepére utal (15). Korábbi tanulmányok több reológiai paraméter primer rizikófaktor szerepét igazolták cardiovascularis kórképekben (15, 16, 26).

A különböző vaszkuláris rizikófaktorok a hemoreológiai paraméterekre negatív hatással lehetnek (45). A magasvérnyomás a stroke leggyakoribb kockázati tényezője (2), a kórkép incidenciáját öt-hatszorosára növeli. A reológiai faktorok a hipertonia súlyosságával és a szemfenéki képpel párhuzamosan romló tendenciát mutatnak (47). A diabetes mellitus szintén a stroke vezető rizikófaktora közé tartozik, tartós fennállása esetén mind macro-, mind microangiopathiás elváltozások alakulhatnak ki. A diabeteses betegek reológiai eltérései részben a vörösvértestek, részben a plazma változásaival lehetnek összefüggésben, jellegzetes eltérés az emelkedett hematokrit és vérviszkozitás, valamint a csökkent vörösvértest-deformabilitás (10, 49).

Több korábbi tanulmány utal a reológiai paraméterek és a hyperlipidaemia kapcsolatára, lipidszint-csökkentő kezelés során a plazmafibrinogén-szint és a plazmaviszkozitás csökkenését észlelték (37, 41). A statinkezelés több multicentrikus tanulmány által igazolt cerebrovaszkuláris protektív hatása komplex mechanizmussal, köztük a reológiai paraméterekre gyakorolt kedvező effektussal magyarázható. A dohányzás az egészséges populációban is károsítja a hemoreológiai paramétereket, növeli a cerebrovaszkuláris betegségek kockázatát, ebben valószínűleg az általa előidézett komplex reológiai változások is szerepet játszanak (14, 17). A krónikus alkoholfogyasztás szintén kedvezőtlenül befolyásolja a véráramlási tulajdonságait, ezt egyrészt direkt hatással, másrészt az általa előidézett májkárosodáson keresztül éri el (7).

Jelen tanulmányunkban krónikus stádiumú ischaemiás agyérbetegségben szenvedők hemoreológiai paramétereinek jellegzetességeit, valamint a kardiovaszkuláris rizikófaktorok és ezen paraméterek közötti összefüggéseket elemeztük. Vizsgálatunk célja volt, hogy eredményeink értékelése alapján elősegítsük a stroke szekunder prevenciójában alkalmazott gyógyszeres kezelés optimális megválasztását.

Rövidítések: TVV = teljes vér viszkozitás; PV = plazmaviszkozitás; AI = aggregációs index; IS = ischaemiás stroke; CB = cerebrovaszkuláris betegségben szenvedők; PFC = plazma fibrinogén-koncentráció; MRA = mágneses rezonancia angiográfia; DSA = digitális szubtrahciós angiográfia; ASA = acetilszalicilsav; RCTT = vörösvérsejt tranzit idő (red cell transit time); ISZB = ischaemiás szívbetegség

Összesen 297 (173 férfi, 124 nő, átlagos életkor: 60 ± 11 év) krónikus stádiumú (legalább 3 hónap az ictus után) ischaemiás stroke-ban szenvedő, illetve tranzienis ischaemiát elszenvedett beteget vizsgáltunk. A kontrollcsoportba (68 eset, 38 nő, 30 férfi, átlagos életkor: 36 ± 6 év) minden tekintetben egészséges, vascularis rizikófaktoroktól mentes egyének kerültek beválasztásra.

Valamennyi beteg esetében rutin belszervi és neurológiai vizsgálat történt. Az ischaemiás agyérbetegség diagnózisát a klinikai kép, a képalkotó vizsgálatok (CT, MR, MRA, carotis duplex scan, DSA) alapján állítottuk fel. Carotis vagy arteria basilaris területi TIA 78 betegnél fordult elő (átlagos életkor: 59 ± 10 év), agyi infarktust 219 esetben találtunk (átlagos életkor: 60 ± 12 év).

Az 1. ábrán betegeink rizikófaktorainak megoszlását ábrázoltuk. Magas vérnyomás 214, krónikus ischaemiás szívbetegség 94 esetben, diabetes mellitus 35, hyperlipidaemia 39 betegnél fordult elő az anamnézisben. Rendszeresen dohányzott 107 betegünk (több mint 10 szál cigaretta naponta), 29 beteg volt krónikus alkoholfogyasztó. Két rizikófaktor együttes előfordulása 98 betegnél, 3 vagy több rizikótényező 56 esetben volt észlelhető.

Kis dózisu (100–325 mg/die) acetilszalicilsav medikációt 212 betegünkönél, 50 esetben ticlopidin (2×250 mg/die), 30 esetben antikoaguláns terápiát alkalmaztunk. Kiegészítő gyógyszerelésként neuroprotektív, mikrocirkulációt javító szerek és az alapbetegség kezelésében alkalmazott készítményeket (antihypertensív, antilipaemiás, antiidiabetikus stb.) használtunk.

Hemoreológiai mérések

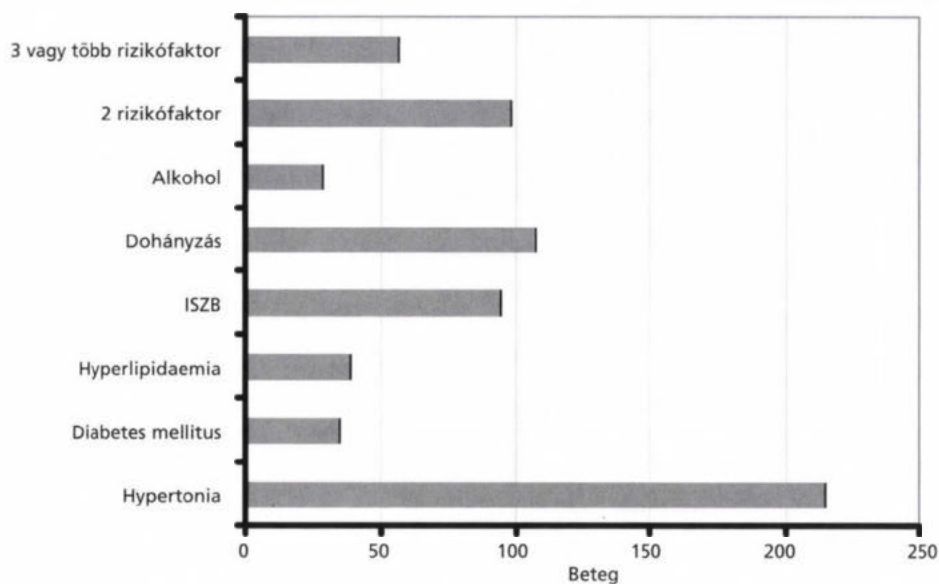
A vizsgálatainkhoz szükséges vérmintákat könyökvénából vettük, a hemoreológiai paraméterek közül a hematokritot, a plazma fibrinogén-koncentrációt, a plazma- és teljes vér viszkozitást, a vörösvértest-aggregációt és -deformabilitást tanulmányoztuk.

A hematokritot mikrohematokrit centrifuga (Hemofuge, Heraeus Instruments, Németország), a fibrinogénkoncentrációt Clauss-módszer (4) segítségével határoztuk meg. A plazma- és teljes vér viszkozitást Hevimet 40 kapilláris viszkoziméterrel (Hemorex Kft., Magyarország) mértük. A vérviszkozitás értékeit 90 s^{-1} nyírási sebességnél adtuk meg (24).

A vörösvértest-aggregáció mérése Myrenne MA-1 aggregométerrel történt (Myrenne GmbH, Németország). A módszer a vörösvértest-szuspenzió fényáteresztő képességének változásán alapul, mely a vörösvértestek aggregációjának fokával arányosan változik (25). Mindkét technika esetében a vérmintákat a 600 s^{-1} nyírási sebességgel diszaggregáljuk, majd a nyíróerő hirtelen csökken nullára (M-mód), vagy 3 s^{-1} -ra (M1-mód). Az aggregáció mértékét az aggregációs indexekkel jellemezzük (AI_M , AI_{M1}), melyet az aggregométer a 10 s-os fényintenzitás görbe alatti területből számol (46).

A vörösvértest-filtráció meghatározásához St. George elve alapján működő Carat FT-1 filtrómetert (Carat Diagnostics Kft., Magyarország) használtunk. A készülékben a vörösvértest-szuspenzió egy $5 \mu\text{m}$ pórusátmérőjű Nucleopore-membránon áramlik keresztül. Az átáramlást biztosító filtrációs nyomást kísérleteinkben 4 vízcentiméter nagyságúra állítottuk be.

A plazma- és teljes vér viszkozitás vizsgálatát $37 \text{ }^\circ\text{C}$ -on, a többi mérést szobahőmérsékleten ($22 \pm 1 \text{ }^\circ\text{C}$) végeztük a vérvételt követő 2 órán belül (32).



1. ábra: A rizikófaktorok előfordulási gyakorisága anyagunkban

1. táblázat: A cerebrovaszkuláris betegségben szenvedők és a kontrollcsoport reológiai adatai (átlag ± SEM)

Vizsgált paraméterek	Cerebrovaszkuláris betegek (n = 297)	Kontroll (n = 68)	p
Hematokrit (%)	44,4 ± 0,20	40,7 ± 0,40	< 0,0001
Fibrinogén (g/l)	3,73 ± 0,06	2,53 ± 0,11	< 0,001
Plazmaviszkozitás (mPas)	1,30 ± 0,05	1,18 ± 0,01	< 0,0001
Teljes vér viszkozitás (90 l/s) (mPas)	4,93 ± 0,03	3,89 ± 0,09	< 0,0001
Vörösvértest-aggregáció			
Al _M	13,20 ± 0,17	13,90 ± 1,30	NS
Al _{M1}	26,77 ± 0,23	25,20 ± 1,60	< 0,05
Vörösvértest-deformabilitás	7,20 ± 0,10	6,74 ± 0,11	< 0,01

NS = nem szignifikáns

Statistikai módszer

Az adatokat az átlag ± SEM (átlagok standard hibája) alapján hasonlítottuk össze t-próbával.

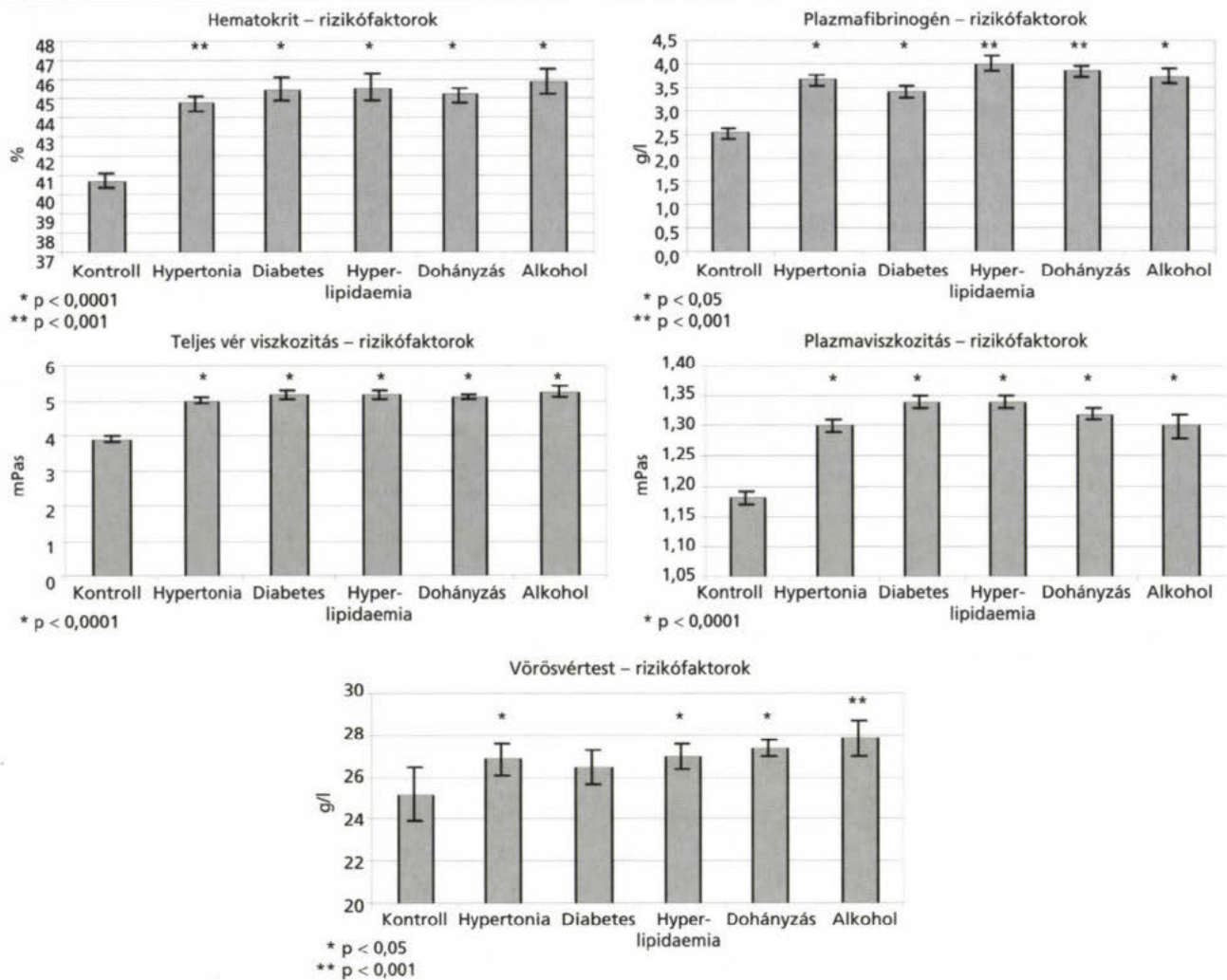
Eredmények

Az 1. táblázat agyérbetegségben szenvedők és a kontrollcsoport reológiai paramétereit mutatja be. A cerebrovaszkuláris betegségben szenvedőknél a Htc, a plazma fibrinogén-koncentráció, valamint a plazma- és a teljes vér viszkozitás szignifikánsan emelkedett volt a kontrollcsoportéhoz képest ($p < 0,001-0,0001$). A vörösvértest-aggregáció M1-módban szintén szignifikánsan fokozott az agyérbeteg csoportban. A vörösvértest-deformabilitás mértéke ugyanezen betegeknél szignifikánsan csökkent ($p < 0,01$). Pozitív korrelációt észleltünk a férfi nem és a Htc, valamint a TVV között ($p < 0,0001$).

A kardiovaszkuláris rizikófaktorok és az egyes hemoreológiai paraméterek összefüggéseit összehason-

lítva az egészséges kontrollokkal a 2. ábra mutatja be. Az egyes alcsoportokban az egyéb rizikófaktorok társulási gyakorisága közel azonos volt. A hipertóniás, hyperlipidaemiás betegek esetében a Htc, a PFC, a TVV és PV, valamint a vvt-aggregáció szignifikánsan emelkedett volt a kontrollcsoportéhoz képest ($p < 0,05-0,0001$). Ugyanezen reológiai paraméterek mutattak pozitív korrelációt a dohányzó és rendszeres alkoholfogyasztó betegek esetében ($p < 0,05-0,0001$) is. A diabeteses agyérbetegeknél a Htc, a TVV, PV valamint a vvt-aggregáció volt kórosan emelkedett ($p < 0,05-0,0001$). Ischaemiás szívbetegség társulása esetén csak a Htc mutatott szignifikáns emelkedést ($p < 0,025$).

Megvizsgáltuk a reológiai jellegzetességeket a fenti rizikófaktorokkal rendelkező, illetve attól mentes agyérbetegek esetében (2. táblázat). A hyperlipidaemiás és dohányzó agyérbeteg csoportban a Htc, a PFC, a TVV és PV szignifikánsan emelkedett volt ($p < 0,05-0,0001$), a diabeteses agyérbetegeknél a Htc, TVV és PV ($p < 0,05-0,001$), alkoholizálás esetében csupán a Htc és a TVV mutatott összefüggést az adott rizikófaktorral ($p < 0,05$).



2. ábra: A hematokrit (%), a plazmafibrinogén-koncentráció (g/l), a plazma és teljes vér viszkozitás (mPas), valamint a vörösvértest-aggregáció (AI) és deformabilitás (RCTT) értékei a rizikófaktorok vonatkozásában

2. táblázat: A rizikófaktorok és a reológiai paraméterek összefüggése a cerebrovaszkuláris betegségben szenvedőkben

Rizikófaktorok/reológiai paraméterek	Hematokrit	Fibrinogén	Teljes vér viszkozitás	Plazmaviszkozitás
Diabetes van/nincs n = 35/264	p < 0,05	NS	p < 0,001	p < 0,001
Hyperlipidaemia van/nincs n = 39/258	p < 0,05	p < 0,05	p < 0,001	
ISZB van/nincs n = 94/203	p < 0,05	NS	NS	NS
Dohányzás van/nincs n = 107/190	p < 0,05	p < 0,05	p < 0,0001	p < 0,001
Alkoholabúzus van/nincs n = 29/268	p < 0,05	NS	p < 0,05	NS

ISZB = ischaemiás szívelégtelenség; NS = nem szignifikáns

Megbeszélés

Az agyi ischaemiás károsodás előidézésében egyrészt az intracranialis artériák obstrukciója, másrészt a mikrocirkuláció szintjén kialakuló perfúziós zavar döntő jelentőségű (33). A hematokrit, a PFC, a PV és a TVV emelkedésének agyi perfúzióra gyakorolt negatív

hatása korábbi vizsgálatokban igazolt, ez az idősebb agyérbetegségben szenvedőknél sok esetben károsított autoreguláció esetében fokozottan érvényesül (18, 21). A TVV, a PV és a fibrinogén koncentráció a stroke független rizikófaktorai (30). A TVV legfontosabb meghatározója a Htc és a PFC (21). Korábbi tanulmányok pozitív korrelációt észleltek a Htc értéke és az agyi infarctus mérete között (23). A mikrocirkuláció szintjén zajló agyérbetegségek legfontosabb

reológiai paramétereit a PV, a vvt-aggregáció és -deformabilitás (18, 27, 33). A PV fő meghatározója a PFC, a hyperfibrinogenaemia atherosclerosisist akceleráló hatása igazolt (26, 27, 42).

Ernst a „csupán” TIA-t elszenvedett agyérbetegek esetében is kóros reológiai viszonyokat észlelt, predispozíciót jelentve a stroke fellépésére (13). Az akut agyi ischaemia esetén jól ismert kóros hemoreológiai eltérések a betegek közel felében tartósan fennállnak (6, 18, 26). A krónikus agyérbetegségben szenvedőknél az irodalmi adatok hiperviszkozitást, emelkedett PFC-t, fokozott vvt-aggregációt és csökkent vvt-deformabilitást írnak le (9, 18).

Saját eredményeink a krónikus ischaemiás agyérbetegségben szenvedők komplex hemoreológiai zavarára utalnak, az eltérés a Htc, a TVV és PV esetében a legkifejezettebb. Szintén szignifikánsan emelkedett betegeink plazma fibrinogén-koncentrációja és vvt-aggregációja, illetve csökkent vvt-deformabilitása.

Számos közlemény foglalkozik a reológiai paraméterek és a különböző „klasszikus” rizikófaktorok kapcsolatával. A hemoreológiai paraméterek életkori alakulásával kapcsolatban az irodalom nem egységes, egyes tanulmányok a Htc, a TVV és PV, valamint a fibrinogénkoncentráció emelkedését írják le az öregedés kapcsán (5, 8, 22), más adatok szerint az életkor nem befolyásolja érdemben a reológiai paraméterek alakulását (15). A hypertóniás betegek esetében a Htc, TVV, PV, hyperfibrinogenaemia korrelál az emelkedett vérnyomással (40, 44). Diabetes mellitus esetében a reológiai zavarok a betegség előrehaladott fázisában jelennek meg (39). Fő jellemzőjük a hiperviszkozitás és a csökkent vvt-deformabilitás, ezek az eltérések az alapbetegség kezelése során mérséklődnek (10, 11). Diabeteses retinopathiában szenvedő betegeknél a Htc, a fibrinogén, a TVV, PV és AI értékei szignifikánsan emelkedettek a kontrollokhoz képest (49). Hyperlipidaemiás betegeknél az irodalom szerint a trigliceridgazdag lipoproteinfrakciók (VLDL) befolyásolják döntően a reológiai viszonyokat, a plazma- és teljes vér viszkozitás, valamint a fibrinogén koncentráció emelkedését tartják jellemzőnek (28, 44, 36). A dohányosok körében jellemző a magasabb Htc, TVV, PV és fibrinogén koncentráció (14, 20, 29), a zavarok egy része azonban absztinencia esetén reverzibilis (12). Az alkohol hemoreológiai hatásait korábbi tanulmányok általában hevenyen, nagy mennyiségű alkoholt fogyasztó egyéneknél vizsgálták, a TVV növekedését, fokozott thrombocytá aggregációt észleltek (34, 35). Egyes adatok szerint az alkoholfogyasztás csökkenti a vörsvértestek deformabilitását (31).

Saját eredményeink korrelálnak az irodalmi adatokkal, a rizikófaktorok a legtöbb reológiai paramétert negatív irányba befolyásolják. Hypertóniás és diabeteses betegeinknél különösen a hematokrit, a plazma- és teljes vér viszkozitás értékei kórosak. A hyperlipidaemiás, dohányzó és alkoholt fogyasztó csoportoknál komplex, súlyos reológiai zavar észlelhető. Az egyes rizikófaktorokkal rendelkező, illetve attól mentes agyérbetegek összehasonlítása során a dohányzó és hyperlipidaemiás egyéneknél észleltük a legkifejezettebb reológiai eltéréseket.

Adataink alapján a „klasszikus” vaszkuláris rizikófaktorok az agyérbetegek hemoreológiai viszonyait kedvezőtlen irányba befolyásolják. Feltételezhető, hogy a fenti rizikófaktoroknak a kardio- és cerebrovaszkuláris betegségek kifejlődésében betöltött szerepe részben a vér áramlási tulajdonságaira gyakorolt negatív hatással magyarázható, az alapbetegségek kezelésének stroke-preventív hatásában az által javuló reológiai mechanizmusok is szerepet játszhatnak. Hazánkban kiemelkedően magas a kóros abúzusokat mutató betegek száma, ugyanakkor az antihypertensív, antidiabetikus és antilipidemiás kezelések az esetek jelentős részében ineffektívek, mely szempontok a rizikófaktorok kedvezőtlen reológiai hatásának jelentőségét tovább növelik. A krónikus agyérbetegségben szenvedők időszakos hemoreológiai vizsgálata az aktuálisan alkalmazott preventív gyógyszeres kezelés hatékonyságának megítélését is biztosíthatja, szükség szerint annak módosítását vagy kiegészítését indikálja.

IRODALOM: 1. Adams, H. P., Biller, J.: Vascular diseases of the nervous system. A. Ischemic cerebrovascular diseases. In Neurology in Clinical Practice. Szerk.: Bradley, W. G., Daroff, R. B., Fenichel, G. M., és mtsa. Butterworth-Heinemann Kiadó, Newton, 1996, II, 993-1031. old. – 2. Aszalós Zs., Radnóti L., Nagy Z.: Kockázati tényezők különböző stroke-beteg csoportokban (A Budapesti Stroke Adatbank 500 esetének elemzése). Orv. Hetil., 1999, 140, 1155-1163. – 3. Cavestri, R., Radice, L., Ferrarini, F. és mtsai: Influence of erythrocyte aggregability and plasma fibrinogen concentration on CBF with aging. Acta Neurol. Scand., 1992, 85, 292-298. – 4. Clauss, A.: Gerinnungsphysiologische Schnellmethode zur Bestimmung des Fibrinogens. Acta Haematol., 1957, 17, 237-246. – 5. Coppola, L., Caserta, F., De Lucia, D. és mtsai: Blood viscosity and aging. Arch. Gerontol. Geriatr., 2000, 31, 35-42. – 6. 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. – 7. Csornai M., Pongrácz E.: Cerebrovaszkuláris betegségek. A klinikai haemorheologia alapjai. Szerk.: Bernát S. I., Pongrácz E. Kornétiás Kiadó, Budapest, 1999, 115-126. old. – 8. Csornai M.: Az ischaemiás cerebrovaszkuláris betegek reológiai viszonyai. Magyar Belorvosi Arch., 1989, 42, 57-67. – 9. Dormandy, J. A.: Red cell deformability. Eur. Neurol., 1983, 22, 23-29. – 10. Dutta, T. K., Das, A. K.: Haemorheology in diabetes. J. Assoc. Physicians India, 1990, 38, 919-920. – 11. Ernst, E., Matrai, A.: Altered red and white blood cell rheology in type II diabetes. Diabetes, 1986, 35, 1412-1415. – 12. Ernst, E., Matrai, A.: Abstinence from cigarette smoking normalizes blood rheology. Atherosclerosis, 1987, 64, 75-77. – 13. Ernst, E., Matrai, A., Marshall, M.: Blood rheology in patients with transient ischemic attacks. Stroke, 1988, 19, 634-636. – 14. Ernst, E., Koenig, W., Matrai, A. és mtsai: Blood rheology in healthy cigarette smokers. Results from the MONICA project. Arteriosclerosis, 1988, 8, 385-388. – 15. Ernst, E., Resch, K. L., Matrai, A. és mtsai: Impaired blood rheology: risk factor after stroke? J. Intern. Med., 1991, 229, 457-462. – 16. Ernst, E.: Fibrinogen: Its emerging role as a cardiovascular risk factor. Angiology, 1994, 45, 87-93. – 17. Ernst, E.: Haemorheological consequences of chronic cigarette smoking. J. Cardiovasc. Risk., 1995, 2, 435-439. – 18. Fisher, M., Meiselman, H. J.: Hemorheological factors in cerebral ischemia. Stroke, 1991, 22, 1164-1169. – 19. Forconi, S., Turchetti, V., Cappelli, R. és mtsai: Haemorheological disturbances and possibility of their correction in cerebrovascular diseases. J. Mal. Vasc., 1999, 24, 110-116. – 20. Galea, G., Davidson, R. J.: Haematological and haemorheological changes associated with cigarette smoking. J. Clin. Pathol., 1985, 38, 978-984. – 21. Grotta, J., Ackerman, R., Correia, J. és mtsai: Whole blood viscosity parameters and cerebral blood flow. Stroke, 1982, 13, 296-301. – 22. Gudmundsson, M., Bjelle, A.: Plasma, serum and whole-blood viscosity variations with age, sex, and smoking habits. Angiology, 1993, 44, 384-391.

– 23. *Harrison, M. J., Pollock, S., Kendall, B. E. és mtsai*: Effect of haematocrit on carotid stenosis and cerebral infarction. *Lancet*, 1981, 2, 114-115. – 24. *Kesmarky, G., Toth, K., Habon, L. és mtsai*: Hemorheological parameters in coronary artery disease. *Clin. Hemorheol. Microcirc.*, 1998, 18, 245-251. – 25. *Klose, H. J., Volger, E., Brechtelsbauer, H. és mtsai*: Microrheology and light transmission of blood. *Pflugers Arch.*, 1972, 333, 126-139. – 26. *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. – 27. *Koenig, W., Ernst, E.*: The possible role of hemorheology in atherothrombogenesis. *Atherosclerosis*, 1992, 94, 93-107. – 28. *Leonhardt, H., Arntz, H. R., Klemens, U. H.*: Studies of plasma viscosity in primary hyperlipoproteinaemia. *Atherosclerosis*, 1977, 28, 29-40. – 29. *Lowe, G. D. O., Drummond, M. M., Forbes, C. D. és mtsai*: The effects of age and cigarette-smoking on blood and plasma viscosity in men. *Scott. Med. J.*, 1980, 25, 13-17. – 30. *Lowe, G. D. O., Lee, A. J., Rumley, A. és mtsai*: Blood viscosity and risk of cardiovascular events: the Edinburgh Artery Study. *Br. J. Haematol.*, 1997, 96, 168-173. – 31. *Marotta, F., Safran, P., Tajiri, H. és mtsai*: Improvement of hemorheological abnormalities in alcoholics by oral antioxidant. *Hepato-gastroenterology*, 2001, 48, 511-517. – 32. *Marton, Zs., Halmosi, R., Horvath, B. és mtsai*: Scavenger effect of experimental and clinically used cardiovascular drugs. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 2001, 38, 745-753. – 33. *Mchedlishvili, G., Shakarishvili, R., Momtselidze, N. és mtsai*: Comparative values of erythrocyte aggregability versus other indices of hemorheological disorders in patients with ischemic brain infarcts. *Clin. Hemorheol. Microcirc.*, 2000, 22, 9-15. – 34. *Nagai, Y., Ishida, K., Hirooka, M. és mtsai*: Effect of ethanol on hemorheology in patients with ischemic cerebrovascular disease and elderly healthy men. *Clin. Hemorheol. Microcirc.*, 2001, 25, 135-144. – 35. *Numminen, H., Syrjala, M., Benthin, G. és mtsai*: The effect of acute ingestion of large dose of alcohol on the hemostasis. *Stroke*, 2000, 31, 1269-1273. – 36. *Otto, C., Ritter, M. M., Richter, W. O. és mtsai*: Hemorheologic abnormalities in defined primary dyslipoproteinaemias with both high an

low atherosclerotic risks. *Metabolism*, 2001, 50, 166-170. – 37. *Rosenson, R. S., Lowe, G. D. O.*: Effects of lipids and lipoproteins on thrombosis and rheology. *Atherosclerosis*, 1988, 140, 271-280. – 38. *Rosenson, R. S., Tangney, C. C., Schaefer, E. J.*: Comparative HMG Co-A reductase inhibitors (CHRIS) substudy on fibrinogen. *Circulation*, 1999, 100, 1-825. (abstract) – 39. *Sandhagen, B., Ewald, U., Tuveno, T.*: Haemorheology in insulin-dependent diabetes is still normal five years after onset of the disease. *Acta Paediatr.*, 1997, 418, 21-23. – 40. *Sandhagen, B.*: Red cell fluidity in hypertension. *Clin. Hemorheol. Microcirc.*, 1999, 21, 179-181. – 41. *Seplowitz, A. H., Chien, S., Smith, F. R.*: Effects of lipoproteins on plasma viscosity. *Atherosclerosis*, 1981, 38, 89-95. – 42. *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. – 43. *Tanahashi, N., Gotoh, F., Tomita, M. és mtsai*: Enhanced erythrocyte aggregability in occlusive cerebrovascular disease. *Stroke*, 1989, 20, 1202-1207. – 44. *Toth, K., Kesmarky, G., Vekasi, J. és mtsai*: Hemorheological and hemodynamic parameters in patients with essential hypertension and their modification by alpha-1 inhibitor drug treatment. *Clin. Hemorheol. Microcirc.*, 1999, 21, 209-216. – 45. *Toth, K.*: Connection between classical risk factors and hemorheological parameters in ischemic heart disease. *Turk. J. Hemat.*, 2000, 17, 209-211. – 46. *Toth, K., Wenby, R. B., Meiselman, H. J.*: Inhibition of polymer-induced red blood cell aggregation by poloxamer 188. *Biorheology*, 2000, 37, 301-312. – 47. *Vekasi, J., Toth, K., Juricskay, I. és mtsai*: The role of hemorheological factors in hypertensive retinopathy. *Clin. Hemorheol. Microcirc.*, 1996, 16, 187-192. – 48. *Vékási J., Márton Zs., Késmárky G. és mtsai*: Haemoreológiai faktorok vizsgálata hipertóniás és diabéteses retinopathiában. *Orv. Hetil.*, 2001, 142, 1045-1048. – 49. *Vekasi, J., Marton, Zs., Kesmarky, G. és mtsai*: Hemorheological alterations in patients with diabetic retinopathy. *Clin. Hemorheol. Microcirc.*, 2001, 24, 1-6.

(Szapáry László dr., Pécs, Rét u. 2. 7623
e-mail: szapary@neuro.pote.hu)

Eladó a Bp. XIII. Kerületi

Önkormányzat tulajdonában lévő

– Újlipótvárosi –

**XIII., Balzac u. 37. I. emeleti
(volt anyakönyvi hivatal) irodahelyiségei.**

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

Összesen: 160 m².

Eladási ár: 250 000 Ft/m² + áfa.

Helyiségek megtekintése időpont egyeztetés szerint.

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

**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.**



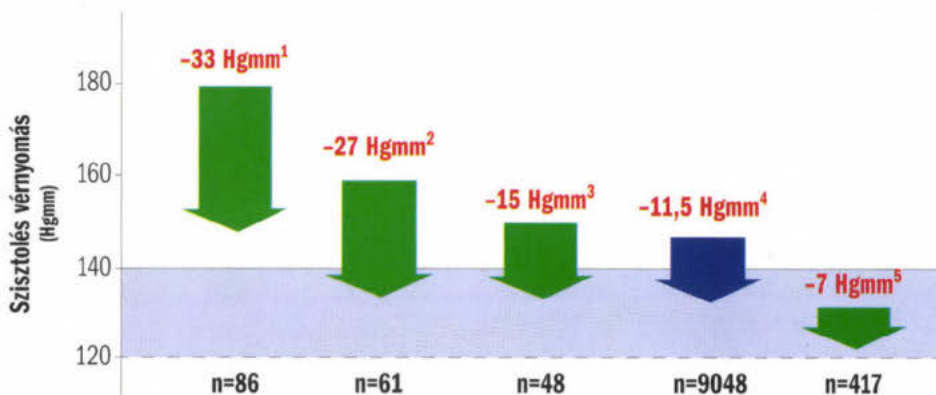
NORVASC®

Minden milliméter számít...

amlodipin

Minden milliméter számít...

NORVASC – a kiindulási értékkel arányosan csökkenti a vérnyomást



NORVASC-kal

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

Rövidített alkalmazási előírás

Hatóanyag: 5 mg, illetve 10 mg amlodipinum tablettáként.
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 hypertrophia, gynaecomastia, impotencia, gyakoribb vizelet, hangulati változások, myalgia, viszketés, kiütések, látászavar és ritkán erythema multiforme fordul elő, igen ritkán – leginkább cholestáissal összefüggő – sárgaságot és májenzimemelkedést jelentettek.
Gyógyszerköcsönhatások: Ez ideig nem ismeretesek.

Irodalomjegyzék

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

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

Megjegyzés: ☞ Csak vényre adható ki.

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

30 tabl. (10 mg) – Fogy. ár: 5144 Ft. Tb-tám.: 2614 Ft.

További információért 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

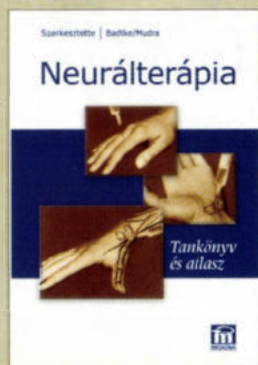
Pfizer Kft. 1123 Budapest, Aikotás utca 53. MOM Park „F” épület

NORV-2003/II/35



MEDICINA KÖNYVKIADÓ

ajánlata



Neurálerápia Tankönyv és atlasz

Szerkesztette: G. Badtke, I. Mudra

Fordította: Hegyi Gabriella

Az orvosok neurálerápia 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 neurálerapeuták. Könyvük biztosítja a módszert most megismerőknek a fájdalomterápia szempontjából nélkülözhetetlen ismereteket tevékenységük megkezdéséhez, egyszersmind lehetővé teszi a neurálerápiában 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 dietetikát, 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 – közerthető 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

Adatok a himlőoltás magyarországi elterjedéséhez

Az újkori medicina egyik jelentős felfedezése, az Eduárd Jenner (1749–1823) nevéhez fűződő himlőoltási módszer, amellyel az ázsiai eredetű és szinte az ókortól nyomon követhető fekete himlőnek vetett gátat. A himlőjárványok – bár pusztítási arányai nem hasonlíthatók a többi ó- és középkori más epidémiákhoz – szinte legrégebbi orvostörténeti emlékeinkben is megtalálhatók, a védekezés módjai – a variolisatio – a görög-római, az arab és a középkori leírásainkban is ismeretesek. A himlő európai gyakorisága elsősorban a távolsági kereskedelem megélénkülésével kapcsolatos, főként a gyerekek és az ifjabb nemzedékek sorait ritkította.

Az 1730-as években Európában egyre jobban elterjedt – Mária Montagu Wortley-nek, a konstantinápolyi angol követ feleségének tapasztalatai nyomán – az a módszer, hogy a himlős pustulák tartalmát vagy a porrá tört himlős pörköket oltották emberekbe. E módszerrel beoltott embereknél a himlő enyhébb lefolyású lett, azonban az így kezelték közül is sokan meghaltak. Általában 4–10%-os volt a halálozási arány, ennek következtében az orvosok óvakodtak eme módszertől. A variolisatiónak kevés híve volt, viszont a 18. században, elsősorban a kikötő- és nagyvárosokban rendkívül elterjedt volt. A járvány Európa belső területein is egyre nagyobb méreteket öltött: himlőben hunyt el I. József (1701–1711) magyar király, de 1767-ben Mária Terézia is megkapta. Ő ugyan nem halt bele, de férje és két gyermeke áldozatul esett a fekete himlőnek. Ebben az időben Magyarországon évente 22 500 ember halt meg himlőben, de Franciaországban 30 ezer, Németországban 70 ezer, Angliában 103–110 ezer volt a himlőben elhunytak száma. A 18. század második felében az európai járványok közül a fekete himlő vitte végbe a legnagyobb pusztítást, így érthető volt az orvostudomány fokozott figyelme a járvány megfékezésére.

A himlő terjedését nem gátolta meg a különböző kordonok felállítása, az államilag alkalmazott preventív intézkedések. Ezek alapján érthető, hogy milyen nagy horderejű lett Jennernek 1798-ban megjelent kis értekezése „A tehénhimlő okaira és következményeire vonatkozó vizsgálatok” címen, amelyvel az élete delén túllépett angol orvos az európai medicina művelőinek érdeklődését felhívta magára. Ebben az értekezésben Jenner kimutatta, hogy az emberben a himlővel szembeni ellenállóképeség kialakulásához elégséges a tehénhimlő beoltása, amelynek lefolyása enyhe és sohasem végződik halállal. A tehénhimlő rendkívül gyakori volt Angliá-

ban, és Jenner még medikus korában hallotta a parasztoktól, hogy a falusiak körében ritka a fekete himlő, mivel ők átestek a tehénhimlőn.

Jenner e tapasztalatok alapján kezdett el kísérletezni: ugyanazon emberekbe előbb tehénhimlőt, majd az enyhe lefolyású megbetegedés után nem sokkal igazi himlőt oltott be. A tehénhimlővel beoltott embereknél a himlő nem alakult ki, teljesen ellenállókká váltak. Sok évi kísérleteit összegezte 1798-ban megjelent értekezésében, aminek hatására 1799-ben Londonban megalapították az első „védhimlő intézetet”, tömegesen oltották be az embereket a Jenner-féle oltóanyaggal, és az 1800-as évekre néhány százra szorították le a himlőben elhunytak számát.

Érthető, hogy a Jenner-féle módszer hihetetlen népszerűségnek örvendett, egy-két év alatt majdnem minden európai országban követőkre talált. 1800-ban Angliában, Franciaországban és Németországban tömegeket oltottak be, de Itáliában és a skandináv államokban is jelentősen visszaszorították a járványt. 1800-ban már Bécsben is számos közlemény és újságcikk jelent meg a Jenner-féle módszerről, elsősorban De Carro, Careno és Portenschlag járt az élen az oltásokkal. Magyar szempontból rendkívül figyelemreméltó, hogy a Jenner-féle himlőoltásról elsőnek a Bécsben megjelenő Magyar Kurír számolt be 1799-ben, a következő évben is a világpolitikai események leírása után azonnal a himlőoltás elterjedésével foglalkozott. Igaz, a két szerkesztő közül az egyik, Decsy Sámuel maga is orvos volt, de szerkesztőtársa, Pánczél Dániel is a himlőoltás elterjesztésének elkötelezett hívévé vált. Nem kideríthető, hogy Bene Ferenc, a pesti orvosi kar tanára a Magyar Kurírból vagy bécsi kollégáinak leírásából ismerte meg Jenner korszakos jelentőségű felfedezését, de 1801-ben már kiadta a „Himlő veszedelmei ellen való oktatás” című értekezését, amely a Jenner-féle módszer első magyar leírása volt. E rövid lélegzetű írásában Bene Ferenc már saját tapasztalatairól is beszámolt, s ígérte, hogy hamarosan alapos munkát ír a „védhimlő” módszeréről. E munkát – Rövid oktatás a mentő himlőnek eredetéről, természetéről és beoltásáról, Buda, 1802. – rendkívül rövid idő alatt megjelentette, amely valóban a 19. század első évtizedének legnépszerűbb magyar orvosi szakleírása lett. A 63 oldal terjedelmű munka nyomán kezdődött el Magyarországon a védhimlőoltás. 1801 májusi adatok szerint Beke Márton győri, Hell Nepomuk János soproni, Pellegrini József ugyancsak soproni, Nagy Sámuel komáromi orvosok már ered-

ményesen alkalmazták a Bene Ferenc munkájából megismert oltási módszert, sőt Pellegrini József Sopron vármegyei fizikus az egész megyében elrendelte a védhimlőoltás alkalmazását.

Szinte Bene Ferenc fent említett könyvével egy időben látott nyomdai napvilágot Váradi Sámuel „A tehén himlő” című, Bécsben kiadott könyvecskéje, ami a népszerűsítés szempontjából ugyancsak hasznos munkának számított, de szakszerűségben nem közelítette meg Bene Ferenc alapvetésnek számító értekezését. Bene Ferenc munkáját dicséri, hogy a Helytartótanács 1816-ban újból megjelentette, sőt elrendelte német, szlovák, román és horvát nyelveken történő kiadását is. Ezen munkák mind 1817-ben kerültek ki az Egyetemi Nyomdából, amit kötelező formában minden megyei és járási sebésznek szétosztottak. Bene Ferenc és Váradi Sámuel első könyvei mellett más népszerűsítő füzetek is megjelentek. A már említett Nagy Sámuel komáromi orvos 1801 májusában négy lap terjedelmű röpiratot adott ki „Az oltalmazó himlőről” címmel. Röpiratát a falusi „Chirurgus úrakkal” szánta. A rövid ismertetés után felajánlotta nekik, hogy szívesen szolgál „materióval”, majd így folytatta: „mind pedig a beoltásnak módjaira is szívesen megtanítom, s ha valamely paraszt gyereket fognak hozzám küldetni, azokat is örömmel be fogom oltani ingyen, egy pénz jutalom nélkül.” Rendkívül figyelemreméltó Nagy Sámuel röpiratának azon rész e, amikor a kb. 8 millióra tett magyar lakosság himlő általi veszélyeztettségéről ír: itt kifejtette, hogy a lakosság 7/8-a himlőtől veszélyeztetett, és feltehető, hogy 1/7-ük a súlyosabb kórfórmán esik át, így a tapasztalatai szerint – legalább 45–50 ezer emberre a biztos halál vár. Tapasztalatairól szólva közölte, hogy addig már 300 embert beoltott védhimlővel, és azok az akkori komáromi járvány idején élve maradtak, egyikük sem betegedett meg. A röpirat utolsó oldalán fordításban közölte a genfi orvosok 1800-ban kelt felhívását, amelyben kollegáikat Jenner-módszer alkalmazására szólították fel. E felhívás még nem szerepelt Bene Ferenc alapvetésnek számító magyar nyelvű könyvében, csak Váradi Sámuel közli ismét munkájában.

A Magyar Kurírból tudjuk, hogy Sándorffy József bécsi orvos, aki 1805-ben Nagyváradra költözött, 1801-ben hasonló munkát jelentetett meg nyomtatásban, bár ennek egyetlen példánya sem maradt fenn. Ugyanebben az időben Lenhossák Mihály Esztergom vármegye fizikusa, Ambrosy Sámuel és Molnár György miskolci orvosok is eredményesen alkalmazták a himlőoltást, míg Erdélyben Nyulas Ferenc járt az élén. Az biztos, hogy 1803-tól a Helytartótanács egészségügyi osztálya, a protomedicus utasítására negyedévente kér jelentést a megyei fizikusoktól a himlőoltással kapcsolatos tapasztalatairól, egyben utasítja őket, hogy a felügyeletük alá tartozó orvosdoktorokat és seborvosokat buzdítsák a védhimlőoltásokra. A következő évben Schraud Ferenc országos főorvos (1804) javasolta a megyei fizikusokat, hogy negyedévi járványjelentéseikben tüntessék fel a himlőben elhunytak és megbetegedettek esetében a védőoltás alkalmazását is. Ugyancsak Schraud Ferenc nevéhez fűződik, hogy himlőoltási

rendszerabályt adott ki, amelyben ismételtelen a megyei, a városi és járási orvosok és sebészek figyelemében ajánlotta a himlőoltások minél nagyobb méretű alkalmazását.

Rendkívül figyelemreméltó az a levelezés, amit Bene Ferenc, Lenhossák Mihály és a pesti orvosi kar több tanára folytatott a Helytartótanács egészségügyi osztályával, amelyben nemcsak saját himlőoltási tapasztalataikat írják le, hanem javasolják az oltás országos elrendelését. Lenhossák Mihály 1808-ban, mint a pesti egyetem professzora javasolta a Helytartótanácsnak, hogy himlő elleni védőoltással lássák el a városokban állomásozó katonaságot, részesítsék ebben azon ezredeket, amelyek a korona más országból lépnek Magyarország területére. A statisztikai adatok bizonyították, hogy a Habsburg Birodalom területén gyakran helyőrséget cserélő alakulatok a himlőjárványok terjesztői. A katonaság oltását a Helytartótanács egészségügyi osztálya nem rendelhette el, de a protomedicus e javaslatot felterjesztette a bécsi udvari haditanácsnak, mint a katonai ügyek legfőbb intézőjének. Viszont figyelemre méltóak a megyei fizikusoknak az oltásokkal kapcsolatos jelentései, tapasztalataik összegzései: a megyei és városi orvosok többsége állandóan segítséget kért a védőoltással kapcsolatban, valóban növekedett azon városok száma, amik önként jelentkeztek védhimlőoltásra, főleg gyermekeiket oltatták be, de a falusiak között is szépen növekedett a beoltottak aránya. Váradi Sámuel könyvében közli, hogy Marosvásárhelyen Szotyori József és Szebenben Bod Elek 1801-ben az iskolásokat is beoltotta, 1806-ban viszont Debrecenből, Kolozsvárról, Pestről, Pápáról olyan jelentések is vannak, ahol egész kollégiumokat részesítettek védhimlőoltásban.

A jelentések másik kiemelkedő része, hogy a megyei fizikusoktól a falusi papok és lelkészek egyre nagyobb mértékben kérnek felvilágosító röpiratokat a himlő elleni védekezésről, így megyénként is gyakorivá vált a védhimlőoltásról szóló röplapok kiadása, ilyen tájékoztató irodalmat kérnek a Helytartótanács egészségügyi osztályától. Bene Ferenc munkájának fordítása elsősorban a falusi papokhoz és tanítókhöz került, akik felvilágosító segítségükkel valóban támogatták a himlő megfékezését. Viszont az egymást követő hatósági és egyházi rendeletek is bizonyítják, hogy a falusiak még évtizedek múlva sem akarták beoltani gyermekeiket, a meghaltak többsége gyerek volt.

Ebből a szempontból figyelemre méltó, hogy 1808-ban a Helytartótanács egészségügyi osztálya és Erdélyben a gubernium főorvosa kiadta az „Utasítás A' Tehénhimlő oltásnak kormányzására és folytatására” című írást, amit németre, szlovákra, románra, szerbre, horvátira is lefordítottak, 4–4 ezer példányban nyomtatásban is megjelentettek. Ez 17 pontba foglalva a legsürgősebb feladatokat rögzítette. Az oltásokat az országos főorvos, a megyékben és városokban a helyi fizikusok irányították, akik feladata az ingyenes oltóanyagokról való gondoskodás, az oltásokat végző orvosok és sebészek betanítása, a velük való kapcsolattartás. Itt hangzott el elsőként, hogy az oltások ingyenesek, azért senkinek semmi

térítést nem kell fizetni, az orvosok lehetőleg mindenkit keressenek fel és győzzenek meg az oltások fontosságáról. Az Utasítás nagy figyelmet fordított a himlőoltás népszerűsítésére. Ettől várta, hogy „a köznépbbe helyes gondolatok öntődnek és annak hasznaira a nép meg tanítatik.” A himlőoltások országos elterjedését döntő tényezőnek tekintette, valamint azt, hogy elegendő számú szakképzett oltószemélyzet ingyenesen a nép rendelkezésére álljon. A papok, a tanítók, a tanárok feladatává teszi, hogy szószékekről, katedrákról, személyes beszélgetésekben tegyenek sokat a himlőoltás népszerűsítése érdekében. Buzdítja a módosabb réteget, a városi polgárokat, hogy saját gyermekeik beoltásával járjanak elől jó példával. Ugyancsak kérte a helyi orvosokat és sebészeket, hogy a himlőoltásról szóló röplapokat szerkesszenek a köznépbnek, minél több gyereket oltsanak be. A keresztény és a zsidó papokat egyaránt megkérte, hogy a keresztelésnél és a circumcisiónál a szülők körében népszerűsítsék a himlőoltást.

1816-ban a Helytartótanács és a protomedicus kéri a megyéket, hogy a nép oktatására írt röpiratukat helyben is nyomassák ki, és azt minden plébánosnak, prédikátornak, tanítónak és jegyzőnek osszák ki, hogy a nép „minden felőlről” a himlő elleni oltás hasznosságáról meggyőződhesen. Ugyancsak kérte a megyéket, hogy „a plébánosok és prédikátorok a szószékekről hirdessék ki és adják tudtára mindenkinek, hogy az oltás ingyenes.” Javasolta a megyei fizikusnak, hogy minden felügyeletük alá tartozó helységben egy megadott napon hirdessék meg a himlő elleni védőoltás lehetőségét, amely napra valóban készítsék fel a lakosságot. A beoltottakról pedig készítsenek névjegyzéket, az oltást végző orvosoknak és sebészeknek minden beoltott személy után 15 krajcár „jutalom bért” fizessenek ki, utazási költségeiket a megyék terjesszék fel a Helytartótanácsnak, hogy az a „forspontot” visszatérítse a vármegyéknek. A népszerűsítési tevékenységben részt vevőknek (papoknak, tanítóknak, jegyzőknek) szintén „jutalom bért” ajánlottak fel.

A megyei jelentések szerint 1817. május havában tartották meg országosan – vármegyénként és városenként – a himlőoltást, amelynek keretében közel

200 ezer gyereket oltottak be, bár ez meg sem közelítette a lehetőségeket, hiszen nagyon sokan ezen nem vettek részt, rengetegen tiltakoztak ellene. Minden beoltott személy erről igazolást kapott. A következő években is hasonló módon hirdették meg az oltási napot, sőt volt olyan vármegye, ahol ősszel is adtak egy „pótolási” napot. A megyei fizikusoknak a következő években - a halálozási statisztikában – fel kellett tüntetni, hogy oltott vagy nem oltott személy hunyt-e el himlőben, illetve a beoltottak kaptak-e himlőt vagy sem. A következő években lassú emelkedést mutatott az oltási statisztika, általában a városokban vált szokásossá, míg a vidéki lakosság körében stagnált vagy alig mutatott valami növekedést. Viszont Lenhossák Mihály már országos főorvosként (1825–1840) 1829-ben elrendelte a kötelező módon történő oltást, ami valóban rendkívül fontos rendelet a hazai járványtörténetben, viszont továbbra sem lett eredményes, hiszen a lakosság – ha nem is túlnyomó többségben – továbbra is idegenkedett elmenni védhimlőoltásra. Orvosi körökben is akadtak kételkedők, hiszen még nem ismerték az oltás megismétlésének lehetőségét és fontosságát. Ettől függetlenül a Helytartótanácschoz beküldött jelentések számadatai bizonyították, hogy az oltás elterjedése és a hatékony népszerűsítés következtében mennyire visszaesett a halálozás aránya, illetve a megbetegedések számadatai. Talán a történelem torz fintora, hogy hazánk az első között volt, ahol kötelező módon rendelték el a vakcinációt, míg Jenner hazájában, Angliában nem tették kötelezővé. Igaz, Magyarországon véglegessé 1876-ban a közegészségügy törvénnyel vált, amikor valóban minden tanköteles gyereket – 1868-ban emelték a magyar törvények közé az általános tankötelezettséget - kötelező lett védhimlővel beoltani.

IRODALOM: 1. *Magyary-Kossa Gy.*: Magyar orvosi emlékek. I. köt. Magyar Orvosi Könyvkiadó, Budapest, 1929. – 2. *Mayer F. K.*: Az orvostudomány története. Téka, Budapest, 1988. – 3. *Szumowski U.*: Az orvostudomány története. Magyar Orvosi Könyvkiadó, Budapest, 1939. – 4. Magyar Országos Levéltár, Helytartótanács Levéltár Országos főorvos iratai. 1792–1810.

Kapronczay Károly dr.

Schick Béla helye az immunológia történetében*

A vérsavó baktériumölő hatásának felfedezésével a magyar Fodor József egy új világ: az immunológia világának kapuit nyitotta meg, nemcsak az orvostudomány, hanem az egész emberiség számára. Az immunitástan történetében hazánk azóta is nagyhatalom-

nak számít: elegendő itt csupán az antigén névadójának Detre Lászlónak, az immunkémia úttörőjének Liebermann Leónak, vagy a plazmasejtek eredetét tisztázó Marschalkó Tamásnak nevét említenünk.

Magyar tudós: *Schick Béla* nevéhez fűződik az allergiának, mint különleges, új jelenségnek felismerése, e kifejezés megalkotása és bevezetése az orvostudományba, ezáltal egy új tudományág, az allergológia megteremtése és fejlődésnek indítása.

* A Balatonföldvári Művészeti és Tudományos Napokon 2002. március 26-án megtartott előadás

A tudománytörténet egyedül a tuberkulinkutató *Pirquet-t* tekinti az allergológia „atyjának”, Schick Béla tevékenységét pedig szívesen korlátozzák egyedül a nevét viselő allergiás diagnosztikai próba kidolgozására. Szükségesnek látszik ezért a 2002. évben éppen százéves eseményeket a diphtheriakutató Schick saját szavai alapján felidézni. Mielőtt azonban ezt megtennénk, vessünk egy pillantást a korabeli diphtheria járványhelyzetre. Ennek megvilágítását az a szomorú körülmény indokolja, hogy a diphtheria, népies nevén a „torokgyík” Magyarországon az 1890-es évek elején még évente 30–50 000 gyermek halálát okozta. Ráadásul a szerencsétlen apróságok a lassú fulladásos kínhalál minden nyomorúságát végigszenvedték. Mikszáth Kálmán egyik („A ló, a bárányka és a nyúl” c.) megható írásában saját kisfia szomorú elvesztésével állított feledhetetlen emléket gyermekeink e pusztító ellenségének, amelynek veszedelmeit Gárdonyi Géza is ecsetelte.

A diphtheriát – tudjuk – már Hippokratész is ismerte. A betegség jelentőségét mutatja, hogy a szanszkrit, görög és latin eredetű angina, a skót eredetű croup és a görög szóból a XIX. sz.-ban *Bretonneau* francia orvos által alkotott diphtheria kifejezés mind ennek a betegségnek hatására jelent meg orvosi nyelvünkben. Ugyancsak Bretonneau vezette be diphtheriás betegek életmentő beavatkozásaként a tracheotomia alkalmazását.

Magyarországon járványosan 1873 óta szedte áldozatait ez a súlyos, halálos kimenetelű gyermekbetegség. Enyhült a helyzet a szérumerápia bevezetése hatására. Hazánkban e téren – tudjuk – a szérumtermelés megindításával *Preisz Hugó*, az általa immunizált lovakban termelt magasértékű gyógsavó terápiás alkalmazásával *Bókay János* szerzett érdemeiket. A szeroterápiával azonban mégsem sikerült a diphtheriakérdést megoldani részint azért, mert évente akár 40 000-nél is több megbetegedés fordult elő és gyógykezelésükre nem tudtak elegendő szérumot előállítani, részint azért, mert fertőzésforrásként nemcsak betegek és rekonvaleszcens baktériumürítők, hanem egészséges baktériumhordozók is szerephez juthatnak a járvány tovaterjedésében. Ezért jelentett komoly problémát a diphtheria iránti fogékonyság megállapítása. A diphtheria kórokozójának toxintermelő tulajdonságait ismerve a fertőzést átveszelték immunitásának megállapítása – vérsavójuk antitoxintartalmának kimutatása alapján – laboratóriumi kísérleti körülmények között lehetséges volt ugyan, ám ez a gyakorlatban keresztülvihetetlennek látszott.

Ezt a gordiusi csomót oldotta meg *Schick Béla* (1877–1967), aki Balatonbogláron született. Szülőházát ma emléktábla jelzi. Alsóbb iskoláit még itthon, orvosi tanulmányait Grazban végezte. Doktoripromóciója után Bécsbe ment, ahol az ottani pediátriai klinikán *Pirquet* tanársegéd tuberkulin kutatásába kapcsolódott be. *Pirquet* megállapította, hogy a skarifikált bőrbe dörzsölt tuberkulin hatására bőrpír alakul ki, amelynek intenzitása a szervezet ellenálló képességének mértékétől függ. Ez adta az ötletet *Schicknek* a diphtheria elleni antitoxikus immunitás kimutatása céljából hasonló bőrpróba kidolgozására.

A felfedezésről idős korában New Yorkban angol nyelven megírt visszaemlékezéseiben maga *Schick* számolt be a következőképpen: 1902. október 13-án *Pirquet* egy H. Egon nevű páciensünknek, aki skarlátban szenvedett, 100 ml skarlát elleni szérumot adott be. Hét nap lappangási idő után szérumbetegség lépett fel, mely több héten át tartott. Az első befecskendezés utáni 50. napon – mivel a kórteremben diphtheriás megbetegedést észleltünk – a gyermeknek 2 ml diphtheriaszérumot adagoltunk. 15 perc elteltével a gyermek hányt, ajkai oedemássá váltak, ez az elváltozás hamarosan az egész arcra ráterjedt. Néhány óra elteltével egész teste urticariássá vált. Azon az alapon, hogy ezt a második befecskendezést azonnal követte a szérumbetegség tüneteinek megjelenése, vezetett arra a megállapításra, hogy a második befecskendezésre a szervezet másként reagált: így alkottuk meg 1902-ben az allergia (αλλοσ ερχειν) kifejezést.

Ezek után *Schick* hozzákezdett bőrpróba kidolgozásához a diphtheriás fertőzöttség kimutatására, ill. ennek alapján a fogékony, tehát veszélyeztetett populáció meghatározására. A diphtheria elleni kötelező aktív immunizálás, a védőoltások bevezetése (*Tomcsik és munkatársai*, 1928), majd kötelezővé tételre (*Faragó és munkatársai*, 1938) óta – e téren Magyarország világviszonylatban a legelső volt – *Schick-próba* idejémműlttá vált és ezért feledésbe is merült. Érdemesnek látszik ezért erről a – nemcsak a diphtheria elleni küzdelemben, hanem a ma már az immunpatológia tudományának fejlődését megnyitó allergia megszületését eredményező, orvostörténelmi jelentőségű allergiás diagnosztikai eljárásról megemlékeznünk.

A *Schick-próbát* úgy végezzük, hogy a vizsgálandó páciensnek 0,1 ml mennyiségű 1/50 M. L. D. toxint adagolunk intracutan. A befecskendezés helyén a diphtheria iránt fogékony egyedeken 7–10 napig tartó bőrpír jelenik meg, a fertőzésen átesett, vagy látnens baktériumhordozás révén immunis egyedeken a toxin befecskendezése semmiféle reakciót nem vált ki. Diphtheriás fertőzöttség fennállása esetén mégis – a szervezetben jelen levő diphtheriaproteinek hatására – álpozitív reakció is kialakulhat. Ennek megítélésére minden esetben kontroll oltásokat kell végezni, úgy, hogy az egyik alkar bőrére fecskendezzük a *Schick-toxint*, a másik alkar azonos helyére ugyanakkor azonos mennyiségű, de hőkezelt (inaktivált) *Schick-toxint* juttatunk. A próba végleges elbírálását a 7. napon célszerű végezni, azért, mert a fertőzött, vagy az átvészelt egyedek szervezetében jelenlevő diphtheria proteinek hatására kialakuló allergiás eredetű pszeudoreakció az oltás utáni 4. nap után eltűnik, a tiszta toxin okozta primer bőrpír viszont a 7. napon még jól felismerhető.

A *Schick-próba*, jóllehet – mint minden előrevívó eljárásnak, úgy ennek is – rögtön támadtak ellenzői, gyorsan elterjedt és nemzetközi sikert aratott. Zingher New Yorkban 154 625 egyénre kiterjedő vizsgálataiban tanulmányozta a próba korspecifikus megoszlását Dániában, Svédországban és más országokban is széleskörű kutatómunka indult meg, amely már nem szorítkozott a *Schick-próba* csupán diag-

nosztikai célból történő felhasználására, hanem a diphtheria járványtanának jobb megismerése mellett pl. konstitucionális tényezők és a természetes immunitás összefüggéseinek, az antitoxinok tulajdonságainak és az antitoxikus immunitás kialakulásának, a látens infekciók immunogén hatásának kérdései mind az érdeklődés homlokterébe kerültek.

Schick nem sokkal később tanársegédi kinevezést kapott Bécsben, majd ugyanitt egyetemi magántanári képesítést is szerzett. Ez idő alatt sok ezer gyermekben próbálta ki eljárását, amelyet több más fertőző, ill. bőrkiütéssel is járó betegség tanulmányozására is kiterjesztett. A professzori széket mégis a nála mindössze három évvel idősebb Pirquet foglalhatta el, ezáltal Schick munkájának, sőt szóalkotásának dicsőségét is a tuberkulinkutatásairól híres Pirquet aratta le. Ekkor keletkezett a bécsi szójáték, amely szerint „Pirquet arbeit mit vielem Schick” (Pirquet nagyon „sikkesen” dolgozik). Schick, miután felmérte, hogy Bécsben Pirquet mellett több babér nem terem számára, az Egyesült Államokba költözött, ahol vágyait beteljesíthette: híres gyermekgyógyász professzorként fejezte be életét, 90 éves korában. Amerikai karrierje külön megemlékezést érdemel.

A Schick-próba – mint említettem – napjainkra már feledésbe merült. Ugyanakkor hatalmas fejlődésnek indult az immunológia, és ez a fejlődés magával hozta az immunrendszer fejlődésének, felépítésének, az immunválasz kialakulásának, a szövétkárosító immunreakciók mechanizmusának jobb megismerését és megértését. Ennek kapcsán az immunológiai kórképeket, köztük az allergiát is magában foglaló immunpatológia is az immunológia egészének fogalom- és érdeklődési, ill. feladatkörébe került. Ennek a nagyszerű fejlődésnek kezdeményezője, megindítója és fellendítője volt a magyar szár-

mazású Schick Béla, aki Amerikában sem felejtette el magyarságát. Az angol nyelvterületen idegen hangzású Béla nevét is haláláig büszkén használta.

Az utóbbi években örömmel tapasztaljuk, hogy mind Bécsben, mind Budapesten jelennek meg tudósítások, amelyek Ausztria és Magyarország egyébként is közös történelmének közös orvostörténeti múltját elemzik. A közleményekben felsoroltak között nemcsak országos, hanem világhírű orvostudósok neve is szerepel, akik mind a gyakorlati (klinikai) mind az elméleti, ill. kísérletes orvostudományok terén alkottak maradandót. A fentebb elmondottak alapján ez utóbbiak között kell számon tartanunk Schick Bélát is, aki egy scarlatina elleni védő savókezelés következtében kialakult szérumbetegségben szenvedő páciensnek adagolt diphtheria-elleni szérum hatására létrejött reakciót különleges jelenséggé felismerte, és a helyes felismerésből helyes következtetéseket levonva, 1902-ben allergiának elnevezett új fogalmat vezetett be az orvostudományba. Ezzel a tevékenységével Schick Béla a klinikai és kísérletes immunológia történetének vált feledhetetlen alakjává.

IRODALOM: 1. *Bibel, D. B.*: Milestones in immunology. Springer Verl. Berlin, 1988. – 2. *Faragó F.*: Diphtheria, scarlatina és pertussis védőoltás. Magy. Orv. Könyvkiadó Társ. Budapest, 1947. – 3. *Faragó F.*: Bakteriológia és Immunitás. Uo. Budapest, 1948. – 4. *Karasszon D., Csaba B.*: Az Immunológia Magyar Mesterei. NOVORG Int. Ltd. Budapest, 1992. – 5. *Lovrekovich I., Tomcsik J., Lőrincz F.*: Bakteriológia, Immunitás, Parazitológia, Magy. Orv. Könyvkiadó Társ., Budapest, 1935. – 6. *Schick, B., Pirquet, C.*: Die Serumkrankheit. Wien, 1905. – 7. *Schick B.*: Szerkesztőségi közlemény. Orv. Hetil., 1958, 99, 308. – 8. *Vadász Gy.*: Schick Béla. Orv. Hetil., 1977, 18, 1661. – 9. *Vértés L.*: Somogyország Balaton-partjának orvostörténelméből. Szerzői magánkiadás. Budapest, 1999.

Karasszon Dénes dr.

MEDICINA Könyvkiadó Rt.

1054 Budapest, Zoltán utca 8.
Levélcíme: 1245 Budapest, 5. Pf. 1012
Telefon: 312-2650 Fax: 312-2450
E-mail: medkiado@mail.axelero.hu
Honlap: www.medicina-kiado.hu

Kereskedelmi osztály

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



Márkaboljtaink

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 könyvtárosító 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

MEDICINA KÖNYVKIADÓ

ajánlata



Belgyógyászati ultrahangdiagnosztika

Szerkesztette: **Dr. Szabeni 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 kismencede vizsgálatát tárgyaló, valamint az angiológiai, onkológiai és sürgősségi ellátással foglalkozó fejezet is.

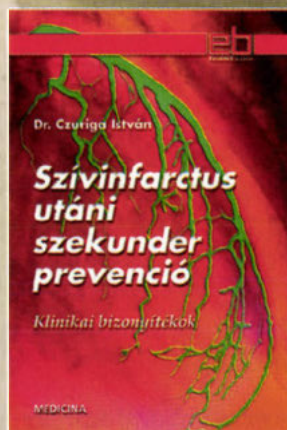
Formátum: 168 × 238 mm Terjedelem: 380 oldal Bolti ár: 6800 Ft

Czuriga István

Szívinfarctus utáni szekunder prevenció

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

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



MEDICINA KÖNYVKIADÓ RT.

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

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

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

Diabetológia

A hyperglykaemia bevezető kezelése 2-es típusú diabetesben.

Nathan, D. M. (MGH Diabetes Center, 50 Stanford St., Suite 340, Boston, USA, MA 02114-2517); N. Engl. J. Med., 2002, 347, 1347-1349.

A szerző egy 45 éves abdominalis típusú elhízásban szenvedő (BMI: 31,2) hispano-amerikai férfi esetét ismerteti a bevezetőben, akinek két egymást követő alkalommal éhomi vércukra 7,7, ill. 7,9 mmol/l volt. Fizikális vizsgálatkor határérték hypertenzió (138/88 Hgmm) kívül egyéb kóros eltérést nem észleltek.

A szerző ezen típusos, frissen felfedezett cukorbeteg esetének ismertetésén keresztül mutatja be a kezelési irányelveit. Röviden ismerteti a (2-es típusú) cukorbetegség járványszerű elterjedését mind a fejlett világban, mind a zárt etnikai közösségekben. Utal arra, hogy a (közel)múltban a 2-es típusú diabetes általában „enyhe” megbetegedésnek tartották, úgy vélték, hogy szemben az 1-es típusal, a szövődmények itt kevésbé alakulnak ki. E betegek életkilátásainak gyors javulása, a meghosszabbodott élettartam, valamint az a tény, hogy a 2-es típusú cukorbeteg egyre fiatalabb életkorban manifesztálódik, egyértelművé tették, hogy a szövődmények ugyanúgy fenyegetik e betegeket is. Kiderült, hogy az USA-ban elsősorban ez a kórforma a felelős a látásvesztés, veseelégtelenség, ill. a végtagcsonkolások gyakori előfordulásáért. Kiderült, hogy ezen szövődményeket nem kizárólag a cukorbetegség hosszas fennállása okozza, hanem a tartós hyperglykaemia is hozzájárul.

Kiderült, hogy 2-es típusú cukorbetegségben szenvedők – akik általában túlsúlyosak, hypertóniások és rendszerint kóros zsírértékeik is vannak – 2–5-ször gyakrabban betegszenek meg cardiovascularis betegségekben, mint az egészséges anyagcseréjű kontrollszemélyek.

Az Egyesült Államokban becslések szerint évi 100 milliárd dollárt költenek a cukorbetegségre és szövődményeire, melynek felét a közvetlen ellátásra fordítják. A közelmúltban szá-

mos tanulmány bizonyította az intenzív kezelési eljárások eredményességét. Ezek analízise alapján kijelölték azon kívánt célértékeket, melyeket a szövődmények kialakulásának megakadályozása érdekében a kezelés során el kell érni. Így pl. a hemogloblin- A_{1c} -érték legyen kevesebb, mint 7%, az átlagos éhomi vércukorszint 5–7,2 mmol/l, a postprandialis vércukor értéke kevesebb, mint 10,0 mmol/l. Kiderült továbbá, hogy a vérnyomás agresszív kezelése szintén eredményesen csökkenti mind a mikro-, mind a macrovascularis komplikációkat. Hasonlóan az LDL-koleszterin- és trigliceridszint csökkentése is eredményesnek bizonyult a cardiovascularis szövődmények mérséklésében.

A hagyományos kezelést először a nem gyógyszeres eljárásokkal kell megkezdeni. Ezek eredménytelensége esetén lépésről lépésre vezetnek be az orális vércukorcsökkentő szereket, s csak utolsó lépésként az inzulint. Mire ez utóbbira sor kerül, a betegek általában már 10–15 éve tudnak diabetesükről és bizonyított szövődmények is vannak.

Diéta és életmód-változtatás. Az elsődleges cél a fogyás, csökkentett energiatartalmú étrend bevezetése. A vércukor szintje az alacsonyabb energiatartalmú étrend bevezetésekor már a fogyás bekövetkezése előtt csökken! Sajnos a legtöbb esetben a fogyás nem hosszú életű, jóllehet az antidiabetikumok a fogyó betegekben sokkal hatásosabbak.

Orális antidiabetikumok. Ha a nem gyógyszeres kezelés eredménytelen, egy sor készítmény áll rendelkezésre. Az USA-ban ma is leginkább a szulfanilureák és biguanidok használatosak. Mindkét vegyület átlagosan 1,5%-kal csökkenti a hemogloblin- A_{1c} szintjét. Elhízott betegekben a metformint célszerű első szerként választani mert ez nem okoz testsúlygyarapodást és hypoglykaemiát. A glinidek akut inzulin kiáramlást okoznak, ezért közvetlenül étkezések előtt célszerű adni őket. Ugyanakkor hatásuk rövid ideig tart, ezért hypoglykaemizáló hatásuk csekélyebb. Egyéb szerek mint akarbóz, mely a cukrok bélből történő felszívódását gátolja, ill. a peroxiszómaproliferator endonukleáris enzimek aktiválását előse-

gítő tiazolidindionok – melyek a perifériás cukorfelvételt serkentik – mai felfogás szerint inkább kombinált terápiában kerülnek alkalmazásra.

Inzulin. A legrégebben alkalmazott vércukorcsökkentő szer. Hátránya, hogy alkalmazásra általában testsúlygyarapodással jár, nagyon ritkán allergiás tünetek is jelentkeznek. Az inzulinkezelés bevezetésével kapcsolatban késlekedésének legfőbb oka a betegek félelme a szúrástól, holott ez általában fájdalommentes, nem úgy, mint az ajánlott vércukor-önellenőrzések kapcsán végzett gyakori ujjszúrások (naponta 4-6-szor!). A sikeres kezelés elsősorban a megfelelő inzulinadagokon múlik. Általában 0,6–1,0 E/tstúlykg-mal lehet optimális vércukorértékeket elérni. Jóllehet adatok bizonyítják, hogy korai inzulinkezelés bevezetése 2-es típusú diabetesben remisszióhoz vezet, adagolását általában mégis későn kezdik meg.

Kombinált kezelés. Monoterápia gyakran nem biztosít megfelelő anyagcseré-állapotot. Leggyakoribb kombináció metformin + szulfanilurea, inzulin + metformin, glitazonok és/vagy metformin vagy inzulin. Legújabbban új készítmények, ill. alkalmazási formák is hozzáférhetőek, mint új inzulin szekretagógok, vagy inhlált inzulin. A diabetes „járvány” miatt fokozott hangsúlyt kell fordítani a hatásos megelőzésre. Legújabbban megállapították, hogy mind az effektív életmód-változtatás, csökkentett energiatartalmú étkezés, mind egyes gyógyszerek preventív alkalmazása (akarbóz, metformin) 25–58%-kal csökkentette kóros cukortoleranciájú veszélyeztetett egyéneknél a diabetes kialakulását. A szerző végül saját véleményét közli a 2-es típusú cukorbetegség kezelését illetően.

Hangsúlyozza, hogy – a cikk elején bemutatott 45 éves férfi példáján keresztül – milyen fontos kezelni mind a magas vércukorszintet, a hypertóniát, dyslipidaemiát és csökkenteni a testsúlyt. Ha 3–6 hónapi nem gyógyszeres kezelés nem vezet eredményre (a hemogloblin- A_{1c} nem csökkenne 7% alá!) célszerű ilyen betegekben elsőként metformint választani. Ha szükséges, a kezelést ki kell egészíteni más orális készítményekkel, ill. inzulinnal. Ugyanakkor erősen kezelni kell a magas

vérnyomást és a zsírsanyagcsere zavarát is. Figyelembe véve, hogy az USA-ban évi 800 000 új 2-es típusú cukorbetegséget kórisméznek, a hatásos kezelés (és megelőzés) kiemelt fontosságú.

[Ref.: Az amerikai szerző közleménye feltehetően nem sok újat tartalmaz a hazai szakemberek számára. Fontos hangsúlyozni, hogy a 2-es típusú cukorbetegség nem szűkíthető le kizárólag a diabetesre, hanem egyúttal intenzíven kezelni kell a rendszerint jelen lévő magas vérnyomást, dyslipidaemiát is (sőt kezelni kell a gyorsult vérérvadást!). Mindez – bár a szerző ezúttal nem nevesíti – a metabolikus szindróma koncepcióját mutatja. A Magyar Diabetes Társaság Metabolikus Munkacsoportja a Hetilap hasábjain hasonló ajánlásokat tett közzé nemrég. Számos rendezvényen igyekeztünk a kollégák széles köre előtt ismertetni a „holisztikus” betegvezetés és kezelés elveit és gyakorlatát. A cikk alapos áttanulmányozása után referens – ismételt – arra a következtetésre jutott, hogy nem kell szégyenkezniünk, hazai cukorbeteg-ellátásunk már évek óta azon elveket igyekszik követni a gyakorlatban, amiket Nathan dr. javasol. A kezelésnél talán még fontosabb lenne a hatásos megelőzés, ezzel a cikk kevéssé foglalkozik. Legújabb adatok alapján a leghatásosabb az életmód radikális megváltoztatása és a redukált energiataralmú étrend tartós alkalmazása. Ez lenne egyúttal a legolcsóbb is, de sajnos éppen ezt a legnehezebb elérni. A hatásos nem gyógyszeres intervenció elterjesztése persze nem csak orvosi, hanem sokkal inkább társadalmi feladat.]

Halmos Tamás dr.

Diagnosztika kérdései

Akut cor pulmonale formájában megnyilvánuló lymphangiosis és haemangiomasos carcinomatosus. Kleine, G., Feinauer, B., (Med. Klinik, Enzkreis-Kliniken Mühlacker, Németország): Dtsch. Med. Wschr. 2002. 127, 2258-2260.

Mivel a gyomorcarcinoma csak késői stádiumában vált ki klinikai tüneteket, diagnózisára is gyakran csak előrehaladott stádiumban kerül sor. A közlemény szerzői a betegség szokatlan első manifesztálódását ismertetik, akut cor pulmonale formájában megnyilvánuló haemangiomasos és lymphangiomatosos carcinomatosus képeben.

A 33 éves férfit felső légúti infekció és fokozódó dyspnoe miatt vették fel. Először doxycyclinnel kezelték,

majd clarythromycinre tértek át. A rtg-felvétel bal oldali alsó lebeny pneumoniát mutatott. Súlyos beteg benyomását keltette, köpete véres volt. Nem specifikus gyomorpanaszok miatt már 8 hónappal korábban gasztroszkópia történt, ami nem talált kóros elváltozást. A beteg lesóványodott, subfebrilis, terheléskor dyspnoe, szív működése szapora volt, a hallgatódzasi lelet nem volt pneumoniára jellemző. Nasalis oxigénlelegeztetés alatt a pO_2 111,3 Hgmm, pCO_2 29,2 Hgmm, standard bikarbonát 19,5 mmol/l oxigénszaturáció 98,4%, pH 7,44. Vérképe enyhe leukocytosistól eltekintve normális. LDH 935, GOT 38, GPT 48, γ -GT 77 E, szérumbilirubin 2,4 mg/dl.

Ezenkívül nagyvérköri pangást észleltek és nyirokcsomókat az epigastriumban. Thrombosisra utaló elváltozás nem látszott. Az antibiotikus kezelést folytatták, és heparinnal egészítették ki, profilaktikus dózisban (2×7500 E Calciparin).

A terápia második napján tüdőemboliára utaló klinikai tünetek jelentkeztek, hypoxiával. Echokardiográfia alkalmával a jobb kamra tágulatát lehetett megfigyelni az a. pulmonalis nyomásának egyidejű emelkedésével. Ugyanakkor több diszkrét megnagyobbodott mediastinalis és hilaris nyirokcsomó látszott, az oedemás megnagyobbodott májban pedig egy hipodenz kerek árnyék a 7-es segmentumban, a gyomorfal pedig vastagabbnak imponált.

Recidiváló kisebb pulmonalis emboliák miatt a heparinterápiát folytatták, aminek hatására később állapota stabilizálódott. Néhány nap elteltével viszont állapota hirtelen rosszabbodott, ezért fibrinolízisre volt szükség reanimációval együtt. Ennek ellenére cardiogen shock tünetei között meghalt.

A gyomorcarcinoma tulajdonképpen csak boncolásnál derült ki az antumban és a gyomor elülső és hátsó falán linitis plastica formájában regionális, paraaorticus nyirokcsomó-metastasisokkal és a ductus cysticus mentén több májtájtéttel; ezenkívül kifejezett lymphangiosis és haemangiomasos carcinomatosus a tüdőben, illetve a kis és közepes kaliberű tüdőartériákban. A halál oka viszont akut jobbszívfélt-elégtelenség volt krónikus cor pulmonaléval.

Amíg a klinikai tünetek nem progrediáltak, addig a beteg gyakorlatilag tünetmentes volt. Hasonló elváltozásokat egyéb tumorokban is leírtak (gyomor, petefészek, cc. hepatocellularis, emlő, pancreas, prostata és tüdő).

Az esetnek az a tanulsága, hogy modern diagnosztikus eljárásokkal

sem lehet a betegséget mindig felismerni, mivel tüdőembolisatio formájában zajlik, és a gasztroszkópia sem volt jellegzetes (Ref.: *Biopszia éppen ezért nem történt*).

Bán András dr.

Fibrosus dysplasia – Paget-kór: a differenciáldiagnosztika lehetőségei. Wagner, Ph. és mtsai (Abt. Innere Medizin I, Sektion Osteologie, Ruprecht-Karls Universität Heidelberg, Inst. für Pathologie, Justus-Liebig-Universität Gießen, Németország): Dtsch. Med. Wschr., 2002, 127, 2264-2268.

A fibrosus dysplasia ritkán előforduló csonttumorszerű laesio az osteoblastok differenciálódásának zavarával (a tumoros csontelváltozások mintegy 2%-a). A hyperostosisoknak és osteolysiseknek izületi és koponyadeformitás a következménye, ami miatt növekedés, idegkompresszió és mozgáskorlátozottság jött létre. Differenciáldiagnosztikai szempontból Paget-kór juvenilis formája jön szóba, mivel radiológiai módszerrel sem lehet a fibrosus dysplasiától elkülöníteni. Az alkalikus foszfatáz a szérumban mindkét körképben emelkedett, fiatalokban mindenképpen ki kell zárni a csonttumort, pl. chondrosarcomát.

A fibrosus dysplasia alapvető defektusa postzygota mutáció a 20ql3.2 génlokuszon, ami a stimuláló G-protein α -alegységét kódolja (GNAS). Másik klinikai megnyilvánulása a McKune-Albright-szindróma, fibrosus dysplasiával, café-au-lait foltokkal és endokrin zavarokkal (pubertas praecox).

A publikáció 27 éves nőbeteg esetét ismerteti, akinek panaszai három éves kora óta ismerték. Az első elváltozásokat az os occipitalén és több bordán észlelték, de röntgenvizsgálatra csak hat éves korában került sor, majd 7 évvel később hyperkyphosist diagnosztizáltak a háti gerincoszlopon. 21 éves volt, amikor a bordaelváltozásokat részben tumorosnak, részben hyperostosis-osteolyticus folyamat következményének tartották. Laboratóriumi vizsgálati eredményei közül az alkalikus foszfatáz 7 év óta emelkedett, viszont biszfoszfonát hatására normalizálódott, de a kezelés befejezése után visszatért az eredeti szintre. Az utóbbi négy évben Pamidronat (biszfoszfonát) kezelést alkalmaztak, 600 mg dózisban.

Mindeddig nem sikerült a fibrosus dysplasiát a Paget-kórtól egyértelműen elkülöníteni, a hosszú lefolyás viszont csonttumor ellen szólt.

A beteg fizikális statusa a jellegzetes csontelváltozásokon kívül lényegében negatív, a mérsékelt exophthalmustól eltekintve. A laboratóriumi vizsgálatok szerint az osteoblastok aktivitása fokozott, mérsékeltelen emelkedett volt a csontspecifikus alkalikus foszfatázon kívül az osteocalcinszint. Hypophosphataemia későbbi lefolyás alkalmával nem volt kimutatható. A jellegzetes csontelváltozások a mellékelt röntgenfelvételeken jól felismerhetők, tulajdonképpen megfeleltek mindkét körképnek. Csontszcintigráfia (500 MBq ^{99m}Tc-MDP) alapján éppen a multilokuláris folyamat miatt inkább fibrosus dysplasiáról lehetett szó.

A biopszia az os occipitaléból különbséget fedezett fel a normális diploeval szemben, mivel a spongiosában osteocyttagadag elváltozás volt polarizált fényben kimutatható. A kollagénrostok fonalszerű elrendezése leginkább fibrosus dysplasiára jellemző, mégpedig intranuclearis zárványok nélkül, ami Paget-kórban fordul elő.

A közleménynek tulajdonképpen az a konklúziója, hogy a kétféle elváltozást biztosan csak biopsziás minta szövettani vizsgálatával lehet egymástól elkülöníteni. Biszfoszfonát-terápiát folytatva a beteg 18 hónapja panaszmentes.

Bán András dr.

A kóros mellkasi röntgenlelet szerepe a légzőszervi tünet nélküli HIV-1-fertőzött betegek esetében. Gold, J. A. és mtsai (különnyomat kérés: Harkin, J. J., Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, NY University School of Medicine, Bellevue Chest Service, 550 First Ave, New York, NY 10016, USA): Chest, 2002. 121, 1472-1477.

AIDS-ben igen gyakoriak a légzőszervi megbetegedések (felső légúti fertőzés, akut bronchitis, bakteriális és Pneumocystis carinii pneumonia – PCP), melyek a tünetek alapján és röntgenvizsgálattal általában korán felfedezhetők. Ugyanakkor olyan légzőszervi tünet nélküli pulmonalis megbetegedések is vannak, amelyek kizárólag röntgenvizsgálattal kóris-mézhetők. Ez utóbbiak felismerése gyakran késik, és nem ritka, hogy a diagnózis csak a halál után állítható fel. Jelenleg azonban nincs olyan ajánlás, amely a tünetmentes HIV-fertőzöttek rutin mellkas-röntgenvizsgálatát (CXR) javasolná, és az irodalmi adatok sem egységesek e tekintetben. A kérdés tanulmányozására a szerzők retrospektív módon megvizs-

gálták egy olyan kórház beteganyagát, ahol minden HIV-fertőzöttről készült CXR.

Összesen 42 értékelhető dokumentációt vizsgáltak, akik háromnegyedében a CD4 lymphocytaszám < 100/mikroliter és 5%-uk kapott PCP profilaxist. A CXR-n nodularis elváltozást találtak 22, adenopathiát 7, infiltratumot 5 és üreges elváltozást 4 betegnél. A diagnózis az esetek 52%-ában fertőző betegség (tbc, atípusos mycobacteriosis) volt. Lymphoproliferatív körképet 3, daganatos elváltozást 8, egyéb betegséget 3 esetben találtak, 6 betegnél a röntgenelváltozás okát nem lehetett megállapítani. A vizsgálat csaknem kétharmadában a kórismét csak invazív vizsgálómódszer volna képes felállítani.

Mivel a légzőszervi szempontból tünetmentes, kóros mellkasi röntgenleletű betegek között magas a gyógyítható fertőző betegségek – elsősorban a tbc- aránya, azt javasolják, hogy minden ilyen beteget a kórházi felvétel után *azonnal izolálni kell*, és el kell végezni a köpet saválló festését. Ha az eredmény negatív, a diagnózis megállapításához invazív eszközöket kell igénybe venni, hogy mielőbb elkezdhessen az adekvát kezelés.

Károlyi Alice dr.

A dohányzás ártalmai

Életünk a dohányzási epidémia korában. Thomas, M. (Med. Klinik u. Poliklinik A. Universitätsklinik, Albert Schweitzer str. 33. 48129 Münster, Németország): Pneumologie, 2002. 56, 477.

A WHO Nemzetközi Rákkutatási Ügynökség (IARC) tervezett következő monográfiájában átfogóan világossá fogja tenni a dohányzás által okozott károk széles skáláját. 12 országból 29 szakember „a dohányfüst és a rákbetegség” kontextusában publikált 3000 tanulmányt értékelt több mint 1 milliárd dohányos adatait véve elemzés alá. Az IARC honlapján még a monográfia kiadása előtt nyilvánosságra hozza az első elretentő eredményeket és beszámol a dohányepidémia következményeiről.

Az összes dohányos fele a dohányzás által kiváltott valamilyen betegségben hal meg. A rákbetegség mellett szélütés, cardiovascularis megbetegedések és COPD jönnek számításba. E halálesetek fele középkorúak, 35 és 69 életév közöttiek körében fordul elő. Ők általában a nem dohány-

zók várható élettartamával összevetve 20–25 életévet veszítenek. Az elemzés nyilvánvalóan kimutatja, hogy a dohányfüst több rákbetegséget okoz, mint ahogy azt eddig feltételezték. A hörgőrák és a fej-nyak tumor mellett a dohányfüst rizikófaktora a gyomor-, a máj-, a cervix-, a vese- és a vesemedence- és a húgyhólyag-carcinómának. Ebből következik, hogy a dohányosok között 5–6-szor magasabb a vesemedence- és a húgyhólyag-carcinoma rizikója. További carcinogének kombinációjával a fent említett betegségeknek a rizikó hatványozódik.

Világszerte évente 3 millió ember hal meg a dohányzás következményében. A legtöbb országban azonban a dohányepidémia legsúlyosabb következményei még nem léptek fel. Ez a megállapítás főleg a fejlődő országok lakosságára és az ipari országok asszonyaira vonatkozatható. A dohányzás által okozott halálesetek száma, ha a ma élő fiatal dohányosok elérik a középvagy a magasabb életkort, évente 10 millióra fog növekedni.

A 6 WHO-régió közül Európában a legnagyobb az egy személyre jutó cigarettafogyasztás. 1994-ben az Európai Unióban a férfiak 49%-a, a nők 28%-a volt dohányos. A 25–39 éves korcsoportban a férfiak 55%-a, a nők 40%-a vált rendszeres dohányossal. Az Európai Unió nagyon messze van a WHO által kitűzött céltől, mely szerint a lakosság 80%-a legyen nem dohányzó.

Az IARC monográfia előzetes információja két aspektust emel ki:

– A dohányzó fiatalok száma világválszintűen állandóan emelkedik. Ennek a szomorú „karriernek” a kezdete gyakran már 15 éves kor elételhető.

– Kétséget kizáróan és egyértelmű bizonyítékokkal alátámasztva kiderül a monográfiából, hogy a passzív dohányzás carcinogen tényező. Az érintettek pl. 20%-kal magasabb hörgőrákrizikóval számolhatnak. Bár a dohányzás élvezetének egészségkárosító hatása egyértelmű, az IARC monográfia erre bizonyítékot is szolgáltat. Bizonyítja azt is, hogy az egyén számára a dohányzásról való leszokás nehéznek tűnik. Az egyén számára túlságosan fontos a dohányzás kedvező hatásainak szubjektív megélése, mint a stressz feloldása, a „társadalmi elfogadottság” és a „súlycsökkentés”. A tüdőgyógyászokat azonban ez ne bátorítaná el. Éppúgy, ahogy a XIX. századi testideált formáló kötelező fűzőkényszert feladták, ugyanúgy a carcinogén levegő belégzése, amelyet a dohányzás vált ki, idővel történelem lesz. Egyrészt egyént megcélzó

intézkedésekkel, másrészt társadalompolitikával kell a szükséges változásokat elérni. A tüdőgyógyászoknak a politikusokat célzott dohányzás elleni politikára kell biztatni és bátorítani.

[Ref.: Szomorú, hogy Magyarország dohányjüvedék adóemelés-mentességet kért és kapott az Európai Uniótól. Ez lehetővé teszi, hogy hazánkban a dohánytermékeket az elkövetkező években viszonylag alacsony áron forgalmazzák az értekesítők.]

Prugberger Emil dr.

Gyermekeket veszélyeztető dohányreklám. Costabel, U. (Ruhrlandklinik, Tüschener Weg 40. 45239. Essen, Németország): Pneumologie, 2002, 56, 229.

A cigaretta szívása potenciálisan halált okozó, időzített bomba. Az Európai Unióban évente 500 000 haláleset hozható összefüggésbe a dohányzással. A passzív dohányosok között is szedi áldozatait. Férfiaknál a bronchuscarcinomák 90%-át a cigaretta okozza. Azok a dohányosok, akik nem rákban halnak meg, krónikus bronchitis, tüdőemphysema és cardiovascularis megbetegedések áldozatai lesznek.

A cigaretta függővé tesz. A dohányosok közül nagyon kevések sikerül hosszán tartóan leszokni a cigarettáról, még az aktuális leszoktatási módszerek segítségével sem. A cigaretta elleni harcot az USA-ban következetesebben és sikeresebben folytatják, mint az Európai Unió államaiban. Az Egyesült Államokon belüli korlátozások következtében a cigarettagyártók egyre inkább más piacokra szorultak. Más célcsoportokat keresnek, mindenekelőtt gyermekeket és asszonyokat. A 12 és 17 év közötti cigarettázó gyermekek száma az 1990. évi 28%-ról 28%-ra emelkedett. A legtöbb fiatal a dohányzást 11 és 13 év közötti életkorban kezdi el.

A szerző anélkül, hogy a cigaretta marketingstratégiájára részletesen kitérne, felhívja a figyelmet, hogy bizonyos motívumok, hangulati tényezők segítségével, pl. kampánnyal, hogy „óvják” a fiatalokat a dohányzás veszélyeitől, ráirányítják a figyelmet a cigarettára. Ezek a módszerek egyértelműen a gyerekeket célozzák meg, és már a cinizmus határát súrolják.

Prugberger Emil dr.

Gyermekekre irányuló dohányreklám Németországban. Pompe, K. (St. Vincentius Klin. Abteil. IV.

Pneumologie Südenstr. 32. – 76135. Karlsruhe, Németország): Pneumologie, 2002, 56, 247-254.

Bizonyos, elsősorban német és ausztriai tiltakozások hatására az Európai Bíróság ítéletét, a 2001. július 31-ére tervezett dohányreklám-korlátozást még mindig nem léptették életbe. Annak ellenére, hogy a rádióban és a televízióban tilos a dohányreklámozás, a cigarettapiair reklámtevékenysége 1987-től folyamatosan emelkedett, főleg gyermekekre és asszonyokra koncentrálna. Ez az első alkalom, hogy egy közlemény részleteiben bemutassa a Németországban alkalmazott leggyakoribb stratégiákat, amelyekkel gyermekeket és fiatalokat a dohányzásra lehet ösztökélni. Világossá válik, hogy a reklámkampány nemcsak a nyomtatott médiára és a plakátokra korlátozódik, hanem az internetet is bevonják.

A cigarettamárkára való közvetlen rászokást zene, videók, mozifilmek, utazások, attraktív textíliák vásárlása, valamint egyes sport- és egyéb (zene) rendezvények szponzorálása révén is elősegítik. A legtöbb fiatal 11 és 13 év közötti életkorban kezdi el a dohányzást, 85%-uk 18 éves koráig kiválasztja a számára megfelelő márkát. A szerző példák felsorolásán keresztül értékeli a reklámüzenetek formáját és ajánlását. Pszichikailag ügyesen ébresztik fel a fiatalok érdeklődését, és ezzel elősegítik a dohányzásra való rászokást.

A dohányipar képviselői tagadják, hogy a reklámozók a gyermekeket célozzák meg hirdeteikkel. „Van emberek, akik soha nem láttak cigarettareklámot, mégis dohányoznak” – szól az ellenvélemény. Nagy a veszélye annak, hogy a kampány és ellenkampány közötti ellentmondás elmosódik. A gyermekek és fiatalok számára történő egyértelmű felvilágosítás elkerülhetetlen.

Fiatalok állítását – hogy ők saját önálló, elhatározásukból szoktak rá a dohányzásra – részletesen elemezve kiderül, 80%-uknál valójában reklámképek indították el a dohányzási folyamatot. Olyan képek, amelyek a dohányzási szokásokat bájos, csinos modellel és egészséges életstílussal hozzák kapcsolatba. Ez reklámfogás, egyszerűen becsapás. A cigaretta fokozza a fiatal önbecsülését. A cigaretta kipróbálása és a rászokás rizikója nagyon magas. Nikotin elvonási tünetek 13 éveseknél már néhány cigaretta elszívása után is fellépnek. A 21 éves dohányosok 90%-a már nikotinfüggő.

A korai nikotinfüggőség fokozott figyelmet érdemel a fiatal felnőttek gondozását és kezelését illetően. Spe-

ciális megelőző és leszoktatási programokra van szükség. Az USA-ban több mint 3 millió gyermek kb. 950 millió csomag cigarettát szív el évente, és ehhez naponta hozzávetőleg 3000 új csatlakozik.

Németországban 830 000 cigarettatautomata működik, minden 100 lakosra és minden 30 dohányosra jut egy automata. Ezzel szemben a cigarettaelles nevelés az iskolai oktatás szervezésévé vált. Különböző felvilágosító előadások hozzájárultak a cigaretta hosszú távú káros hatásainak megismeréséhez. Hatékonyá vált a felvilágosítás. A Német Tüdőalapítvány különböző filmsorozatokon keresztül sikeres az óvodai és iskolai rendezvényeken. Ezekben a hős mindenféle cigarettakészítmény nélkül válik boldoggá.

[Ref.: A cikk megjelenése után, 2000 decemberében a tervezett dohányreklámtiltalmat két ellenszavazat (Németország és Nagy-Britannia) mellett az Európai Unió elfogadta. Fel kell készülni a dohánygyártók és -forgalmazók újabb praktikáira, amely elvesztett piacaik pótlását, további térfoglalásukat és előretörésüket szolgálja.]

Prugberger Emil dr.

Endokrinológia

Az agy nagyságának változása hyper- vagy hypothyreosisos betegek kezelése során. Oatridge, A. és mtsai (Bydder G. M. = Robert Steiner Magnetic Resonance Unit., Imaging Sciences Department, Faculty of Med., London, Imperial College, Hammersmith Hospital Campus, London, W12 OHS, Anglia): Am. J. Neuroradiol., 2002, 23, 1539-1544.

A pajzsmirigy fokozott működésére jellemző a nyugtalanság, a hiperaktivitás, ami az eredményes kezelés hatására csökkenni szokott. Ugyanígy a fáradtságérzés, letargia, mentális meglassúbbodás és depresszió a hypothyreosis legjellemzőbb tünetcsoportját képezi, megfelelő kezelés után ezek is javulni szoktak.

A londoni szerzők azt vizsgálták speciális MRI módszer segítségével, hogy az agy, ezen belül az agykamrák milyen változást mutatnak hyper-, illetve hypothyreosisos betegeket kezelés előtt és után. 11, zömmel (8) hyperthyreosisos beteget választottak ki ellenőrzésre.

Induláskor meghatározták a betegekben a szérumban T₄-, T₃- és TSH-szintjét, majd ugyanezeket megismélték a remisszióba jutás alkalmával

is. A kapott értékek és az agy, valamint a kamra nagyság (mm^3 -ben kifejezve) között az alábbi összefüggéseket találták.

Hyperthyreosisis egyénekben az agy nagysága $6329\text{--}31,183 \text{ mm}^3$ -rel csökkent, a hypothyreosisos 3 betegben viszont $2599\text{--}48825 \text{ mm}^3$ -rel növekedett a kezelés eredményeként. Ezen értékekkel szemben a kamranagyság a hyperthyreosisok körében $325\text{--}6279 \text{ mm}^3$ -rel növekedett, míg a hypothyreosisosok körében $760\text{--}2376 \text{ mm}^3$ -rel csökkent. A T_4 szintjének változása és az agy, illetve a kamrák nagyságának módosulása között erősen szignifikáns volt az összefüggés. A T_3 szintjének és a kamra nagyságának csökkenése között ugyancsak szignifikáns összefüggés volt bizonyítható. A harmadik vizsgált paraméter, a TSH eredeti szintjének csökkenése és az agy nagyságának növekedése között, valamint a szint növekedése és a kamra nagyságának növekedése között ugyancsak erős szignifikáns összefüggés volt kimutatható.

Ezeket az objektív változásokat tekintve biztos magyarázatot a szerzők nem tudnak adni, valószínűleg komplex lehet az összefüggés, amelyben az ozmotikus szabályozás, a nátrium- és vízegyensúly, továbbá az agyi hemodinamika változásai játszhatnak szerepet.

Iványi János dr.

Ghrelinszekréció gátlása somatostatinnal vagy cortistatinnal emberben. Broglio, F. és mtsai (Ghigo E. = Div. di Endocrinol., Univ. di Torino. Corso Dogliotti 14, 10126 Torino. Olaszország): J. Clin. Endocrinol. Metab., 2002. 87, 4829-4832.

A torinói olasz munkacsoport az utóbbi években igen részletesen foglalkozott a ghrelinnel, ezzel az új, gyomorból kimutatott hormonnal, melynek hatásmechanizmusa még napjainkban sem teljesen tisztázott. Az kiderült, hogy a ghrelin stimulálja a laktotrop és corticotrop szekréciót, részt vesz az energiaháztartásban – orexans aktivitás –, ellenőrzi a gyomor motilitását és a savelválasztást, a pancreas külső és belső funkciójára és így a cukorháztartásra is hatást gyakorol, van ezeken kívül cardiovascularis hatása, a daganatos sejtvonalon antiproliferatív effektusa.

A vizsgálatok számos pozitív eredményt hoztak eddig is, így pl. bebizonyosodott, hogy a keringő ghrelin szintjét éhezés fokozza, a táplálékfelvételt csökkenti. E közlemény szerzői és japán kutatók igazolták azt is, hogy

a keringő ghrelinszint anorexiában és cachexiában növekszik, obesitásban viszont csökken. A hormon központi és perifériás szerepét az eddigi vizsgálatok még nem teljesen tisztázták.

A torinóiak 6 egészséges önkéntes jelentkezővel végeztek vizsgálatokat a ghrelin hatásmechanizmusának további tisztázására. A résztvevők átlagos életkora 28,7 év, testtömegindexük $23,4 \text{ kg/m}^2$ volt.

A vizsgálatokat somatostatinnal, illetve ennek egyik analógjával, a cortistatinnal végezték 3 napon keresztül infúzióban. Kontrollként sóinfúzió szerepelt, mindkét serből 2 µg/kg -ot adtak intravénásán 120 percen keresztül. A kiindulástól számítva 15 percenként történt vérvétel. A vizsgálatok során különböző immunassay-k segítségével határozták meg a ghrelin, a növekedési hormon (GH), az inzulin, glucagon, és a glukózsztent. A mért hormonok válaszát a 150. percben kapott görbe alatti delta-régiókból számították ki.

Az eredmények azt bizonyították, hogy a placeboként alkalmazott sóinfúzió nem befolyásolta az említett hormonszinteket. Érdekesen alakult viszont a többi hormonszekréciós érték. A somatostatin és cortistatin szignifikánsan gátolta a növekedési hormon szekrécióját, az infúzió befejeztével a növekedési hormon szint visszaállt a kiindulási értékre. Hasonló eredményt értek el az inzulinszekréció gátlását tekintve is, az infúzió befejeztével az inzulinszint visszatért, sőt meghaladta a kiindulási értéket. A glucagon szintjére a somatostatin és cortistatin infúzió ugyancsak gátlóan hatott, az infúziók befejeztével a kiindulási értéknél alacsonyabb szinten maradt. A plazmaglukóz szintjében sem a somatostatin, sem cortistatin infúzió nem hozott változást. Ami a keringő ghrelin szintjét illeti, ugyancsak szignifikáns gátlást figyeltek meg, a csökkenés már a 15. percben észlelhető volt, a legalacsonyabb értékét a 105–120. percben érte el (kb. 55%-os csökkenés). Amint az infúziót befejezték, további 30 percen át a ghrelin szintje szignifikánsan alacsonyabb értéken maradt, mint amit a kiinduláskor mértek. A somatostatin és a cortistatin adása során mellékhatást nem észleltek.

A szerzők elsőként bizonyították emberben, hogy a somatostatin és a cortistatin igen erős gátló hatást jelent a ghrelinszekrécióra, ami még ezen szerek alkalmazása után is megmaradt. A vizsgálatok eredményének gyakorlati vonatkozása is feltételezhető, nevezetesen a gyomor és a tápcsatorna carcinoid tumorainak fokozott ghrelin elválasztását, és ezzel a

tumor növekedését somatostatinnal és analógjával valószínűleg eredményesen lehet csökkenteni.

Iványi János dr.

Fejlődési rendellenességek

A magzati megacalycosis praenatalis szonográfiás diagnózisa. Hill, L. M. és mtsai (Division of Ultrasound, 300 Kalket., Pittsburgh, PA 15213, USA): J. Ultrasound Med., 2002, 21, 1179-1181.

A 18 éves, először terhes asszony fiúmagzatának hasában $4,6 \text{ cm}$ méretű cystát találtak a 22,5. héten. A 25. héten a cysta átmérője $8,1 \text{ cm}$ -re nőtt. A korábbi vizsgálatkor normális magzatvíz térfogat index $35,2 \text{ cm}$ lett. Cavum septum pellucidum nem találtak, a 3. agykamra megnagyobbodott és felfelé eltolódott, ami corpus callosum agenesisre utalt. A cystát kétszer megpungálták, mert újra telődött. A terhesség 31. hetében fájások indultak, amelyeket tocolysissal nem sikerült leállítani, és megszületett az 1860 g-os fiú, aki a pozitív nyomásos ventiláció ellenére meghalt tüdőhypoplasiában. A jobb vesében megacalycosist találtak. A boncolás a corpus callosum agenesist igazolta.

A megnagyobbodott vesekelyhekben lévő pangásos vizelet fertőzéshez, kőképződéshez vezethet. Az egy- vagy kétoldali veseanomáliák polyhydramnióval társulhatnak.

Jakobovits Antal dr.

Fül-orr-gégészet

Otitis media. Hendley, J. O. (Division of Pediatric Infectious diseases, University of Virginia Health System, Charlottesville, VA 22908, vagy joh@virginia.edu, USA): NEJM, 2002, 347, 1169-1174.

A közlemény a Virginiai Egyetem Gyermekkori Fertőző Betegségek részlegéről jelent meg, és az akut otitis media problémájával foglalkozik.

A szerzők 17 hónapos gyermek esetét ismertetik, akikben kétnapos megfázásos tünetek melletti orrfolyást, köhögést, $38,8^\circ\text{C}$ -os lázat észleltek. Az ötödik napon éjjel sokszor felsírt és nyűgös lett. Másnapra lázta-

lan lett. Statusa: a bal dobhártya enyhén vérbő, de mögötte folyadék látható. A jobb dobhártya elődomborodó, mögötte a fehér folyadék áttűnik, az umbo nem látható. Egyebekben fizikális statusa negatív volt.

A cikk alapkérdése: hogyan kell kezelni a gyermeket?

Az otitis media, a középfül gyulladása az USA-ban több mint 5 millió esetben fordul elő évente, a gyermekkori antibiotikus kezeléseknél ez a leggyakoribb oka. A diagnózist általában annak ellenére antibiotikus kezelés követi, hogy nincs teljesen nyilvánvaló bizonyíték annak hasznosságát illetően.

Az otitis media általában vírusinfekciót követően alakul ki, a fülkürt működési zavarát követően. A fülkürt működészavara miatt a mucociliaris funkció károsodik, és a dobüregben a baktériumok elszaporodnak. A paracetent követően 20–35%-ban *Streptococcus pneumoniae*, 20–30%-ban *Hemophilus influenzae*, 20%-ban *Moraxella catarrhalis* tenyésztett ki, a többi esetben vírusos eredet volt igazolható.

Diagnosztika. A baktériumok okozta akut otitis media két alapvető jele a gyulladás és a folyadék a dobüregben. A fájdalmas, behúzódtott dobhártya oka a negatív dobüregi nyomás, és nem a bakteriális fertőzés. Jellemző az elődomborodó dobhártya mögötte a folyadékkal, vagy a perforált dobhártya, melyen át purulens váladék ürül. Az akut otitis mediának nevezett állapot elődomborodó dobhártya nélkül még sokkal gyakoribb. Vérbő dobhártya, fülfájdalom, láz és megfázásos tünetek jellemzők, de a vérbő dobhártya dobüregi folyadék nélkül még nem akut otitis media. A betegséget el kell különíteni a dobüregi folyadékgyülemről, mely esetben a középfülben folyadék van, de nem jár általános betegség tüneteivel. [Ref.: Magyarországi fül-orr-gégészek által használt nomenklatúra szerint előbbi az akut gemyes otitis media, az utóbbi a serosus otitis media.]

Antibiotikus kezelés. Mivel az akut otitis media vírusos, bakteriális és kevert fertőzés is lehet, az antibiotikus kezelés kérdése alapvető jelentőségű. Randomizált vizsgálatok szerint a betegség 81%-ban egy héten belül meggyógyult antibiotikus kezelés nélkül, 94%-ban gyógyul meg egy hét alatt, ha a gyermek kap antibiotikumot. Az amoxicillin ugyanolyan hatásos, mint a többi antibiotikum, pedig a baktériumok rezisztenciája egyre gyakoribb. Jó eredményeket értek el ceftriaxon és azithromycin adásával is. Az antibiotikus kezelés csökkenti az elhúzódó betegség való-

szerűségét. Kisgyermekkorban, kétéves kor alatt, a betegség lefolyása elhúzódóbb.

Rezisztens otitis media. A kezelésre nem reagáló otitis media eseteiben a láz, a fülfájás, és az elődomborodó, vérbő dobhártya 3, vagy több napos antibiotikus kezelés után is megmarad. A baktériumtenyésztés kapcsán kimutatott baktérium csak az esetek egy harmadában rezisztens az előírt antibiotikumra. Ha nincs adat az adott baktérium elleni antibiotikumhatékonyságról, úgy nagy dózisu amoxicillin-klavulánsav, cefuroxim vagy ceftriaxon ajánlott, paracetentis mellett.

Késleltetett antibiotikus kezelés. A gyermekeknek az a kis százaléka, akikben hasznos lesz az antibiotikus kezelés, még nem ismerhető fel a diagnózis felállításának idején. Egyik követhető stratégia, hogy a felesleges antibiotikus kezelés elkerülésére 48–72 órát várhatunk, hátha van spontán klinikai javulás. Ez a hollandiai gyakorlat, mely szerint a gyermekeket szorosan megfigyelik, főként a kétéves kornál fiatalabbakat, és a hétnapos antibiotikus kezelést csak akkor kezdik el, ha nincs klinikai javulás – kétéves kor alattiaknál egy-két napon belül, illetve kétéves kor felett 3 napon belül. Ebben a protokollban az akut otitisek 31%-ában adnak antibiotikumot (sokkal kisebb arány, mint az USA-ban), és lényegesen alacsonyabb az antibiotikum-rezisztencia.

Randomizált beteganyagban történt vizsgálatok szerint az azonnali antibiotikus kezelés csökkentette a panaszok időtartamát (beleértve az éjszakai és nappali sírást), bár egy nap után a panaszok mindenképpen csökkentek. A panaszok az esetek többségében 3 napon belül maguktól is megoldódtak, és a szülők nagy része elégedett volt a késleltetett antibiotikus kezeléssel.

Többen vetették fel a késleltetett antibiotikus kezelés ellenzői közül, hogy nagy lehet a mastoiditis veszélye. Ott, ahol azonnal antibiotikumot írnak a gyerekeknek, a mastoiditis 2/100 000 gyerek évente, ahol késleltetett antibiotikus kezelés történik, ott 4/100 000 gyerek/év.

Prevenió. Mivel a vírusos felső légúti infekciók hajlamosítanak otitis mediára, felmerült a lehetőség, hogy az influenza elleni védőoltás megelőzheti a visszatérő otitiseket. Randomizált vizsgálatok szerint csak abban az időszakban nyújt ez védelmet, amikor a vírusos betegség egy közösségben nagy számban fordul elő, az év többi részében nem. A bakteriális fertőzés elleni védőoltások nem túl ígéretesek. A Pneumococcus-fertőzés – ami ellen védőoltás lehetséges –

csak kis százalékban fordul elő, a többi bakteriális otitis ellen nincs oltási lehetőség.

Visszatérő akut otitis media. Visszatérő akut otitis mediáról akkor beszélünk, ha 3 vagy több akut otitis alakul ki 6 hónap alatt, vagy 4-nél több epizód 12 hónap alatt.

Az otitis visszatérésének esetleges megelőzése sulfizoxazol, sulfamethoxazol + trimethoprim, vagy amoxicillin adásával csak kis %-ban lehetséges, így figyelembe véve az antibiotikus kezelés számos hátrányát kevésbé ajánlott.

Tympanotomiás tubus (Grommet) behelyezése az otitis media típusától függ. A purulens akut otitis (elődomborodó dobhártya) gyakorisága csökken tubusbehelyezés után, de a nem elődomborodó dobhártyával járó (serosus) otitisek gyakoriságát nem csökkenti. A tonsillectomia és adenotomia csökkenti az otitis visszatérésének gyakoriságát. Az életkor előrehaladtával az otitis gyakorisága csökken.

Tisztázatlan kérdések. Tisztázatlan a diagnózis pillanatában, hogy melyik az a betegcsoport, akinek antibiotikus kezelésre lesz szüksége. Nincs bizonyíték arra, hogy mennyi ideig kell adni az antibiotikumot. 5 nap biztosan nem elég, 7–10 nap ajánlott. Kétéves kor alatti gyermekben elhúzódó kezelést ajánlanak. A megelőzésben az influenzavírus elleni oltás hatásos lehet, azonban a Pneumococcus elleni vakcináció kevésbé, mivel többnyire kevert fertőzések fordulnak elő.

Vezérfonal. Az amerikai gyermekgyógyászati akadémia öt alapon alapuló ajánlást foglalta össze:

1. Az otitis media diagnózisa csak akkor állítható fel, ha folyadék van a dobüregben.

2. Az akut otitis media felosztható akut purulens otitisre, mely esetben a dobhártya elődomborodik, és akut betegség tünete áll fenn, illetve serosus otitis mediára, amikor folyadék van a dobüregben.

3. A serosus otitis mediában, ellenében az akut purulens otitisszel, nem kell antibiotikum.

4. Az akut otitis kezelése után visszamaradó dobüregi folyadék nem igényel újabb antibiotikus kezelést.

5. Az antibiotikus megelőzésnek nagyon szigorú feltételei vannak.

Következtetések és ajánlások. Az akut otitis esetén a probléma csak részben oldható meg antibiotikus kezeléssel. A gyermekek 1/3-e antibiotikus kezelés nélkül is meggyógyul. Az első választás az amoxicillin, rezisztens esetben az amoxicillin-klavulánsav, cefuroxim, ceftriaxon.

Ha elődomborodó dobhártyával járó purulens otitis áll fenn, azonnal

antibiotikus kezelés szükséges. Ha nincs elődomborodó dobhártya, akkor késleltetett antibiotikus kezelés szükséges (fájdalomcsillapítás, megfigyelés mellett várunk 48–72 órát, és csak akkor adunk antibiotikumot, ha romlik a gyermek állapota).

[Ref.: Az antibiotikus kezelés mellett legalább annyira fontos a felső légúti infekció tüneteinek kezelése, a tubafunkció orrlégzés helyreállítása lohasztó orrcseppekkel, és dobüregi folyadékgyülem esetén a paracentesis, és a váladék leszívása, ismétlődő esetekben tubusbehelyezés.]

Szirmai Ágnes dr.

Költség és haszon

Az aktivált protein-C kezelés gazdaságossági szempontjai súlyos sepsisben. Manns, B. J., Lee, H., Dog, C. J., és mtsai (Foothills Medical Center, 1403 29th St. NW, Calgary A8 2T9, Kanada): NEJM, 2002, 347, 993-1000.

A súlyos sepsis gyakorisága 6–15% körüli, mortalitása a komplex kezelés ellenére nem csökken, 30–50%. A rekombináns humán aktivált protein-C (aPC) az első molekuláris biológiai alapokon nyugvó kezelési mód, mely jól körülhatárolt betegcsoportban a halálozást csökkenteni képes. A PROWESS tanulmány súlyos sepsisben a relatív mortalitási rizikó 19,4%-os, az abszolút mortalitási rizikó 6,1%-os csökkenését mutatta. A magas kezelési költség miatt (6800 USD/beteg) az FDA költséghatékonsági vizsgálatokat rendelt el, melyek egyike a kanadai munkacsoport (3 intenzív centrum) jelen elemzése.

Beteganyag: 787 súlyos sepsisben szenvedő beteg közül, random módon 40 beteget választottak ki, akik közül 39 felelt meg a (PROWESS tanulmány kritériumainak. Az aPC-t is magában foglaló kezelési költséget a megmentett életév vonatkozásában tartották érdemesnek elemezni, az analízist súlyossági fok és életkor szerint tovább bontották. Mivel az indirekt kezelési költség azonos intézetben belül azonos volt, az elemzést a direkt költségekre lehetett vonatkoztatni.

Eredmények: a megmentett életév szerinti költség az aPC csoportban átlagosan 27 936 USD volt. APACHE 25 pont felett (magas mortalitási rizikó) ez az összeg 24 484 USD, alacsonyabb pontszám esetén (alacsonyabb mortalitási rizikó) 35 632 USD volt. Magasabb életkorban az egy életévre eső költség nagyobb (28 100 USD 80 év

felett, 16 309 USD 40 év alatt), a várhatóan alacsonyabb még megélt életév okán.

A tanulmány alapján az aPC kezelés viszonylag gazdaságos a súlyos sepsisben szenvedő betegek azon csoportjában, amelyek APACHE pontszáma 25 feletti, és a beteg feltehetően túléli a sepsist.

Ökrös Ilona dr.

Tüdőrákszűrés CT-vel. Előzetes költséghatékonság analízis. Chirikos, T. N. és mtsai (Clark, R., H. Lee Moffit Cancer Center and Research Institute at the University of South Florida, 12902 Magnolia Dr. Tampa, FL 33612, USA): Chest, 2002, 121, 1507-1514.

A malignus betegségek között a tüdőrák a vezető halálok, amelynek mortalitása a javuló kezelési lehetőségek ellenére az elmúlt 40 évben nem változott. Az USA-ban az átlagos ötéves túlélés 13, a tízéves 7%. A túlélés egyértelműen a felfedezés idején észlelt stádiumtól függ. A korai és az előrehaladott állapotban felfedezett tüdőrák esetén a túlélés és halálozás közötti különbség azt mutatja, hogy ezek a mutatók megfelelő szűrési stratégiával előnyösen befolyásolhatók. Jelenleg azonban nincs a tüdőrák szűrésére vonatkozó általánosan elfogadott ajánlás. Általában a primer prevenció (dohányzás megelőzése, elhagyása) fontosságát hangsúlyozzák, de a szekunder megelőzéssel (volt és jelenlegi dohányosok szűrése) csak kevesen foglalkoznak. E munka célja az, hogy megvizsgálja a tüdőrák CT-vel történő szűrésének költséghatékonságát a költségeket viselő szemszögéből.

A szerzők nem bizonyított feltételezésekből (a tüdőrák CT-szűrése hatékony, a szűréssel felfedezettek között gyakoribb a korai stádiumban lévő beteg, akik stádiumspecifikus túlélése és mortalitása jobb) indultak ki, és az ezekből adódó ellentmondások miatt igen szigorú számítógépes elemzést végeztek. A tüdőrák CT-szűrésének költséghatékonságát a legelőnyösebb és a legelőnytelenebb értékek figyelembevételével elemezték. Feltételezésük az volt, hogy amennyiben ez az előzetes analízis pozitív eredményt ad, akkor a kérdést nagy betegszámú, kontrollált klinikai vizsgálatban fogják tanulmányozni.

Az előzetes költséghatékonsági vizsgálatot két, hipotetikus, követett kohortban vizsgálták. Az egyik kohortba tartozókat több mint 5 évig szűrték, a másikba soroltak a szokásos

ellátásban részesültek. A csoportok költségei a szűréssel és a stádiumspecifikus kezeléssel kapcsolatos ráfordítások szerint alakultak. A valószínűsített életkilátások a felfedezés idején regisztrált stádiummegoszlás szerint változtak. A költségek és az életkilátások arányából következtettek arra, hogy mi a szűrés valószínű gazdasági haszna. Az eredményeket a legrosszabb lehetőségre vetítve értékelték. E módon számolva, ha CT-szűréssel a tüdőrákok 50%-a lokalizált stádiumban felfedezhető, akkor 1 év túlélés költsége (szűrés, ellenőrzés, kezelés) 48 000 USA dollár. Ha kevesebb tüdőrákot fedeznek fel lokalizált stádiumban, akkor ez az összeg nő, illetve ha többet, akkor csökken.

Megállapítják, hogy amennyiben kiindulási feltételezésük – nevezetesen, hogy a tüdőrák CT-szűréssel felfedezhető – igaz, akkor ez a módszer abban az esetben költséghatékony, ha alkalmazásával a tüdőrákok több mint 50%-a lokalizált stádiumban felfedezhető.

Károlyi Alice dr.

Közegészségügy-járványügy

Adalék a nagyobb betegségek mortalitási egyenlőtlenségeihez. Wong, M. D. és mtsai (Univ. of California at Los Angeles, Div. of General Inter. Med. and Health Serv. Res., 911 Broxton Pl., Los Angeles, CA 90095-1736, USA): N. Engl. J. Med., 2002, 347, 1585-1592.

Az USA soketnikumú lakosságának mortalitása rendkívül különböző, csak abban van egyöntetűség, hogy az elmúlt (XX.) században a halálozás az előző évszázadhoz viszonyítva drámaian csökkent. Miután azonban az USA etnikumaiban a nagyobb betegségek okozta halálozásokban jelentős különbségek vannak, az egészségügyi hatóságok célul tűzték ki, hogy ezeket az egyenlőtlenségeket kiküszöböljék. Ehhez az elhatározáshoz szolgáltatnak adatokat a Los Angeles-i egyetem munkatársai a National Health Interview Survey 1986–1994 között végzett felméréseire támaszkodva.

Nagyjából eddig is ismeretes volt, hogy az etnikumok és a képzettség befolyásolta a nagyobb betegségek okozta halálozás kockázatát. A szerzők a stroke, a diabetes, a rákbetegség, a szívbetegségek, az AIDS és a tüdőbetegségek okozta halálozást vizsgálták a fenti időszak adatai alapján. Az említett tanulmány (NHIS), vala-

mint a nemzeti halálozási index (NDI) 1 009 451 személye közül végül 383 053 egyén adatait tudták feldolgozni. Elsősorban a fehér és fekete bőrű népesség anyagát dolgozták fel, amelyben a résztvevők képzettségi és faji vonatkozásait emelték ki.

Bebizonyosodott, hogy az összes vizsgákra vonatkoztatva a potenciális évi és személyre bontott veszteség szignifikánsan nagyobb a kevésbé iskolázottak között (12,8% vs. 3,5%). A cardiovascularis okok miatt elhalakra vonatkoztatva még kifejezettebb az egyenlőtlenség (a 75 év előtt meghaltak tekintetében elsősorban): 35,3%. E csoporton belül az ischaemiás szívbetegség a maga 11,7%-ával ugyancsak jelentős különbséget jelentett az iskolázottságot illetően. Az összes rákbetegség előfordulását tekintve a képzettségi különbség 26,5%-os, ezen belül a tüdőrák 7,7%-ot jelent ebben a csoportban. Az infekciók közül a tüdőgyulladás 5,1%-os különbséget mutat az alacsonyabb iskolázottságúak között, míg a HIV-fertőzéseket tekintve a képzettség különböző foka nem jelentett jelentősebb eltérést.

A feketék és fehérek potenciális évi vesztesége (életév/személy) 7%, illetve 5,2%, az egyes betegségek bontásában viszont a különbségek már szignifikánsak. Így pl. a hipertonia feketék között 15%-kal több évi veszteséget jelent, a HIV-fertőzések aránya ugyancsak a feketék között 11,2%, a diabetes mellitus 8,5%, sőt a traumák okozta elhalálozások között az emberölés is nagyobb, 8%-os gyakorisággal szerepel.

A feldolgozásban nem szerepelnek külön a dohányzás okozta ártalmak, de a közölt számadatok arányai egyértelműen utalnak arra, milyen betegségekben kell elsősorban törekedni arra, hogy a halálozásban tapasztalt jelenlegi egyenlőtlenségeket megszüntessék.

Iványi János dr.

Nefrológia

A hipertonia kezelése során fellépő vesefunkció-romlás. Palmer, B. F. (Dep. Med., Div. Nephrol. University Texas Southwestern Med. School. 5323 Harry Hines Blvd., Dallas TX 75390-8856, USA); N. Engl. J. Med., 2002, 347, 1256-1261.

Az ép veséjű, magas vérnyomásban szenvedő betegek kezelése rendszerint nem vezet vesefunkció-romláshoz. A veseelégtelenségben szenvedő

hypertoniásokban viszont a vérnyomás csökkentését gyakran kíséri a szérum kreatininszintjének emelkedése. Ez egyre gyakoribb, mivel ma már az antihypertensiv kezelés irányelvei szigorúbb vérnyomáskontrollt tartanak szükségesnek. A vesefunkció romlását látva, a legtöbb belgyógyász csökkenti az antihypertensiv szerek adagját abban a hitben, hogy az alacsonyabb vérnyomás károsítja a veseműködést. Ezt igazolni látszik az, hogy a szérumkreatinin-érték ez után visszatér a korábbi szintre. Ez a szemlélet azonban káros a veseműködés hosszú távú megőrzése szempontjából. Az enyhe, nem folytatódó kreatininszint-emelkedés ugyanis azt jelzi, hogy az intraglomerularis nyomást is sikerült a megfelelő értékre csökkenteni. Ha ilyenkor a vérnyomás megfelelő kezelését elmulasztjuk, éppen annak a betegnek ártunk, amelyik a legtöbbet nyerhetne belőle, a laboratóriumi eltérés ugyanis csak a hemodinamika megváltozását jelzi, és nem szerkezeti károsodás következménye.

Az ép vese vérkeringésének szabályozása lehetővé teszi, hogy a vese vérértárolása és a glomerulusfiltráció (GF) a vérnyomás 80–160 Hgmm közötti ingadozása mellett is változatlan maradjon. Ezt biztosítja az afferens arteriolák myogen reflexe és a tubuloglomerularis visszacsatolás. Az angiotenzin-II által mediált arteriola efferens konstriktió is a GF megőrzését segíti, ha csökken a vese perfúziós nyomása. Ha az intraglomerularis nyomás tartósan magas, előbb a kis erek dilatációs képessége csökken, amit szerkezeti változások – hialinos arteriosclerosis és myointimalis hyperplasia – követnek. Ennek kedvező hatása, hogy a glomerulusokban a nyomás csak magasabb szisztémás tenziók mellett emelkedik. A tovább fokozódó érelváltozások viszont a szisztémás vérnyomás egyre közvetlenebb átvedését eredményezik (az erek merev csövekké válnak), majd a praeglomerularis érszűkület ischaemiás károsodáshoz, tubularis atrophiahoz és interstitialis fibrosishoz vezet. Tehát az elégtelenül kezelt hipertonia a renalis autoreguláció károsítása miatt felgyorsítja a vesebetegség progresszióját.

A vérnyomás csökkentésére bekövetkező GF-csökkenés tehát csak azt jelzi, hogy a tensio az autoregulációs küszöb alá került. A betegek többségében a kezelés folytatása mellett javul a vesefunkció, mert az ér szerkezetében bekövetkezett változások is részben visszafelődnek. Veseelégtelenségben szenvedő betegekben *Apperloo* vizsgálta munkatársaival az

ACEI, ill. β -receptor-blokkoló kezelés indításakor észlelt GF-csökkenés hosszú távú – négyéves – hatását. A vesefunkció megőrzése a gyógyszer típusától függetlenül azoknál a betegeknél volt a legsikeresebb, akiknél a legnagyobb kezdeti csökkenést észlelték. Akcelerált malignus hypertoniában a kezelés okozta vesefunkció-csökkenés miatt a dialízis is szükségessé válhat, de ez sem kontraindikálja a vérnyomáscsökkentő kezelést, amely a nem pótolható szerek, a szív és agy megőrzését teszi lehetővé. A fokozatos vérnyomáscsökkentés mellett kisebb a hypoperfusio veszélye, a tartós kezelés pedig sokszor a dialízis elhagyását is lehetővé teszi.

A különböző antihypertensiv szerek tehát egyaránt emelhetik a vesebeteg kreatininszintjét. ACEI, ill. AT1B kezelés mellett ezt gyakrabban észleljük az efferens arteriola dilatatioja miatt, azonban ez teszi lehetővé a vesefunkciók jobb megőrzését is. Ha azonban a kezdeti kreatininszint-emelkedés több 30%-nál vagy folyamatos, akkor tanácsos kihagyni az ACEI-t és a funkcióromlás egyéb okait keresni. Így kétoldali vagy solitaer arteria renalis stenosis, néha polycystás vesebetegség esetén az efferens arteria fokozott tónusa szükséges a megfelelő intraglomerularis nyomás fenntartásához.

Ha a stenosis vagy cysták okozta kompresszió nem oldható, más antihypertensiv szert kell választani. Hasonló okok miatt észleljük súlyos vesefunkció-romlást volumendeplició, súlyos szívelégtelenség fennállása és ACEI terápia mellett, illetve kacsdiuretikummal, gyulladáscsökkentő-fájdalomcsillapító kezeléssel vagy immunszuppresszióval történő kombinálás során.

A gyógyszercsoport veszélyes mellékhatása a szérumkáliumszint emelkedése is, ami megfelelő ellenőrzéssel, diétával és gyógyszerkombinációval szintén kivédhető. Az AT1B hatásmechanizmusa az ACEI-hez hasonló (efferens ATII 1-receptor blokkolással és következményes afferens ATII 2-receptor stimulálással vasodilatatio mindkét oldalon). A diuretikumok közül a hypertoniában gyakran alkalmazott tiazidok adása nem szokott vesefunkció-romlást okozni. ACEI-vel kombinálva sem súlyosbodnak a szer mellékhatásai, nem úgy a fent említett kacsdiuretikumok esetén. A kalciumcsatorna-blokkolók az afferens arteriolát tágítják, ennél fogva ritkább a GF csökkenése. Bár ez kedvező, a gyógyszercsoport dihidropiridin tagjai hosszabb távon kevésbé renoprotektívek a vese autoregulációjának felfüggesztése miatt. A β -re-

ceptor-blokkolók nem befolyásolják a vese hemodinamikáját, GF-emelkedést csak akkor okoznak, ha a szisztémás vérnyomás az autoregulációs küszöb alá süllyed.

A szerző bátorítja olvasóit vesebeteg hipertóniájának kezelése során az ACEI alkalmazására.

Kovács Andrea dr.

Obesitológia

A kövérség előfordulása és trendjei az USA felnőttei körében 1999-2000-ben. Flegal K. M. és mtsai (National Center for Health Statistics, 6525 Belcrest Rd Room 900, Hyattville, MD 20782, USA); JAMA, 2002, 288, 1723-1727.

Az Egyesült Államokban végzett III. nemzeti egészségi és táplálkozási vizsgálat (NHANES III) adataiból kiviláglik, hogy a kövérség (30-as, vagy annál magasabb BMI-értékkel mérve) az 1960–1980 közötti viszonylag stabil időszak után kb. 8 százalékkal gyakoribb lett, és úgy tűnik, hogy az emelkedés folyamatos.

Megfigyelés szerint az előfordulás mértéke alacsonyabb, ha az egyének saját maguk által mért adatait vesszük tekintetbe, mint ha a hivatalos egészségügyi szakemberek méréseiből származókat. A különbség akár 50%-os is lehet. (Jelen esetben a bemondás alapján 19,8% volt a kövérség a felnőttek között, a mérés alapján 30,5%.)

A tanulmány célja ezért az volt, hogy az 1999–2000-es nemzeti felületes vizsgálat (NHANES) pontos méréseken alapuló adatai alapján kapjanak képet a helyzetről. A NHANES során a testsúlyt és testhosszat mobil vizsgáló központokban mérték meg standardizált módszerekkel és eszközökkel. Az elemzés 20 és 74 éves kor közötti 4115 férfi és nő adatait foglalja magában.

Az NHANES legfrissebb adatai továbbá emelkedést mutatnak mindkét nemben és minden korcsoportban a NHANES III-hoz képest. Az emelkedés már az NHANES II és III között is minden kor és nem szerinti csoportban statisztikailag szignifikáns volt. Most ugyanilyen statisztikailag szignifikáns emelkedés észlelhető az NHANES III és az NHANES között is, kivéve a 40–59 éves férfiak csoportját, akiknél a trend azonos, csak nem szignifikáns a mértéke. Az NHANES III 22,9%-ához képest az NHANES idején a korhoz illesztett kövérség

30,5%. A túlsúlyosság előfordulása 64,5%, szemben az előző 55,9%-kal. Az extrém kövérség is szignifikánsan megszorodott 2,9%-ról 4,7%-ra. Emelkedést regisztrálhattak mindkét nemben minden korcsoportban, a nem hispán fehérekben és feketékben, valamint a mexikói amerikaiakban. Férfiaknál a faji/etnikai csoportok nem különböztek szignifikánsan a túlsúlyosság és kövérség előfordulása tekintetében, míg nőknél a kövérség és túlsúlyosság a nem hispán feketékben volt a legtöbb. A 40 éves, vagy idősebb nem hispán fekete nők több mint a fele volt kövér, és több mint 80%-uk túlsúlyos.

Ha a korábbi áttekintésekkel összehasonlítjuk, drámai mértékű a kövérség gyakoribbá válása, ezt úgy is fel lehet fogni, mint egy hosszabb távú trendet a gazdag és jól táplált társadalmakban a testméretek növekedésében. Más fejlett országokban is hasonló emelkedést figyeltek meg, és a kevésbé fejlett országokban is mutatkozik szaporodás a kövérség gyakoriságában, ahogy jobb módúakká váltak.

Az előidéző okok közül mind a diétás bevitelt, mind a fizikai aktivitást nehéz mérni, és nehéz értékelni a trendjeiket is. Még nehezebb probléma azon szociális, gazdasági és kulturális tényezőké, amelyek az energiaegyensúly felbillenéséhez vezetnek. A technológia fejlődése, a munka világának változásai, a számítógépek bevezetése, a házon kívüli étkezés terjedése, szemben az otthoni főzéssel, az idő szorítása, a félelem a bűnözéstől, a dohányzás csökkenése és sok más tényező jön szóba, de hiányzik mellőlük a bizonyíték.

Megfontolást érdemel a túlsúly és kövérség hosszú távú hatása az egészségre. A kövérség sok krónikus betegség kockázati faktora. Ilyenek a diabetes mellitus, hipertónia, hypercholesterinaemia, stroke, szívbetegség, artritis és bizonyos rákfélések. Ezek közül a diabetes viszonya a legszorosabb a kövérséggel. A diabetes szaporodása világszerte súlyos gond. Klinikai tanulmányok mutattak be, hogy életmód-változtatások, mint a diéta változtatása, súlycsökkentés és fokozott fizikai aktivitás csökkentheti a megzavart cukor-anyagcseréjű egyénekben a diabetes kifejlődésének kockázatát.

Más betegségek, mint a hypercholesterinaemia és a hypertónia előfordulási gyakorisága az NHANES II és III között csökken, azzal egy időben, hogy ugyanekkor a kövérség előfordulása pedig nőtt. A teljes cardiovascularis mortalitás és a mortalitás a coronariabetegség és stroke követke-

ményeként ugyancsak csökkent ebben az időszakban. Ezeknek is kockázati tényezője a kövérség – másfelől nem mindenki kövér, aki a fenti betegségekben szenved, és nem minden kövér ember szenved ezekben a betegségekben. Ezen betegségek legtöbbször a kövérségen kívül más kockázati tényezői is vannak. Ha sikerül ezeket befolyásolni, az azután ezen betegségek trendjeit is megváltoztathatja.

A tanulmány szerint is a kövérség és túlsúlyosság előfordulásának már korábban észlelt tendenciája folytatódott az NHANES alatt is. Valószínűleg nehéz lesz ezt a trendet az USA-ban visszafordítani. A köztudatban még nem ismeretes általánosan, hogy a kövérség gyakoribbá válásának mik lesznek az egészségügyi következményei, valamint a költségei, mik a kezelés és az intervenció kockázatai. Az azonban kizár minden kétséget, hogy a kövérség előfordulásának csökkentése, jótékony hatású az egészségre, és ez mindennél fontosabb a népesség jövője szempontjából.

Rodé Magdolna dr.

A prevenció kérdései

A plazma folátszintje és a spontán vetélés kockázata. Lena, G. és mtsai (Sven Cnattingius, Department of Medical Epidemiology, Karolinska Institutet, PO Box 281, SE-17177, Stockholm, Svédország); JAMA, 2002, 288, 1867-1873.

A perikonceptcionális időszakban adott folsavtartalmú mikroelem-kombinációnak az anencephalia és spina bifida elsődleges megelőzésében játszott szerepének tisztázása céljából végzett randomizált kettős vak magyar vizsgálatnak egyik meglepő eredménye volt a spontán vetélések arányának némi emelkedése. Ennek jelentkezése csak akkor érte el a szignifikanciaszintet, ha a magzati halálozás összes megnyilvánulását összeadták. E lelet különböző értelmezésekre adott lehetőséget, a magyar szerző ezt a fokozott ikerterhességekre, illetve az ezeket kísérő némileg magasabb magzati halálozás gyakoriságra vezette vissza. E jelenségnek a jelentőségét az adta, hogy jelenleg már több országban (USA-ban, Kanada, Chile) kötelező a liszt folsavval történő dúsítása az említett súlyos fejlődési rendellenességek megelőzése érdekében.

Az e közleményt író svéd-amerikai kutatócsoport 1996 és 1998 között Uppsala megyében 468 korai spontán

vetelésen (6. és 12. hét között) áteső és 921 terhességét kihordó asszony plazmafolátszintjét hasonlította össze. A két csoport plazmafolátszintjének átlaga nem mutatott értékelhető különbséget. Ha azonban az alacsony plazmafolátszintű (2,19 ng/l vagy 4,9 nmol/l alatt) várandósokat értékelték, akkor arányuk a spontán elvetélt nőkben magasabb volt (OR: 1,47, 95% CI: 1,01–2,14). A magas plazmafolátszint valamivel, de nem szignifikánsan alacsonyabb volt a spontán vetélétekben.

A spontán vetelés kórokai szerinti bontásban az alacsony plazmafolátszint előfordulása a kromoszómaaberrációk miatt elhalt magzatokban volt a leggyakoribb (OR: 1,95, 95% CI: 1,09–3,48). Mindezek alapján az alacsony plazmafolátszint mellett a korai spontán vetélések fokozott kockázatával kell számolni.

Czeizel Endre dr.

Pszichiátria

Pedophilia. Fagan, P. J. és mtsai (Sexual Behaviors Consultation Unit, 10751 Falls Road, Greenspring Station, Suite 300, Lutherville, MD 21093, USA, ill.: pfagan@jhmi.edu); JAMA, 2002, 288, 2458–2465.

A tanulmány irodalmi áttekintés a pedophiliáról, a MEDLINE Medical Subject Heading 1965 óta e tárgyról regisztrált 447 cikke alapján. Az áttekintés, mint egyfajta összefoglaló referátum abból kiindulva készült, hogy ma már egyértelmű, hogy a gyerekek szexuális molesztálása súlyos pszichopatológiai károsodásokat okoz, emiatt a megelőzés (a cselekmény észlelése és büntetése, ill. az elkövetők kezelése) fontos, az orvosok szerepe nagy az észlelésben, és újabban nagy erőfeszítések irányulnak a kezelésre.

A szerzők nem találtak valódi epidemiológiai adatokat a jelenségről, definícióként a DSM-IV TR kritériumait használják, kiemelik, hogy nem minden szexuális abusus, amelyet a gyermekek sérelmére elkövetnek, pedophilia következménye. A pedophilia büntett, amelynek gyanúját az orvosok kötelesek jelenteni a különböző hatóságoknak, de egyben idült pszichiátriai betegség is. E körkép háttérében állhat gyermekkori szexuális abusus élmény vagy speciális személyiségzavar.

Újabb kutatások különféle agyi – biokémiai, neurohormonális – szabályozó mechanizmusok zavarát mutatták ki, és ilyen zavarokkal magyarázzák az időskori leépülés mellett előálló pedophil készítéseket. A terápia

főleg pszichoterápia, elsősorban kognitív-behaviorális, amely az akarati kontrollt erősíti, ill. gyógyszeres, amely a szexuális készítmést csökkenti hormonális antagonisták révén. A pedophilek esetében a legtöbb amerikai államban nemcsak a lakóhely szerinti hatóságokat értesítik, hanem a lakóközösségekben is kihirdetik, hogy pedophil ember él közöttük, ez a társadalmi beilleszkedés esélyeit csökkenti. A pedophilek kényszerkezelése is lehetséges, de van ún. elterelés is. A kezelési eredmények jók, és az újabb statisztikák szerint javulók.

[Ref.: A cikk 87 irodalmi, ill. internetforrás alapján készült, és jól mutatja, hogy bizonyos témák a nemzetközi szakirodalmi regiszterek adatai alapján nem dolgozhatók fel jól. Több tucat kitérő szakkönyv van a kérdéstről, több folyamatosan megrendezett nemzetközi konferencián jönnek össze a szakemberek, pl. két évente Prágában, évente Nagy-Britanniában. stb., és igen nagy az európai, főleg a brit irodalom, mindezeknek ebben a tanulmányban nincs nyoma, noha sok százas populációkra vonatkozó adatokat tartalmaznak. A közlemény nem teszi eléggé világossá azt a kérdést, hogy pedophilnak az nevezhető, akiben a gyermekre vonatkozó szexuális készítmés kizárólagos vagy domináns, és ez nemcsak ritka, hanem fejlődéslélektani eredete is ugyanaz, mint a gyermekek sérelmére elkövetett szexuális cselekmények: a férfi elkövető pszichoszexuális fejlődése torzult, károsodott, önértékelése súlyosan sérült, és érett, felnőtt partner számára nem tartja magát elfogadhatónak, és a fantáziában fokozatosan az alkalmassnak érzett partner (ez esetben a gyermek) felé fordul (más ún. paraphiliák, ill. szexuális orientációs zavarok genezise is hasonló). Az orientáció a fantáziában szerviül, ill. a szorongáskomponens miatt válik addikciószerűvé, és ilyen esetben áll elő a valóban pedophilnak nevezhető állapot. Az abususok elkövetésének túlnyomó többségében még nincs ilyen előrehaladott személyiségzavar, inkább alkalmi cselekvés, próbálkozás történik, főleg családon belül. A problémakör nagyon összetett, de sajnos a szakirodalom egy része leggyorsított módon, ill. egyoldalúan, széleskörű szakismertetek, pl. klinikai vagy forenzikus tapasztalatok nélkül próbálja tárgyalni, mint sajnos ez a cikk is.]

Buda Béla dr.

Sepsis

Alacsony dózisú hydrocortison és fludrocortison hatása septicus shockban szenvedő betegek mortalitására. Annane, D., Sebille, V., Carpentier c és mtsai (Service de Réanimation Médicale, Hôpital ray-

mond Poincaré, 104 Blvd Raymond Poincaré, 92980 Garches, Franciaország); JAMA, 2002, 288, 862–871.

A kritikusan súlyos állapotú betegek 40–65%-ában mutatható ki elsődleges mellékveseelégtelenség, magas szérumrenin- és alacsony aldosteronkoncentrációval. Korábban több tanulmány jelent meg nagy dózisú metilprednisonon, ill. nagy dózisú glukokortikoid szubsztitúcióval, melyek azonban nem eredményeztek mortalitáscsökkenést septicus shockos betegek körében.

A cikk multicentrikus, kettős vak, placebokontrollált, randomizált tanulmány eredménye, melyet 19 francia intenzív osztály bevonásával 1995–1999 között végeztek.

Beteganyag: 300 beteg (151 kezelt, 149 placebo), dokumentáltan infekcióban szenvedő, lélegeztetett, septicus shockos beteg (RRSyst.: < 90 Hgmm adekvát folyadékterápia, esetleg legkevesebb 5 µg/kg/min dopamin adása mellett, diuresis < 0,5 ml/kg/óra). Módszer: a shock kritériumainak fennállása esetén 3 órán belül kezdve 50 mg hydrocortison iv. 6 óránként és 50 µg fludrocortison tbl. naponta 1-szer per os vagy nasogastri- cus szondán.

Eredmények: a relatív mellékveseelégtelenségben szenvedő betegeknel a vasopressor idő és a 28 napos mortalitás szignifikánsan csökkent (63%-53%). Ebben a csoportban csökkent az egyéves mortalitás, valamint minden 7. beteg esetében a várható élettartam 1 évvel való hosszabbodása valószínűsíthető. Nem volt észlelhető hasonló szignifikáns eredmény mellékveseelégtelenségben nem szenvedő septicus shockos betegek esetén. A 7 napos kezelés még akkor is indokolt, ha időközben a vasopressor terápia megvonható. A kedvező hatás összefügghet a szteroidok gyulladáscsökkentő hatásával. Mellékhatások tekintetében (gastrointestinalis vérzés, infekció ráta) nem volt különbség a kezelt és a placebocsoport között.

Javasolt algoritmus a mellékveseelégtelenség dokumentálására: a shockos tünetek jelentkezésekor vérvétel corticotropin teszt elvégzésére, a vasopressor és szteroidterápia elkezdése. Amennyiben a teszt megfelelő reakciót mutat, a szteroidterápia megvonása javasolt.

[Ref.: A korrekt módon kivitelezett tanulmány újabb megerősítése annak, hogy az alacsony dózisú hydrocortison terápia – az érfal catecholaminokra történő érzékenységének visszaállításával – javítja a ki- menetelt. A cikk a corticotropin teszt meto- dikáját is részletezi.]

Ökrös Ilona dr.

GYÓGYSZERHÍRADÓ

Az Országos Gyógyszerészeti Intézetben 2003. március 1. és március 31. között törzkönyvezett gyógyszerkészítmények

Készítmény neve	Forg. eng. tul.	Hatóanyag(ok)		Megjegyzés
		neve	tart.	
Doxorubicin-Teva 10 mg/5 ml injekció	Biogal-Teva	doxorubicin	10 mg	citotoxikus antibiotikum
Doxorubicin-Teva 20 mg/10 ml injekció	Biogal-Teva	doxorubicin	20 mg	citotoxikus antibiotikum
Doxorubicin-Teva 50 mg/25 ml injekció	Biogal-Teva	doxorubicin	50 mg	citotoxikus antibiotikum
Doxorubicin-Teva 200 mg/100 ml injekció	Biogal-Teva	doxorubicin	200 mg	citotoxikus antibiotikum
Risperdal Consta 25 mg injekció	Janssen	risperidone	25 mg	antipsychoticum
Risperdal Consta 37,5 mg injekció	Janssen	risperidone	37,5 mg	antipsychoticum
Risperdal Consta 50 mg injekció	Janssen	risperidone	50 mg	antipsychoticum
Zeldox 20 mg kapszula	Pfizer	ziprasidone	20 mg	antipsychoticum
Zeldox 40 mg kapszula	Pfizer	ziprasidone	40 mg	antipsychoticum
Zeldox 60 mg kapszula	Pfizer	ziprasidone	60 mg	antipsychoticum
Zeldox 80 mg kapszula	Pfizer	ziprasidone	80 mg	antipsychoticum
Zeldox 20 mg/ml injekció	Pfizer	ziprasidone	20 mg	antipsychoticum
Arcoxia 60 mg filmtabletta	MSD	etoricoxib	60 mg	nem szteroid gyulladásgátló
Arcoxia 90 mg filmtabletta	MSD	etoricoxib	90 mg	nem szteroid gyulladásgátló
Arcoxia 120 mg filmtabletta	MSD	etoricoxib	120 mg	nem szteroid gyulladásgátló
Probitor 20 mg kapszula	Novartis/Biochemi	omeprazole	20 mg	peptikus fekély gyógyszere
Pramidin 10 orrspray	CSC	metoclopramide	10 mg	propulsív szer
Pramidin 20 orrspray	CSC	metoclopramide	20 mg	propulsív szer
Opatanol 1 mg/ml szemcsepp	Alcon	olopatadine	1 mg	szemészeti készítmény
Lindynette 20 draszté	Richter	ethinylestradiol*	0,02 mg	orális fogamzásgátló
Lindynette 30 draszté	Richter	ethinylestradiol*	0,03 mg	orális fogamzásgátló
Pegintron Redipen 50 mcg/0,5 ml por és oldószer	Schering-Plough	peginterferon alfa-2b	50 mcg	immunszuppresszív szer
Pegintron Redipen 80 mcg/0,5 ml por és oldószer	Schering-Plough	peginterferon alfa-2b	80 mcg	immunszuppresszív szer
Pegintron Redipen 100 mcg/0,5 ml por és oldószer	Schering-Plough	peginterferon alfa-2b	100 mcg	immunszuppresszív szer
Pegintron Redipen 120 mcg/0,5 ml por és oldószer	Schering-Plough	peginterferon alfa-2b	120 mcg	immunszuppresszív szer
Pegintron Redipen 150 mcg/0,5 ml por és oldószer	Schering-Plough	peginterferon alfa-2b	150 mcg	immunszuppresszív szer
Calciumfolinat-Ebewe 300 mg/30 ml injekció	Ebewe	folic acid	300 mg	kiegészítő terápiás szer
Moxifloxacin Bayer 400 mg filmtabletta	Bayer AG	moxifloxacin	400 mg	antibiotikum
Seroquel 300 mg tablettá	AstraZeneca	quetiapine	300 mg	antipsychoticum
Indocollyre szemcsepp	Chauvin-	indometacin	1 mg	szemészeti készítmény
Moclopharm 150 mg filmtabletta	EU Pharma	moclobemide	150 mg	antidepresszáns
Moclopharm 300 mg filmtabletta	EU Pharma	moclobemide	300 mg	antidepresszáns

A *-tel jelölt készítményekben csak a fő hatóanyagot tüntettük fel.

Megjegyezzük, hogy a törzkönyvezett gyógyszerkészítmények csak az Egészségügyi Közlönyben történt kihirdetés után kerülhetnek forgalomba.

Dr. Hardy Gézáné – OGYI-Törzkönyvező Önálló Osztály
(Budapest, Zrínyi u. 3. 1051)

Pályázati felhívás

A Szegedi Tudományegyetem Általános Orvostudományi és Gyógyszerésztudományi Karai Öregdiák Szövetsége pályázatot hirdet egyetemi diplomát szerzett kollégák és egyetemi hallgatók számára.

A pályázat témaköre:

Dr. Ifj. Jancsó Miklós egyetemi tanár, a Gyógyszertani Intézet egykori igazgatójának munkássága (születésének 100. évfordulója alkalmából)

Dr. Novák István egyetemi tanár, a Gyógynövény- és Drogismereti Intézet egykori igazgatójának munkássága (halálának 25. évfordulója alkalmából)

A pályázatok benyújtási címe:

Szegedi Tudományegyetem Általános Orvostudományi és Gyógyszerésztudományi Karai Öregdiák Szövetsége (Szemészeti Klinika címén), 6720 Szeged, Korányi fasor 10–11.

A pályázatokat 2 példányban kell beküldeni. Terjedelme maximum 50 ol-

dal (ábrákkal, táblázatokkal, képekkel és irodalmi hivatkozásokkal együtt). A pályázatok formai követelménye: A/4-es ív egyik oldalán maximum 45 sor és soronként maximum 80 leütés. A pályázatokhoz mellékelni kell egy saját névre megcímezett válaszborítékot is. A benyújtás határideje:

2003. szeptember 15.

Pályázati díjak (a Makói Sanitas Bt. támogatásával):

I. díj:	40 000 Ft
II. díj:	20 000 Ft
III. díj:	10 000 Ft

A pályázatok elbírálásának eredményéről a pályázók 2003. szeptember 25-ig értesítést kapnak. A díjak átadása a Szövetség által 2003. október 4-én (szombaton) 11–13 óráig megrendezésre kerülő „Öregdiák Hétfége” programjához kapcsolódva történik.

További információk a Szövetség egészségmagazin.hu/szodisz honlapján, vagy a (06-62) 545-090 és a (06-20) 954-8199 telefonszámon érhetők el.

Dr. Végh Mihály

a SZTE Általános Orvostudományi és Gyógyszerésztudományi Karai Öregdiák Szövetségének elnöke

Dr. Sahin-Tóth István

a SZTE Általános Orvostudományi és Gyógyszerésztudományi Karai Öregdiák Szövetségének alelnöke

Felhívás

A Magyar Egészségügyi Társaság, a Szegedi Akadémiai Bizottság, a Szegedi Tudományegyetem, AOK, Családorvosi Tanszék és a Felső-szentiváni Önkormányzat közös rendezésében 2003. június 20–21-én, Felső-szentivánon kerül sor „A Kárpát-medence magyarlakta falvainak egészségügye az ezredfordulón” című III. Nemzetközi Konferenciára.

Fő témák:

1. A demográfiai viszonyok alakulása, az azt meghatározó főbb tényezők
 2. A szenvedélybetegségek és azok előállapotainak népegészségügyi jelentősége
 3. Szabadon választott témák
- További információk kérhetők *Csikós Ibolyától* (Magyar Egészségügyi Társaság, 1052 Budapest, Semmelweis u. 1–3.) Tel: (36-1) 328-0394, *Prof. Dr. Pintér Sándortól* (SZTE AOK Gyermekgyógyászati Klinika, 6725 Szeged, Korányi fasor 14/15.) Tel: (36-62) 545-328, valamint *Dr. Péter Árpádtól* (6447 Felső-szentiván, Jókai u. 33.) Tel: (36-79) 353 743

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 *Szülészeti-Nőgyógyászati Osztály Újszülött Részlegére, neonatológus* gyakorlattal rendelkező *gyermekgyógyász szakorvosi állás* betöltésére, *részmunkaidőben*.

A pályázatot az alábbi címre kérjük benyújtani:

1096 Budapest, Nagyvárad tér 1.

A MÁV Kórház és Rendelőintézet Szolnok (5000 Szolnok, Verseghy u. 6–8.) mb. főigazgató főorvosa pályázatot hirdet az

– *Általános Sebészeti Osztályon*

1 fő sebész szakorvos

1 fő gyakorló orvos,

– *Röntgen Osztályon*

1 fő radiológus szakorvos (tevékenység: hagyományos röntgen és ultrahang-diagnosztika)

– *Mozgásszervi Rehabilitáció Osztályon*

1 fő szakorvos,

– *Laboratórium Osztályon*

1 fő klinikai laboratóriumi vizsgálatok szakorvosa részére.

Pályázati feltételek:

– általános orvosdoktori diploma

– szakorvosi bizonyítvány

– magyar állampolgárság

Csatolandó:

– szakmai önéletrajz

– erkölcsi bizonyítvány

– diploma, szakvizsgabizonyítvány másolata

– MOK tagság igazolása

Juttatások, egyéb információk:

– az állások azonnal betölthetők

– illetmény megegyezés szerint

– a dolgozóknak és családtagjainak vasúti menetkedvezményt biztosítunk

– lakás: a röntgen szakorvosi állás esetében megbeszélés szerint

A pályázatokat *Dr. Imre Anikó* mb. főigazgató főorvos részére kérjük benyújtani, a megjelenéstől számított 30 napon belül.

A Fővárosi Önkormányzat Szent István Kórház főigazgatója pályázatot hirdet *II. Neurológiai Osztályára, szakorvosi állás* betöltésére. Többéves gyakorlattal rendelkező segédorvos is pályázhat.

Pályázatot az alábbi címre kérjük benyújtani:

1096 Budapest, Nagyvárad tér 1.

Sopron Megyei Jogú Város Erzsébet Kórház főigazgató főorvosa felvételt hirdet az alábbi álláshelyek betöltésére: *radiológus, belgyógyász, kardiológus, neurológus, pszichiáter, reumatológus, tüdőgyógyász, csecsemő- és gyermekgyógyász, szülész-nőgyógyász, aneszteziológus szakorvosok* részére. Közvetlenül szakvizsga előtt állók is jelentkezhetnek. Bérezés megegyezés szerint. Az állások az elbírálás után azonnal betölthetők. A pályázatok benyújtásának határideje: az Egész-

ségügyi Közlönyben történő megjelenést követő 30. nap.
Érdeklődni *Dr. Baranyai Tibor* főigazgató főorvosnál lehet.
Cím: 9400 Sopron, Győri u.15.
Tel: (06-99) 311-340

A Fővárosi Szent István Kórház főigazgatója pályázatot hirdet Szülészeti-Nőgyógyászati Osztály Újszülött részlegére, *készenléti ügyelet* ellátására *neonatólogus gyakorlattal rendelkező gyermekgyógyász* részére.
A pályázatot az alábbi címre kérjük benyújtani:
1096 Budapest, Nagyvárad tér 1.

A Fővárosi Önkormányzat Szent János Kórház és Rendelőintézet kórházi orvos-igazgatója (1125 Budapest, Diós árok 1-3.) pályázatot hirdet orvosi állásra az *Idegsebészeti Osztályon, idegsebész* vagy *ideggyógyász* vagy *intenzív szakorvos* képzettséggel.
Pályázati feltétel: orvosi diploma, szakképesítés.
Pályázat benyújtása: Humánpolitikai

Osztályra, a kórház címére (1125 Budapest, Diós árok 1-3.)
Betölthetőség: azonnal.
Bérezés: megegyezés szerint.
Érdeklődni lehet: *Dr. Julow Jenő* osztályvezető főorvosnál, a 458-4538 telefonszámon.

A Fővárosi Önkormányzat Szent István Kórház főigazgatója pályázatot hirdet a IX. kerületi *Bőr- és Nemibeteg gondozó Intézetbe bőrgyógyász szakorvosi* állás betöltésére.
Pályázatot az alábbi címre kérjük benyújtani.
1096 Budapest, Nagyvárad tér 1.

A Magyar Imre Kórház Ajka kórházigazgató főorvosa pályázatot hirdet az alábbi munkahelyekre, *orvosi állások* betöltésére:
– Aneszteziológia-intenzív Osztályra 2 fő
– Belgyógyászat-pulmonológia mátrix Osztályra 1 fő
– Neurológia Osztályra 1 fő
– Baleseti sebészeti Osztályra 1 fő

– Mozgásszervi rehabilitációs Osztályra 1 fő
– Központi radiológiai Osztályra 2 fő
– Onkológiai gondozóba 1 fő (részfoglalkoztatással is betölthető)
Elsősorban szakorvosi képesítéssel rendelkezők jelentkezését kérjük, de szakvizsga előtt állók pályázatát is várjuk. Kivételt képez: a Mozgásszervi rehabilitációs Osztály, Onkológia.
Pályázati feltétel: szakmai önéletrajz, orvosi diploma, igazolvány orvosnyilvántartásról, kamarai tagság igazolása. Szakorvos pályázata esetén szakorvosi képesítés.
Bérezés: Kjt, szerint. Kivétel: Aneszteziológia-intenzív Osztály, Radiológia
Lakás: Az állás betöltése esetén megbeszélés tárgyát képezi, szolgálati jellegű lakást biztosítunk.
Pályázathoz csatolni kell: szakmai és személyi adatokat tartalmazó önéletrajzot, végzettségről, szakképzettségről szóló okiratot.
Pályázatot a Magyar Imre Kórház (8400 Ajka, Korányi F. u. 1.) címére, *Dr. Schreithofer Lajos* kórházigazgató főorvoshoz kell benyújtani a megjelenéstől számított 30 napon belül.

OH-QUIZ

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

Indoklások:

CXXXIV/1. A. A betegnek art. temporalis óriássejtes arteritis lehet, ami lázzal, fájdalommal jár, az arteria pulzációja nem tapintható. Ez súlyos arteriosclerosisban nem észlelhető, az art. temporalis pulzációja ilyenkor is tapintható. Ritka, hogy a temporalis arteria lefutása nem a szokásos.

CXXXIV/2. B. A szívinfartusra gyanús beteg problémalistáján a diabetes mellitus fontos adat a kockázat tekintetében.

CXXXIV/3. E. A maratoni futó koraal járó – természetes – teljesítménycsökkenése önmagában a legkevésbé gyanús olyan betegségre, amely sürgős problémát jelentene és azonnali részletes pszichiatriai vizsgálatot igényelne. Az idős egyén kognitív funkcióinak károsodása miatt nem biztos, hogy helyesen értékeli az állapotát, ezért a mentális status vizsgálata indokolt lehet. Az iskolai teljesítmény drasztikus csökkenése a gyermekkori depresszió fontos tüneteként jelentkezhet, aminek a felismerése fontos a suicidium megelőzése szempontjából. A HIV fertőzésben is károsodhatnak a kognitív funkciók.

CXXXIV/4. C. A probléma-listára nem kerül fel az egyedül a kórelőzmény alapján feltételezett végső diagnózis, csupán azok a konkrét panaszok, tünetek, amelyekkel a beteg kórházba került.

CXXXIV/5. C. AIDS beteg fizikális vizsgálatokor nem, azonban vérvétel (phlebotomia) esetén mindig kötelező az eldobható gumikesztyű viselése.

CXXXIV/6. B. A szérumban koleszterin szintet, (mint a coronariabetegség kockázati tényezőjét) indokolt a vezető beosztású egyének szűrésénél mindig ellenőrizni.

CXXXIV/7. B. Ez esetben mellkas rgt vizsgálat.

CXXXIV/8. A. EKG.

CXXXIV/9. C. Teljes vérkép.

CXXXIV/10. A. EKG vizsgálat indokolt.

CXXXV. sorozat

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

- CXXXV/1. 60 éves dohányos férfi claudicatio panaszokkal került orvoshoz. Melyik vizsgálat nem indokolt?
A. A Homan-féle jel kiváltása
B. az arteria dorsalis pedis, a tibialis posterior és az art. femoralis tapintása
C. vérnyomás mérés mindkét alsóvégtagon
D. egyik sem
- CXXXV/2. 71 éves férfi lethargiáról és több mint 10 kg fogyásról számol be. Az anamnézis felvételekor melyik tényező tisztázása fontos, *KIVÉVE*:
A. változás az étvágyban
B. fokozott anyagcserével járó betegség fennállása
C. diéta, amit a beteg önmaga vállalt pl. mások javaslatára
D. változás a szexuális aktivitásban
- CXXXV/3. Tapintással normális nagyságúnak ítélt prostata esetén melyik diagnózis zárható ki?
A. prostata hypertrophia
B. prostata rák
C. uretra obstructio miatt hydronephrosis
D. egyik sem.
- CXXXV/4. 20 éves Down-kóros férfi beteget mentális retardatio gyanúja miatt vizsgálja az orvos. A diagnózis felállításában segítség lehet, *KIVÉVE*:
A. ha a beteget kísérő családtagnak megengedjük, hogy jelen legyen a vizsgálatnál
B. ha esetleg két vagy több ülésben folytatjuk a vizsgálatot
C. ha lehetővé tesszük, hogy a beteg szabadon mozogjon amikor a mozgásait akarjuk megfigyelni
D. ha sedativummal előkezeljük
- CXXXV/5. Tünetmentes 65 éves nő, 8 éve özvegy, 10 év óta nem volt teljes nőgyógyászati vizsgálaton, beleértve a Pap-kenet készítését. A gynecológus javasolja és felajánlja a kontrollvizsgálatot, amit azonban a hölgy elutasít. Mi a helyes teendő ezután, *KIVÉVE*?
A. megmagyarázni a vizsgálat fontosságát
B. pontosan elmondani a vizsgálat kivitelezését, és hagyni, hogy erre vonatkozóan a beteg bátran kérdezzen
C. felajánlani, hogy másnapig gondolkodjon és visszajöhet a vizsgálat elvégzésére
D. orvosi-jogi következményekre hivatkozni
E. megbeszélni a hölgygel, hogy a Pap-kenet készítése nélkül, a bimanuális vizsgálat önmagában is elvégezhető, ha legalább abba beleegyeznek
- CXXXV/6. A klinikai tanársegéd a beteg dokumentációjában felfedezi, hogy a 3 nappal korábban készített felvételi status hibás. A hiba kijavítására helyes eljárás, *KIVÉVE*:
A. az eredeti status leírását tartalmazó lapot kiveszi a dokumentációból, és azt pótolja a korrigált változattal
B. beírja a dokumentációba a javítást az eredeti helyen
C. az újabb információt beírja, dátumozza és aláírja
D. az eredetileg beírt adatoknak olvashatóknak kell maradni.
- CXXXV/7. Egyhetes újszülött lányt súly ellenőrzésre viszik a rendelőbe. Az édesanya aggódik a gyermek emlőduzzanata és vaginális folyása miatt. A fizikális vizsgálat normális statusot jelez. Az anyai hormonok fiziológiás megvonásával kapcsolatos leletek, *KIVÉVE*:
A. az emlőbimbó váladékozása
B. vaginális folyás
C. emlők duzzanata
D. labialis ecchymosis
- CXXXV/8. Az emlőrák kockázata szempontjából fontos anamnesztikus adatok, *KIVÉVE*:
A. az emlő fibrocystás elváltozása
B. emlőrák előfordulás a családban
C. a szoptatás időtartama
D. az emlő váladékozása
- CXXXV/9. A cervix carcinoma kockázatát illetően fontos információk, *KIVÉVE*:
A. életkor a menses kezdetekor
B. életkor a szexuális aktivitás kezdetén
C. a szexuális partnerek száma
D. condyroma acuminatum az anamnézisben
E. a coitus gyakorisága a monogám partnerrel
- CXXXV/10. 82 éves hemiparetikus férfibeteget szociális otthoni elhelyezés előtt szűrő vizsgálatra szállítanak be a kórházi ambulanciára. Idős felesége és fia kíséri. Tolókocsiban ül, teljesen felöltözötten. Nem válaszol az orvos kérdéseire. Mi lehet az oka?
A. mérges, nem akarja a vizsgálatot
B. rosszul hall
C. aphasiás
D. demens
E. bármelyik lehetőség előfordulhat

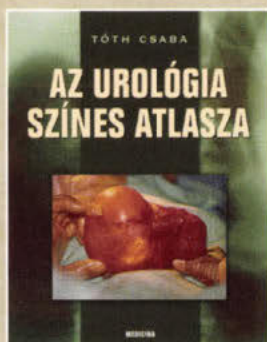
A megfejtések beküldési határideje: 2003. június 15.

A megfejtések levelezőlapon 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



Tóth Csaba:
Az urológia színes atlasza

A szerzők mintegy százötven ábrán mutatják be a legfontosabb urológiai elváltozásokat: vese, ureter, húgyhólyag, húgycső, prostata, a nemi szervek fejlődési rendellenességei, daganatai, gyulladásai, sérülései, kövei. Minden esetben ismertetik az elváltozás főbb jellemzőit, diagnosztikáját, differenciáldiagnosztikáját, kezelési lehetőségeit, szövoméneit.

Formátum: 202 x 226 mm Terjedelem: 104 oldal Bolti ár: 2700 Ft

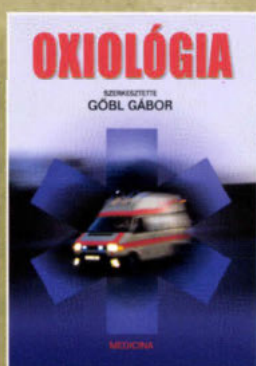
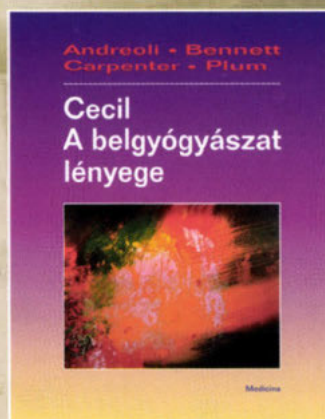
Andreoli, Bennett, Carpenter, Plum
Cecil: A belgyógyászat lényege
A magyar kiadást szerkesztette: Fehér János

Fordította: Aszalós Zsuzsa, Drexler Miklós, Lengyel Gabriella,
Rácz Károly, Sipos Gábor, Sréter Lúcia, Vereckei András

A „Cecil Essentials of Medicine” tankönyvet a W. B. Saunders Company első ízben 1986-ban adta ki. Az orvostanhallgatóknak szánt, a patinás „Cecil Textbook of Medicine” ismeretanyagán nyugvó, világhírű szakemberek által írt könyv 1997-ben már negyedik kiadásban jelent meg.

Szerkezeti és stiláris szempontból minden fejezet egyforma. A fejezetek elején a szerzők áttekintik a biológiai és patofizikai eredményeket; a diagnosztikai és a terápiás tudnivalókat algoritmusokba foglalták. A könyvet elsősorban orvostanhallgatóknak, családorvosi és belgyógyászati szakvizsgára készülő orvosoknak ajánljuk, de minden praktizáló orvos haszonnal forgathatja, ha szeretné felfrissíteni ismereteit vagy megoldandó diagnosztikai-terápiás problémája van.

Formátum: 214 x 275 mm Terjedelem: 1000 oldal Bolti ár: 7200 Ft



Oxiológia
Szerkesztette: Góbl Gábor

A teljesen új formában megjelenő Oxiológia az alapvető életműködések akut zavaraiival és a legfontosabb komplex életműködések azonnali ellátást igénylő rendellenességeivel foglalkozik, de új szemlélettel: új, korszerű gyógyszerek, eszközök, eljárások ismertetésével egészül ki.

Formátum: 168 x 238 mm Terjedelem: 636 oldal Bolti ár: 4800 Ft

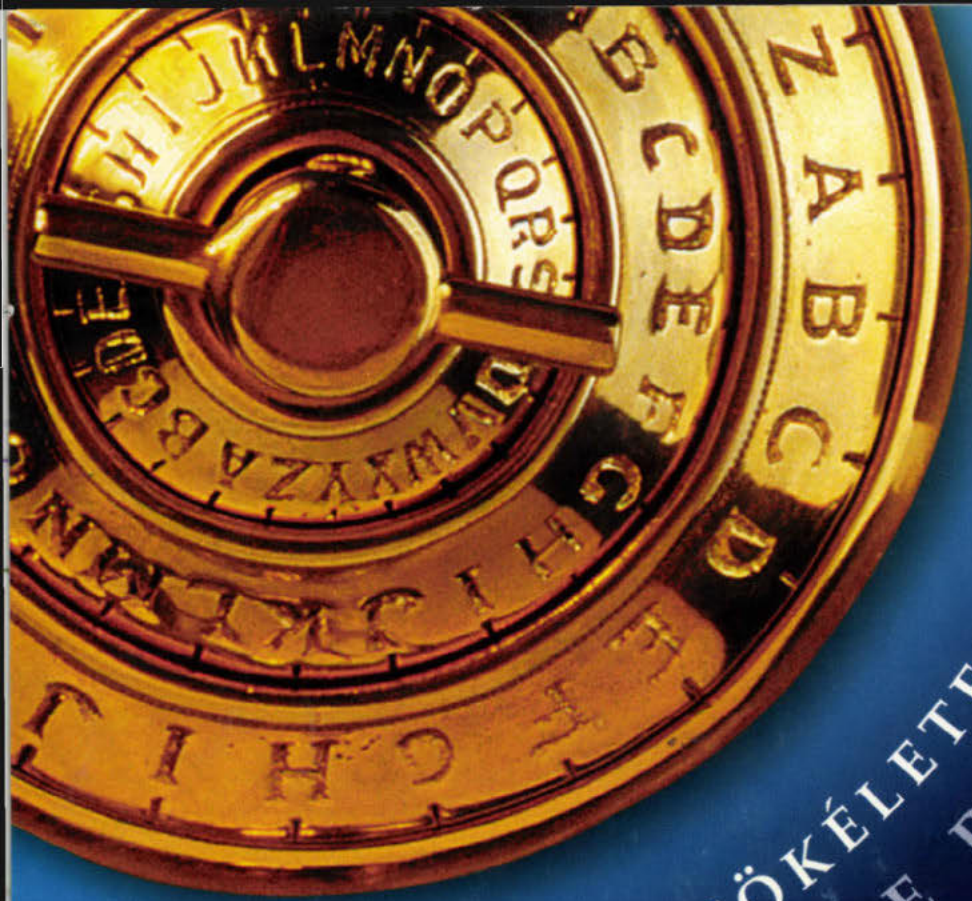


MEDICINA KÖNYVKIADÓ RT.

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 TÖKÉLETES KOMBINÁCIÓ HIPERTÓNIA B A N



FIX KOMBINÁCIÓ:



Accuzide filmtabletta
Accuzide 20 filmtabletta
Rövidített alkalmazási előirat

Hatóanyag: 10 mg quinaprilum és 12,5 mg hydrochlorothiazidum, illetve 20 mg quinaprilum és 12,5 mg hydrochlorothiazidum tablettánként. **Javallatok:** Esszenciális hypertonia. **Ellenjavallatok:** Quinapril hydrochloriddal, thiazidokkal vagy sulfonamidokkal szembeni túlérzékenység; angioneurotikus oedemára való hajlam; súlyosan beszűkült vesefunkció; dialízis; kétoldali veseartéria szűkület; vese-transzplantáción átesett beteg; jelentős aorta- vagy mitrális billentyűszűkület vagy hypertrophiás cardiomyopathia; dekompensált szívelégtelenség; primer hyperaldosteronismus; súlyos májkárosodás (prekómás, májkómás), illetve elsődleges májbetegség; klinikailag jelentős folyadék- és elektrolit-háztartás-zavar; gyermekkor; terhesség, szoptatás. **Adagolás:** Napi 1 Accuzide filmtabletta reggel, 2-3 hét elteltével a dózis emelhető. Maximális napi adag 2 tablettát Accuzide vagy 1 tablettát Accuzide 20. **Mellékhatások:** Esetenként jelentősebb vérnyomásesés. Az alábbi mellékhatások egyedi eseteit figyelték meg az ACE-gátlóval való kezelés kapcsán: tachycardia, palpitáció, mellkasi fájdalom, angina pectoris, myocardialis infarktus, TIA, agyi inzultus, vesefunkció romlása, köhögés, angioneurotikus oedema, emésztési zavarok, allergiás bőrreakciók, fejfájás, fáradékonyság, valamint haemoglobin, haematokrit, leukocytá- vagy thrombocytá-szám csökkenés.

Megjegyzés: csak vényre adható ki.
Kérjük olvassa el a részletes alkalmazási előíratot is!
Aik. El. OGYI eng. száma: 15991/41/2001
ACZ-02-04-19

Különösen hatékony:

- Időskori hipertóniában
- Diabetesszel szövődött hipertóniában
- Szívelégtelenséggel kísért hipertóniában

Accuzide®

quinapril-HCTZ



Pfizer Kft. H-1123 Budapest, Alkotás u. 53. MOM Park Centrum „F” Épület Tel.: (1) 488 3700 www.pfizer.hu

Társ a gyógyításban

ORVOSI HETILAP

A l a p í t v á 1 8 5 7 - b e n

144. évfolyam, 23. szám

2003. június 8.

560 Ft

A vese autotranszplantációja 100 évvel Ullmann Imre úttörő műtétjét követően	1115
ÖSSZEFOGLALÓ REFERÁTUMOK	
Az atherosclerosis patogenezise	1121
EREDETI KÖZLEMÉNYEK	
Nagy dóziszú kis molekulatömegű heparinprofilaxis sikere antifoszfolipid szindrómás terhesekben	1131
TÉNYALAPÚ ORVOSLÁS – MINŐSÉGFEJLESZTÉS	
Új modellek a modellben (Felső vezetői kihívások az irányított betegellátási modell tükrében)	1135
ÁLLÁSFOGLALÁS	
A metabolikus szindróma terápiája	1145
FOLYÓIRATREFERÁTUMOK	1155
LEVELEK A SZERKESZTŐHÖZ	1166
KÖNYVISMERTETÉSEK	1167
HÍREK	1168



**A MARKUSOVSZKY LAJOS ALAPÍTVÁNY
TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA**

MEMBRANOFIL KALCIUM-CSATORNA BLOKKOLÓ

HYPERTONIÁBAN

NAPI 1X

ZANIDIP

lercanidipin

ÚJ GENERÁCIÓ

» **24 ÓRÁN TÚLI HATÉKONYSÁG***

a veszélyes reggeli órákban is

» **ELŐNYÖS ANGINA PECTORISBAN:****

csökkenti a szívizom-ischaemiát

» **KIMAGASLÓ TOLERÁLHATÓSÁG:*****

(Elypse, Cohort study)

» **VIZSGÁLATOK A HATÉKONY
CÉLSZERV VÉDELEMRŐL******



Rövidített Alkalmazási Előírat: Javallatok: Enyhe és mérsékelten súlyos essentialis hypertonia. **Adagolás:** Az ajánlott dózis 1x10 mg. A napi egyszeri adag 20 mg-ig növelhető. Körülbelül 2 hét alatt érhető el a maximális antihypertensív hatás. **Ellenjavallatok:** Dihydropyridin vagy a gyógyszer egyéb komponense iránti túlérzékenység. Terhesség és szoptatás. Bal kamrai kiáramlási pálya obstrukciója. Kezeletlen decompenzált cardialis insufficiencia. Instabil angina pectoris. Súlyos vese- vagy májfunkció károsodás. (creatinine clearance <10 ml/min.). Myocardialis infarctus után 1 hónapon belül. **Mellékhatások:** Általában jól tolerálható. A leggyakrabban megfigyelt mellékhatások: kipirulás, perifériális oedema, palpitatio, tachycardia, fejfájás, szédülés és gyengeség. Nem figyeltek meg klinikailag számottevő változást a laboratóriumi paraméterekben. Nincs negatív hatása a vércukor vagy szérum lipid szintre. **Farmakologia:** A lercanidipin a dihydropyridin csoportba tartozó kalcium-csatorna blokkoló. Rövid plazma felezési idejének ellenére, a magas membrán megoszlási hányadosa miatt nyújtott hatással rendelkezik. Nagy érszelektivitása miatt nincs negatív inotrop hatása. Mivel a Zanidip hatására a vasodilatatio csak lassan következik be, csak nagyon ritkán észleltek akut hypotensiót reflex tachycardiával. **Farmakokinetika:** A magas lipid membrán kötődés miatt a terápiás hatékonyság időtartama 24 óra. Részletesen lásd: OGYI-T-7553/01; alkalmazási előírás OGYI-eng. száma: 8912/2001

* Curr. Ther. Res. Clin. Exp., 2001; 62: 236-253

** Am. J. Ther. 2002; 9: 444-453

*** Am. J. Hypertens 2002; Vol. 15, No. 11: 932-940

**** Am. J. Card. 2002; 89: 214-215

Kwizda
Pharma

Gyártja: Kwizda Pharma, Bécs
a Recordati licence alapján

M
MEDICO UNO

Forgalmazza: Medico Uno Rt.
2051 Biatorbágy, Viadukt u. 12.
E-mail: zanidip@medicouno.hu

ORVOSI HETILAP

144. évfolyam 23. szám – 2003. június 8.



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 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 23. szám – 2003. június 8.

A MARKUSOVSKY LAJOS ALAPÍTVÁNY
TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

HUNGARIAN MEDICAL JOURNAL

June 8., 2003. Volume 144. No. 23.

OFFICIAL JOURNAL OF
MARKUSOVSKY LAJOS' FOUNDATION

A vese autotranszplantációja 100 évvel
Ullmann Imre úttörő műtétjét követően
Langer Róbert dr., Perner Ferenc dr. 1115

ÖSSZEFOGLALÓ REFERÁTUMOK

Az atherosclerosis patogenezise
Jakab Lajos dr. 1121

EREDETI KÖZLEMÉNYEK

Nagy dóziszú kis molekulatömegű heparinopofilaxis
sikere antifoszfolipid szindrómás terhesekben
Boda Zoltán dr., Schlammadinger Ágota dr.,
László Pál dr., Lakos Gabriella dr.,
Kerényi Adrienn dr., Pfliegler György dr.,
Rázsó Katalin dr., Pósan Emőke dr. 1131

TÉNYALAPÚ ORVOSLÁS – MINŐSÉGFEJLESZTÉS

Új modellek a modellben (Felső vezetői kihívások
az irányított betegellátási modell tükrében)
Csedő Zoltán dr., Nagy Balázs, Dobák Miklós dr.,
Dózsa Csaba, Gulácsi László dr. 1135

ÁLLÁSFOGLALÁS

A metabolikus szindróma terápiája
A Magyar Diabetes Társaság Metabolikus
Munkacsoportja 1145

FOLYÓIRATREFERÁTUMOK 1155

LEVELEK A SZERKESZTŐHÖZ 1166

KÖNYVISMERTETÉSEK 1167

HÍREK 1168

PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK 1168

Autotransplantation of the kidney 100 years
after Ulmann's pioneering operation
Langer, R. Perner, F. 1115

REVIEW ARTICLES

The pathogenesis of atherosclerosis
Jakab, L. 1121

ORIGINAL ARTICLES

Successful high dose low-molecular-weight
heparin thromboprophylaxis in patients
with antiphospholipid syndrome
Boda, Z., Schlammadinger, Á., László, P., Lakos, G.,
Kerényi, A., Pfliegler, Gy., Rázsó, K., Pósan, E. 1131

EVIDENCE-BASED MEDICINE – QUALITY IMPROVEMENT

New models in the model (New management
challenges is the Hungarian managed care hardel)
Csedő, Z., Nagy, B., Dobák, M., Dózsa, Cs., Gulácsi, L. 1135

RECOMMENDATION

Therapy of metabolic syndrome
Metabolic Study Group of Hungarian Society
of Diabetes 1145

FROM THE LITERATURE 1155

LETTERS TO THE EDITOR 1166

BOOK REVIEWS 1167

NEWS 1168

A vese autotranszplantációja 100 évvel Ullmann Imre úttörő műtétjét követően

Langer Róbert dr. és Perner Ferenc dr.

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Transzplantációs és Sebészeti Klinika,
Budapest (igazgató: Járay Jenő dr.)

A szerzők Ullmann Imre magyar származású bécsi sebész 100 évvel ezelőtti műtétje kapcsán a vese autotranszplantációjáról adnak irodalmi áttekintést. Ullmann 1861-ben született Pécsen, majd a bécsi egyetem orvosi karát elvégezve annak I. Sebészeti Klinikáján dolgozott. 1902-ben már egy bécsi kórház főorvosaként végzett kutyákon vese autotranszplantációt majd technikailag sikeres allo- és xenotranszplantációt is. Humán vese autotranszplantációt az 1960-as évek óta végeznek elsősorban renovascularis hypertonia/aneurysma vagy uretermegbetegedések, esetleg tumor miatt. Ritka javallatot képezhet az ágyéki fájdalom-haematuria szindróma, a vese echinococcosisa, a „diótörő szindróma”, ureteroarterialis fistula, továbbá beszámoltak allograft autotranszplantációról is. Újabban a laparoszkópos technika is polgárjogot nyert és a nephrectomiát egyre gyakrabban végzik minimálisan invazív módon. Hazánkban huszonegy esetben történt vese autotranszplantáció.

Kulcsszavak: Ullmann Imre, vesetranszplantáció, autotranszplantáció

Autotransplantation of the kidney 100 years after Ullmann's pioneering operation. The authors give an overview on renal autotransplantation on occasion of Emerich (Imre) Ullmann's pioneer operation 100 years ago. Ullmann was born in 1861 in Pécs, Hungary. After finishing the Vienna Medical School, he worked on the I. Surgical Clinic of the University of Vienna. In 1902, already as the chief of surgery of a Vienna hospital he successfully performed canine kidney autotransplantation, later also technically successful allo- and xenotransplantation. Human renal autotransplantations have been performed since the early 1960's mainly because of renovascular hypertension/aneurysm or ureter injuries or tumor. Rare indications are the loin pain-hematuria syndrome, echinococcosis of the kidney, the nutcracker syndrome, ureteroarterial fistula and there are reports about allograft autotransplantations also. Lately, laparoscopy gained place and nephrectomies are done more often minimally invasive. In Hungary twenty-four cases of kidney autotransplantation were performed.

Key words: Emerich (Imre) Ullmann, kidney transplantation, autotransplantation

Ullmann Imre életútja és tevékenysége

100 esztendővel ezelőtt, 1902. március 7-én a pécsi születésű 41 éves Ullmann Imre a Bécsi Orvostársaság ülésén „Kísérletes vesetranszplantáció” címmel tartott előadást (47). Egy kutyán végzett technikailag sikeres vese autotranszplantációról számolt be. Ugyanezen évben további sikereket ért el kutyában allotranszplantációval, sőt rövid ideig működő xenotranszplantációról is beszámolhatott, melyet kutya és kecske között végzett. Alexis Carrel, az 1912. évi orvosi Nobel-díj tulajdonosa megismételte és igazolta Ullmann kísérleteit, majd kifejlesztve az ér-anasztomózis technikáját ereket, szívet, lépét, veséket és végtagokat transzplantált állatokban, továbbá felismerte a kilökődés problémáját (5). Rejtély az utókor számára, hogy Ullmann, ez a rendkívül kreatív sebész miért hagyott fel a kezdeti sikerek után a további kutatással. Ki volt ő, akinek a neve a magyar orvosi irodalomban mindössze egyetlen helyen került említésre (45)?

Elhangzott a Magyar Transzplantációs Társaság IV. Kongresszusán Harkányban, 2002. november 29-én



1. ábra: Ullmann Imre portréja (1861–1937)
A Bécsi Egyetem Orvostörténeti Intézetének engedélyével

Ullmann Imre 1861-ben született Pécsen Ullmann Móric orvos és felesége Pollák Eliza gyermekeként. A korabeli dokumentumok (30, 45) alapján

kitűnő tanulónak ismerhetjük meg, akit a pécsi ciszterciák tanítottak. 1878-ban beiratkozott a világhírű bécsi egyetem orvosi karára, ahol minden biznnyal szintén jó eredményeket érhetett el, ugyanis a végzését követően 1884-ben az I. Sebészeti Klinikán kapott állást.

Egy év speciális posztgraduális képzést kapott a Sebészi Műtéttani Intézetben, majd professzora, a Theodor Billroth-ot követő, szintén kitűnő Eduard Albert külföldi tanulmányútra küldte fiatal asszisztensét. Göttingenben, Lipszében és Berlinben (Robert Koch-nál) töltött rövidebb időt, majd Párizsba érkezett Pasteur intézetébe, ahol egyike volt a veszettség elleni vakcina első önkénteseinek (19). 1886-ban tér vissza Bécsbe, ahol fényes sebészi karrier várta: 1891-ben Albert habilitálja és docensi címet kap, 1892-ben a bécsi Irgalmas Nővérek Kórházának sebész főorvosa, 1919-ben egyetemi magántanárrá nevezik ki. 1902-ben, sikeres transzplantációs kísérleteinek évében tankönyvet jelentet meg „Die Fortschritte der Chirurgie in den letzten Jahren” („A sebészet fejlődése az elmúlt években”) címmel, melyben főként saját kísérletes sebészi tevékenységének alapján számos új műtéti eljárást javasol a bélvarratok, a gyomorresectio, a máj- és epesebészet területén és az osteomyelitis kezelésében (23). Kötelezettségei közé tartozott sebészeti előadássorozat tartása külföldiek számára, ezek mindig nagy népszerűségnek örvendtek.

Már az Irgalmas Nővérek főorvosaként kezdte vesetranszplantációs kísérleteit Sigmund Exner professzor Fiziológiai Intézetében először nyúljon, majd kutyán. Miután aszeptikus körülmények között dolgozott és az inguinalis terület helyett Exner javaslatára a nyaki régiót választotta, amit a kutya nem értek el, munkáját siker koronázta. Előtte mások is próbálkoztak Bécsben vesetranszplantációval (mint azt előadásában ő is megemlítette): Alfred Exner, a fent említett professzor sebész fia és Alfred Decastello-Rechtweh belgyógyász, a negyedik vércsoport felfedezője, ők azonban nem aszeptikus körülmények között dolgoztak és nem jártak sikerrel (21).

Ullmann mai definíció szerint autotranszplantációt végzett a következő módon: először a nyaki ereket készítette elő, az a. carotist és a v. jugularist cranialisan lekötötte. Az anasztomózisokhoz magnéziumtubusokat használt Erwin Payr akkor grazi docens, majd lipcei professzor módszere szerint. Ezt követte a nephrectomia (az oldaliság említése nélkül), és a vesét nem perfundálta, mindössze egy meleg konyhasós gézzel borította, majd az ereket csatlakoztatta a tubusokhoz. A kirekesztést megszüntetve a vese azonnal elkezdett vizeletet kiválasztani. A graft számára egy subcutan tasakot hozott létre, mely fölött a bőrt zárta, csak az ureter számára hagyott nyílást (47).

Ugyanezen év, 1902. május 1-jén sikeres kutya allotranszplantációról számolt be (5 napig vizeletkiválasztás), majd június 27-én kecske nyakára ültetett kutyavesét demonstrált (rövid ideig itt is jelentkezett vizelet). Később megkísérelt egy fiatal uraemiás hölgy könyökhajlatára sertésvesét ültetni, de az eset technikai sikertelenséggel zárult (30).

Az első világháborút követően a Monarchia szétesésével osztrák állampolgárként Bécsben maradt. Si-

keres és köztiszteletnek örvendő sebészként ismerték, különös érdeklődéssel fordult a művészetek irányába, jelentékeny miniatúragyűjteménnyel rendelkezett. 1937-ben 76 évesen hunyt el apoplexiát követően. Utolsó cikke (48) a Pasteur-vakcina 50 éve történt bécsi bevezetéséről 1937-ben abban a Wiener Klinische Wochenschrift-ben jelent meg, ahol 35 évvel azelőtt úttörő felfedezését közölte. Ugyanebben a kötetben találjuk annak az Anton von Eiselsberg professzornak méltató nekrológiáját (12), aki az 1902-es ülésen elnökölt. Egy másik folyóiratban Julius Schnitzler emlékezett Ullmann Imrére (40).

A vesetranszplantáció hőskorszaka

Jaboulay, Unger, Carrel és Guthrie kísérletes munkáját követően az első humán transzplantációkat az ukrán Voronoj kísérlete meg 1933 és 1949 között 6 esetben. A comb ereire ültette a veséket, de sikeres, funkcionáló graftról nem tudott beszámolni (49). 1946-ban Bostonban történt egy életmentő kísérlet cadaver vese ideiglenes átültetésével a kar ereire (aztán a recipiens saját veséi elkezdtek működni), majd 1950 és 1953 között Párizsban (11, 20, 28) egy orthotop kísérlet, Chicagóban (22), valamint Bostonban David Hume heterotop helyzetbe (16) ültetett át veséket, azonban mind immunuszupresszió nélkül, és csak néhány időlegesen funkcionáló graftról tudtak beszámolni. Ullmann után több, mint 50 évvel Bostonban Murray egypetéjű ikrek között végezte az első hosszú távon is sikeres vesetranszplantációt (27), melyért 1990-ben Nobel-díjat kapott. Ezzel bizonyítást nyert, hogy a vesetranszplantáció sikeres lehet genetikai azonosság esetén. Az immunuszupresszió problémái miatt azonban még körülbelül 15 évig kellett arra várni, hogy az allotranszplantáció rutinná válhasson. Közben is történtek azonban sikeres vesetranszplantációk autotranszplantáció formájában, mely műtét fokozatosan nyert teret a sebészek és urológusok körében.

Az első publikált műtétet 1961-ben Schackman és Dempster végezte arteria renalis szűkülete miatt (38). Az úttörő gondolat az volt, hogy veseparenchyma kerülhetett megmentésre az addig elfogadott inoperabilitás vagy nephrectomia helyett. Azóta is a vesearteria megbetegedései képezik a leggyakoribb indikációt.

Az USA-ban először vese autotranszplantációt a szív- és tüdőtranszplantációs úttörő munkájáról ismert Hardy végzett 1963-ban (15). Egy betegnél hydronephroticus bal vese és korábbi sérülés miatt operált, beszűkült jobb oldali ureteroureteralis anastomosis miatt végezte a jobb vese autotranszplantációját, mellyel a veseparenchyma megmentésén túl elkerülte a végleges nephrostomát is. Történelmileg érdekes a 32–36 °C-os hypothermia alkalmazása az ischiemiás károsodás elkerülésére, perfúzióról azonban nincs említés.

Marshall 1966-ban áttekintette ezen műtét alkalmazhatóságának feltételeit (25), és az addig világszer- te 36 esetben, egypetéjű ikreken végzett vesetranszp-

lantációk tapasztalataira alapozva úgy vélte, hogy 5–10% sikertelenséggel kell számolni. Az indikációk akkoriban a véletlenül végzett totális nephrectomia azonnali korrigálása (sic!), a veseartéria megbetegedései (pl. hypertonia vagy aneurysma), az aorta betegségei és az ureter anomáliái és károsodásai voltak.

Renovascularis hypertonia/aneurysma

A 70-es évek elején az arteria renalis megbetegedéseinek (pl: fibromuscularis hyperplasia, aneurysma, atherosclerosis, arteriovenosus malformatio, arteritis vagy trauma) egyetlen terápiáját, a nephrectomia szükségességét mindinkább kétségbe vonták, és az autotranszplantáció egyre inkább tért nyert (8, 29). Kétoldali megbetegedés és az arteria renalis distalis részének elváltozása esetén könnyebb volt a döntés, de lassan az a. renalis bifurcatio feletti elváltozásait is extracorporalis műtéttel és autotranszplantációval korrigálták. Az *ex vivo* technika komplex elváltozások korrekcióját tette lehetővé (31), a sebészi megoldások széles skáláját kínálva: orthotop (9) vagy heterotop transzplantáció, a vena vagy ureter átvágása nélküli mobilizálás és perfúzió, iliorenalis bypass, két ülésben végzett bilaterális autotranszplantáció stb. A revascularisatio elérhető autolog a. iliaca interna (33) vagy autolog v. saphena graft, esetleg szintetikus anyag használatával. Egyetlen centrum 54 betegén 96%-ban technikailag kielégítő és klinikailag sikeres eredményt közöltek 1990-ben (32).

Az ureter megbetegedései

Hasonlóan jó eredmények érhetők el az ureter részleges vagy teljes pótlása esetén (32). Ennek okai lehetnek az iatrogén és traumás sérülések mellett a tumor okozta elváltozások és ritkább indikációk, mint tuberculosis vagy cholesteatoma. Ezekben az esetekben az autotranszplantáció alternatívát kínálhat az ileum interpositummal vagy ureterostomával szemben.

A Boari-műtét, a pyeloureterostoma, az uretero-ureteralis anastomosis (36) és az ureterosigmoideostomia szintén részét képezhetik a sebészi palettának. Az endourológia fejlődése és az ESWL mindennapos használata minimálisra csökkentette a vesekőbetegség miatti autotranszplantációk számát.

Tumor

A vese rosszindulatú daganatos betegségeinek sebészi terápiája a radikális nephrectomia, azonban kivételes helyzetben az ép parenchyma megmentése in-

dokolt lehet. *Calne* 1971-ben közölt egy esetet, megemlítve, hogy *Gelin* volt az első, aki ezt a módszert alkalmazta (3). Ez a beteg 11 évvel a nephrectomia után jelentkezett contralateralis recidíva miatt. A vesét eltávolítva, azt először 4°C-os Rheomacrodex®, majd fruktóz-bikarbonát oldattal perfundálta, *ex vivo* resectiót végzett, majd transzplantálta 100 perc hideg ischaemiás idő után.

Ezen műtét sikerességét a dialízistől és ráktól való mentesség jelenti. A Mayo Klinika anyagában 16-ból 6 (37,5%) beteg felelt meg ennek a követelménynek (44).

Ennek magyarázata egyrészt a tünetek jelentkezésekor már előrehaladott TNM-stádium lehet, másrészt a lokális recidíva nagyobb valószínűsége. Szoros CT-kontroll javasolt a helyi kiújulás korai felismerésére. További technikai nehézséget jelenthet a véna elégtelen hossza és a thrombosis nagyobb kockázata a közvetlen posztoperatív szakban.

Az ágyéki fájdalom-haematuria szindróma (loin pain-hematuria syndrome, LPHS)

1967-ben *Little és munkatársai* írták le azt a tünetegyüttest, amikor ágyéki fájdalomhoz magyarázatlan haematuria társul, leginkább nőbetegekben. Kétségtelen, hogy a kis veseartériákban elváltozások vannak, melyhez thrombocytadiszfunkció is járul (1). A legtöbb esetben komplement (C3) immunkomplexet találtak, de szisztémás autoimmun betegséget nem sikerült igazolni (43). Szélsőséges esetekben a fájdalom mértéke miatt és a gyógyszeres terápia kimerülésével sebészeti megoldás válhat szükségessé (17, 43). Az uni- vagy bilaterális autotranszplantáció 83%-ban eredményez fájdalommentességet a capsulotomia és renalis denervatio 36%-os sikerével szemben (41). A fájdalom azonban 10–25%-ban visszatérhet ezt követően is, főleg a műtét utáni első két év során (6), sőt esetleges nephrectomia esetén a másik vesében is. Kétségtelen, hogy egy szigorúan szelektált betegpopuláció számára a konzervatív terápia kimerülésével hosszú távon hatékony kezelési alternatívát jelent az autotranszplantáció.

Néhány ritka javallat: echinococcosis, „diótörő szindróma”, ureteroarterialis fistula, allograft autotranszplantáció

A vese centrális echinococcosisának sikeres kezeléséről számoltak be *ex vivo* resectio és orthotop autotranszplantáció segítségével (46). Ez esetben egy második metszés elkerülése miatt javasolták a szerzők az orthotop helyzetet. „Diótörő szindróma” alatt azt az anatómiai variációt értjük, amikor a bal vesévéna az a. mesenterica superior és az aorta közé szo-

rul, és varicositas alakul ki a v. renalisban, esetleg a v. testicularis seu ovaricán is (39). Haematuria és vesetáji fájdalom esetén a vese autotranszplantációja jelentheti a nephronmegőrző megoldást (7).

Krónikusan alkalmazott állandó katéter ritka esetben masszív haematuriát okozhat az irritáció révén. A kiterjedt fibroticus elváltozások miatt vagy strictura esetén szintén autotranszplantáció lehet a sebészi megoldás (2).

Amikor a transzplantált vese korrekciója válik szükségessé a lokalizáció megváltoztatásával, allograft autotranszplantációról beszélünk. Két ilyen ritka eset található az irodalomban. Az egyik beteg nagyméretű, tüneteket okozó graft pseudoaneurysma miatt került műtetre, melyet *ex vivo* excísióval és autotranszplantációval kezeltek sikeresen (4). A másik betegnél medencei irradiatio vált szükségessé a vulva malignus elváltozása miatt és ez veszélyeztette a 23 éve jól működő átültetett veséjét. Ezt a vesét a túlóldali iliaca communis erekre ültették és így tudták megőrizni funkcióját (10).

A laparoszkópia térhódítása

Mivel a vese autotranszplantációja esetén két távoli metszésre van szükség hagyományos esetben: egy retroperitonealis vagy abdominális behatolási mód a nephrectomia számára és a fossa iliaca felett vezetett (Gibson-) metszés a heterotop transzplantáció számára, ez kettős megterhelést jelent a kozmetikai hátrányon kívül. A 90-es évek elején a sebészetben polgárjogot nyert laparoszkópia hamarosan elérte a transzplantációt is, ma már egyre gyakrabban a donor nephrectomiákat (élő donoros transzplantáció esetén) minimálisan invazív módszerrel végzik. Autotranszplantáció esetén nem csak a posztoperatív fájdalom jelentős csökkenése várható, hanem adott esetben egy metszéssel kevesebbet is lehet alkalmazni. Az egyik módszer szerint (14) retroperitonealis nephrectomia esetén a standard Gibson-metszésen keresztül távolítják el a vesét az izom behatolásával, de a fascia transversalis épségben tartásával, majd a transzplantációt ugyanezen metszésből végzik. Transzabdominalis nephrectomia esetén vagy periumbilicalis (13), vagy szintén a Gibson-metszés vehető igénybe a vese eltávolításához (42). A kezdeti tapasztalatok alapján a laparoszkópos technika kitűnő alternatívát kínál a hagyományos megoldással szemben, elegendő tapasztalatot feltételezve a nyitott műtéthez hasonló eredmények várhatók.

A kísérletes sebészetben további technikai újítást javasoltak azzal, hogy az egész műtétet laparoszkóposan végezték (26). Nephrectomiát követően intracorporalis renalis hypothermiát alkalmaztak egy intraarterialis ballon katéter segítségével, majd laparoszkópos anastomosisokat varrtak az ipsilaterális iliaca communis erekre.

A vese autotranszplantációja egy kivételes műtét, mely individuálisan szelektált betegeknek nyújthat sebészi alternatívát. Nem mindennapos kihívást je-

lenthet a sebész számára, viszont helyes javallat esetén nephronmegőrző (nem kell dialízis, nem kell transzplantáció!) és definitív gyógyító műtét. *Mars-hall* 1966-ban írta, hogy „nem világos, hogy miért kerül sor oly ritkán erre a műtetre, de a sebészi technika ismeretének hiánya minden bizonnyal egy jelentős tényező” (25). Szavai a mai napig érvényesek.

Hazánkban tudomásunk szerint eddig huszonegy esetben került sor erre a műtéti megoldásra, kizárólag renovascularis okok miatt. 1971-től 1982-ig *Kelemen Endre* Szekszárdon végzett 15 ilyen beavatkozást (18), majd a nyolcvanas években *Perner Ferenc* Budapesten 2 esetben, *Csajbók Ernő* Szegeden 1 esetben végzett hasonló műtétet. Újabban *Kalmár Nagy Károly* számolt be 4 pécsi esetről és *Szenohradszky Pál* további 2 szegedi műtétről (személyes közlés 2002).

A sebészet az Ullmann óta eltelt 100 esztendőben hatalmas fejlődésen ment keresztül, melynek egyik kiemelkedő bizonyítéka, hogy a szervtranszplantáció vese, máj, szív, pancreas és tüdő vonatkozásában mára rutinná vált a világ fejlettebb felén. Hazánkban 1973 óta szervezett veseprogram (35, 37), 1995 óta májprogram létezik (34), 1992 óta szív- és 1998 óta pancreasátültetések is történnek. A sebészi technika, a perfúziós folyadékok, az immunszuppresszió, a posztoperatív kezelés ma már összehasonlíthatatlan a 100 év előttivel, de elképzelhetetlen lenne mindez az olyan találemény kutatók, mint Ullmann Imre úttörő munkája nélkül. Ezen mérőföldkövekre való emlékezés azok alkotóinak megbecsülését jelenti.

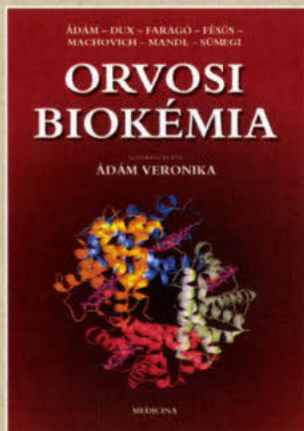
IRODALOM: 1. *Aber, G. M., Higgins, P. M.*: The natural history and management of the loin pain/haematuria syndrome. *Br. J. Urol.*, 1982, 54, 613-615. – 2. *Bullock, A., Andriole, G. L., Neuman, N. és mtsa*: Renal autotransplantation in the management of a ureteroarterial fistula: a case report and review of the literature. *J. Vasc. Surg.*, 1992, 15, 436-441. – 3. *Calne, R. Y.*: Tumour in a single kidney: nephrectomy, excision, and autotransplantation. *Lancet*, 1971, 2, 761-762. – 4. *Campbell, S. C., Gill, I., Novick, A. C.*: Delayed allograft autotransplantation after excision of a large symptomatic renal artery pseudoaneurysm. *J. Urol.*, 1993, 149, 361-363. – 5. *Carrel, A.*: Transplantation in mass of the kidney. *J. Exp. Med.*, 1908, 10, 97. – 6. *Chin, J. L., Kloth, D., Pautler, S. E. és mtsa*: Renal autotransplantation for the loin pain-haematuria syndrome: long-term followup of 26 cases. *J. Urol.*, 1998, 160, 1235-1236. – 7. *Chuang, C. K., Chu, S. H., Lai, P. C.*: The nutcracker syndrome managed by autotransplantation. *J. Urol.*, 1997, 157, 1833-1834. – 8. *Clunie, G. J. A., Hartley, C. J., Collins, G. M. és mtsa*: Renovascular hypertension: the place of renal autotransplantation. *Brit. J. Surg.*, 1973, 60, 562-564. – 9. *Dean, R. H., Meacham, P. W., Weaver, F. A.*: Ex vivo renal artery reconstructions: indications and techniques. *J. Vasc. Surg.*, 1986, 4, 546-552. – 10. *DeRoover, A., Verni, M. P., Taylor, R. J.*: Renal allograft autotransplantation before pelvic irradiation. *Transplantation.*, 2000, 70, 844-846. – 11. *Dubost, C., Oeconomos, N., Nenna, A. és mtsa*: Resultats d'une tentative de greffe rénale. *Bull. Soc. Méd. Hop. Paris*, 1951, 67, 1372-1382. – 12. *Eiselsberg, A.*: Prof. Emerich Ullmann. *Wien. Klin. Wschr.*, 1937, 50, 239. – 13. *Fabrizio, M. D., Kavoussi, L. R., Jackman, S. és mtsai*: Laparoscopic nephrectomy for autotransplantation. *Urology.*, 2000, 55, 145. – 14. *Gill, I. S., Uzzo, R. G., Hobart, M. G. és mtsai*: Laparoscopic retroperitoneal live donor right nephrectomy for purposes of allotransplantation and autotransplantation. *J. Urol.*, 2000, 164, 1500-1504. – 15. *Hardy, J. D.*: High ureteral injuries: management by autotransplantation of the kidney. *JAMA*, 1963, 184, 97-101. – 16. *Hume, D. M., Merrill, J. P., Miller, B. F. és mtsa*: Experiences with renal homotransplantation in the human. Report of nine cases. *J. Clin. Invest.*, 1955, 34, 327-382. – 17. *Karvelas, J. P., Ramsey, E. W.*: Renal autotransplantation in patients

with loin pain – hematuria syndrome. *CJS*, 1996, 39, 121-125. – 18. Kelemen E, Szarka J, Éliás S.: Renovasculáris hypertónia sebészete. Akadémiai Kiadó, Budapest, 1984, 114. old. – 19. Klimpel V.: Zum 125. Geburtstag von Emerich Ullmann (1861-1937). *Z. Exp. Chir. Transplant. Künstl. Organe*, 1987, 20, 177-179. – 20. Küss, R., Teinturier, J., Milliez, P.: Quelques essais de greffe rein chez l'homme. *Mem. Acad. Chir.*, 1951, 77, 755-768. – 21. Largiader, F.: 72 years of organ transplantation. Emerich Ullmann memorial lecture. *Eur. Surg. Res.*, 1974, 6, 197-208. – 22. Lawler, R. H., West, J. W., McNulty, P. H. és mtsai: Homotransplantation of the kidney in the human. Supplemental report of a case. *JAMA*, 1951, 147, 45-46. – 23. Lesky, E.: Die erste Nierentransplantation Emerich Ullmann (1861-1937). *MMW. Münch. Med. Wochenschr.*, 1974, 116, 1081-1084. – 24. Little, P. J., Sloper, J. S., De Wardener, H. E.: A syndrome of loin pain and haematuria associated with disease of peripheral renal arteries. *QJM*, 1967, 36, 253-259. – 25. Marshall, V. F., Whitsell, J., McGovern, J. H. és mtsai: The practicality of renal autotransplantation in humans. *JAMA*, 1966, 196, 1154-1156. – 26. Meraney, A. M., Gill, I. S., Kaouk, J. H. és mtsai: Laparoscopic renal autotransplantation. *J. Endourol.*, 2001, 15, 143-149. – 27. Merrill, J. P., Murray, J. E., Harrison, J. H. és mtsai: Successful homotransplantation of the human kidney between identical twins. *JAMA*, 1956, 160, 277. – 28. Michon, L., Hamburger, J., Oeconomos, N. és mtsai: Une tentative de transplantation rénale chez l'homme. *Aspects médicaux et biologiques. Presse Med.*, 1953, 61, 1419-1423. – 29. Momose, S., Ishisawa, N., Nakayama, H. és mtsai: Renal autotransplantation as a means of revascularization in renovascular hypertension. *Urol. Int.*, 1968, 23, 224-229. – 30. Nagy J.: A note on the early history of renal transplantation: Emerich (Imre) Ullmann. *Am. J. Nephrol.*, 1999, 19, 346-349. – 31. Novick, A. C.: Management of intrarenal branch arterial lesions with extracorporeal microvascular reconstruction and autotransplantation. *J. Urol.*, 1981, 126, 150-154. – 32. Novick, A. C., Jackson, C. L., Straffon, R. A.: The role of renal autotransplantation in complex urological reconstruction. *J. Urol.*, 1990, 143, 452-457. – 33. Novick, A. C., Stewart, B. H., Straffon, R. A.: Extracorporeal renal surgery and autotransplantation: indications, techniques and results. *J. Urol.*, 1980, 123, 806-811. – 34. Perner F.: Májtranszplantáció Magyarországon. *Orv. Hetil.*, 1996, 137, 2358-

2362. – 35. Perner, F., Járay, J., Alföldy, F. és mtsai: The results of 1009 kidney transplantations performed in Hungary. *Surg. Today*, 1996, 26, 561-567. – 36. Perner F., Járay J., Alföldy F. és mtsai: Experiences with ureteroureteral anastomosis in renal transplant: early complications and late results. *Transplant. Proc.*, 1984, 16, 1335-1336. – 37. Perner F., Megyaszai S., Járay J. és mtsai: Sikeres veseátültetés Magyarországon. *Orv. Hetil.*, 1974, 115, 2067-2068. – 38. Schackman, R., Dempster, W. J.: Surgical kidney. *Br. Med. J.*, 1963, 2, 1724-1728. – 39. de Schepper, A.: „Nutcracker” phenomenon of the renal vein causing left renal vein pathology. *J. Belge. Radiol.*, 1972, 55, 507-511. – 40. Schnitzler, J.: Emerich Ullmann. *Wien. Med. Wschr.*, 1937, 87, 251. – 41. Sheil, A. G., Chui, A. K., Verran, D. J. és mtsai: Evaluation of the loin pain/hematuria syndrome treated by renal autotransplantation or radical renal neurectomy. *Am. J. Kidney Dis.*, 1998, 32, 215-220. – 42. Shekariz, B., Lu, H., Duh, Q. és mtsai: Laparoscopic nephrectomy and autotransplantation for severe iatrogenic ureteral injuries. *Urology*, 2001, 58, 540-543. – 43. Spitz, A., Huffman, J. L., Mendez, R.: Autotransplantation as an effective therapy for the loin pain-hematuria syndrome: case reports and a review of the literature. *J. Urol.*, 1997, 157, 1554-1559. – 44. Stormont, T. J., Bilhartz, D. L., Zinke, H.: Pitfalls of “bench surgery” and autotransplantation for renal cell carcinoma. *Mayo. Clin. Proc.*, 1992, 6, 621-628. – 45. Török B.: Egy elfelejtett magyar tudós, Dr. Ullmann Imre (1861-1937). *Orv. Hetil.*, 1974, 115, 2069-2071. – 46. Tscholl, R., Ausfeld, R.: Renal replantation (orthotopic autotransplantation) for echinococcosis of the kidney. *J. Urol.*, 1985, 133, 456-457. – 47. Ullmann, E.: Experimentelle Nierentransplantation. *Wien. Klin. Wschr.*, 1902, 15, 281. – 48. Ullmann, E.: Zur Einführung der Pasteurimpfung vor 50 Jahren in Wien. *Wien. Klin. Wschr.*, 1937, 50, 44. – 49. Voronoy, Y.: Sobre el bloqueo del aparato reticuloendotelial del hombre en algunas formas de intoxicacion por el sublimado y sobre la transplantacion del rinon cadaverico como metodo de tratamiento de lo anuria consecutiva aquella intoxicacion. *El Siglo Med.*, 1936, 97, 296.

(Langer Róbert dr., Budapest, Baross u. 23. 1082
e-mail: roblanger@hotmail.com)

A MEDICINA KÖNYVKIADÓ ajánlata



Orvosi biokémia Szerkesztette: Ádám Veronika

A tankönyv tartalmazza az alapvető biokémiai ismereteket, a szervezetet felépítő molekulák egyszerű leírásától a folyamatok szabályozásáig. A szerzők összefoglalják a gyakorlati orvostudományban is egyre nagyobb jelentőségű molekuláris biológia tudásanyagát. Az orvostanhallgatókon kívül jó szívvel ajánljuk a könyvet azoknak az érdeklődő orvosoknak is, akik szakmájuk egy-egy problémájának megértéséhez szeretnék megismerni a molekuláris történéseket, vagy egyszerűen csak képet kívánnak kapni arról, hogy meddig jutott a biokémia az életfolyamatok megismerésében azóta, hogy elhagyták az egyetemet.

Formátum: 202 × 285 mm Terjedelem: 600 oldal Bolti ár: 8400 Ft



Plavix®

sanofi~synthelabo

clopidogrel 75 mg filmtabletta



MÉG HATÉKONYABB VÉDELEM AZ ATHEROTHROMBOSIS SZÖVŐDMÉNYEI ELLEN

- új ADP – receptor antagonist, mely hatékonyan csökkenti a myocardialis infarctus, az ischaemiás stroke és a vascularis halálozás kockázatát atherosclerosisos betegekben – bármely érterület érintettsége esetén⁽¹⁾ (myocardialis infarctus, stroke vagy igazolt perifériás érbetegség)
- a CAPRIE vizsgálatban 16 ország 384 centrumának 19185 fős betegpopulációján 26%-kal több ischaemiás eseményt előzött meg, mint az acetilszalicilsav^(1,2)
- kedvező hatása a mindennapi klinikai gyakorlatban még kifejezettebb: a CAPRA vizsgálat eredményei alapján a Plavix további ischaemiás események megelőzésére képes⁽³⁾
- biztonságos és jól tolerálható⁽¹⁾

PLAVIX 75 MG FILMTABLETTA
SANOFI-SYNTHELABO

ATC kód:
B01A C04

HATÓANYAG: 75 mg clopidogrelum (97.875 mg clopidogrelum hydrogensulfuricum formájában) filmtablettánként.

Segédanyagok: mannit, hidroxipropil-cellulóz, Macrogol 6000, mikrokrisztályos cellulóz, hidrogénezett ricinusolaj, hipromellóz, titán-dioxid, vörös vas-oxid, laktóz, triacetin, kamauba viasz.

JAVALLATOK: Ischaemiás vascularis történések előfordulásának csökkentése olyan betegeknek, akiknek anamnézisében szimptomás atherosclerosis (ischaemiás stroke, myocardialis infarctus, bizonyított perifériás artériás betegség) szerepel.

ELLENJAVALLATOK: A gyógyszer hatóanyagával vagy valamelyik összetevőjével szembeni túlérzékenység. Súlyos májkárosodás.

Aktív patológiás vérzés (gyomorfekély, intracranialis vérzés). Terhesség, szoptatás. 18 év alatti életkor.

ADAGOLÁS: Felnőttek és idősek: 75 mg clopidogrel egyszeri napi adagban táplálékkal vagy anélkül adandó.

MELLÉKHATÁSOK: Haemorrhagiás rendellenességek: vérzések (9,3%): purpura, haematoma, orrvérzés. Súlyos vérzések (1,4%), gastrointestinalis vérzés. Ritkán haematuria, a szem bevérvése (kötőhártya), intracranialis vérzés. Haematológiai eltérések: súlyos neutropenia (0,04%), aplasticus anaemia (1 eset). Súlyos thrombocytopenia (0,2%). Gastrointestinalis: abdominális fájdalom, dyspepsia, gastritis, nausea, constipatio, diarrhoea, flatulencia. Gyomor-, ill. nyombélfekély (0,7%). Bőr és függelék rendellenességek: BŐRKIÜTÉS, VISZKETÉS. Centrális és perifériás idegrendszeri zavarok: fejfájás, kábultság, szédülés, zsibbadás. Máj- és eperendelenségek. Egyéb: nagyon ritkán bronchospasmus, angioedema, anaphylaxiás reakció, thrombotikus thrombocytopeniás purpura (1/200000)

A clopidogrel farmakológiai hatásával szembeni antidotumot eddig nem találtak. A clopidogrel hatására megnyúlt vérzési időt a thrombocytá transzfúzió visszafordíthatja.

FIGYELMEZTETÉS: Akut myocardialis infarctusban szenvedő betegek clopidogrel terápiáját nem szabad a myocardialis infarctust követő első napokban elkezdni. Adatok hiányában a clopidogrel nem javasolható instabil angina, PTCA, CABG és akut ischaemiás stroke (kevesebb, mint 7 nap) kezelésére. Óvatosan alkalmazható olyan betegekben, akik számára fennállhat a fokozott vérzés rizikója. A clopidogrel alkalmazását 7 nappal az elektív műtét előtt abba kell hagyni. A clopidogrel meghosszabbítja a vérzési időt, ezért óvatosan kell alkalmazni vérzésre hajlamosító léziókban (főleg gastrointestinalis és intraocularis) szenvedő betegekben.

A betegeket tájékoztatni kell arról, hogy a vérzés a szokásosnál tovább tarthat clopidogrel szedése esetén és bármilyen szokatlan vérzésről be kell számolniuk orvosuknak. A betegeknek tájékoztatni kell az orvosokat és a fogorvosokat a clopidogrel szedéséről. Súlyos májbetegségben és vesekárosodásban szenvedő betegekben csak a terápiás előny/kockázat gondos mérlegelése után szabad alkalmazni. Clopidogrel és warfarin vagy acenocumarol együttadása nem ajánlott. A vérzés lehetséges fokozott rizikója miatt clopidogrelt óvatosan kell együtt adni acetilszalicilsavval, heparinnal, vagy thrombolyticumokkal. Potenciálisan gastrointestinalis vérzést előidéző gyógyszereket (pl. nemszteroid gyulladásgátlók) óvatosan kell alkalmazni clopidogrelt szedő betegekben.

OGYI-ENG. SZÁM: 4137/41/2001.

Kérjük olvassa el a teljes alkalmazási előíratot!

Irodalom: 1. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). Lancet 1996;348:1329-39. 2. Antiplatelet Trialists Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy - I: prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. BMJ 1994, 308: 81-1006. 3. Caro JJ et al (The CAPRA Study Group): Generalizing the results of clinical trials to actual practice: the example of clopidogrel therapy for the prevention of vascular events. Am J Med 1999, 107: 68-72.

Sanofi-Synthelabo Rt. 1045 Budapest, Tó u. 1-5. P. O. Box: Hungary-1325 Budapest, Pf. 110
Tel.: (361) 370-4007 – Fax: (361) 370-2790 • Információs Szolgálat: 370-0805

Az atherosclerosis patogenezeise

Jakab Lajos dr.

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, III. sz. Belgyógyászati Klinika, Budapest
(igazgató: Karádi István dr.)

A közlemény az atherosclerosis patogenesisével foglalkozva a legújabb vizsgálati eredmények alapján összefoglalja az atherosclerosis beindulásával, az ér falban zajló krónikus jellegű, egyedi tulajdonságokat hordozó inflammációval összefüggő ismereteket. Érinti a szervezeti inflammatoricus válasz általános jellegzetességeit, a szoba jöhető infekciók, valamint az autoimmun válasz lehetséges szerepét, következményeit. Külön fejezetben összegzi a lipoproteinek, valamint a kötőszöveti mátrix, a proteoglikánok, glükózaminoglikánok közreműködését a patogenetikus láncolatban, továbbá a proteoglikánok és a lipoproteinek kapcsolódásának kiemelkedő fontosságát. Megállapítja, hogy az ér falban zajló, egyedi jellegzetességekkel rendelkező krónikus inflammációnak alapvető szerepe van a folyamat beindításában és teljes lefolyásában. Az infekciók és az alig vizsgált immunodeficientia jelentősége bizonytalan. Az atherosclerosis szindróma körülírható a következőképpen: a szervezet nem specifikus krónikus inflammatoricus reakciójáról van szó specifikus vasculitis alakjában, ami alapot képez atheroscleroticus processus létrejöttéhez.

Kulcsszavak: atherosclerosis, patogenezis, inflammatio, lipoproteinek, proteoglikánok

The pathogenesis of atherosclerosis. The article dealing with the pathogenesis of atherosclerosis, summarizes the knowledge, which relies on the latest investigative results, and which is in connection with the starting of atherosclerosis and with the chronic type inflammation ongoing in the arterial vessel wall, having individual characteristics. Then the general features of the inflammatory response of the organism, the emerging infections, just as that of the autoimmune phenomena are touched upon. The importance of the contribution to the pathogenetic chain of the lipoproteins, the connective tissue matrix proteoglycans and glycosaminoglycans is summed up in distinct chapters. The distinguished significance of the attachment between the proteoglycans and lipoproteins, oxydized lipoproteins is particularly underlined. It is established that the chronic nature inflammatory process, possessing individual characteristics, has essential role in the starting, development and in the entire course of the pathological process. The impacts of infections, and that of the possible immunodeficiencies are uncertain. In the author's opinion the definition of atherosclerosis syndrome might be as follows. The point is a non specific chronic inflammatory response of the organism in the form of a specific vasculitis, which constitutes ground to the development of the atherosclerotic process.

Key words: atherosclerosis, pathogenesis, inflammation, lipoproteins, proteoglycans

Rövidítések: Ag = antigen; α_2M = α_2 -macroglobulin; α_2MR/LRP = α_2 -makroglobulin-receptor/lipoproteinreceptor related protein; AP = akut fázis; At = antitest; Ather = atherosclerosis; Chl = Chlamydia; Chol = koleszterin; Ch-SO₄ = kondroitin-SO₄; CMV = Cytomegalovirus; CRP = C-reaktív protein; DM = diabetes mellitus; FGF = fibroblast growth factor; FN = fibronectin; Fvs = fehérvérsejt; GG = glükózaminoglikán; Gran = granulocyt; HDL = high density lipoprotein; HLA = human leukocytantigén; HSP = hőshockprotein; ICAM1 = intercellularis adhéziós molekula-1; IDL = intermedier density lipoprotein; IL = interleukin; inflam = inflammatio; LDL = low density lipoprotein; LDLR = low density lipoprotein receptor; LED = lupus erythematosus disseminatus; LP = lipoprotein; LPS = lipopoliszacharid; Ly = lymphocyt; MCP1 = monocyt kemoattraktáns protein-1; M-CSF = monocyt kolóniasztimuláló faktor; Mo/Ma = monocyt/macrophag; M = molekula; oxLDL = oxidált low density lipoprotein; oxPL = oxidált foszfolipid; PAF = platelet activating factor; PCP = polyarthritiss chr. progressiva; PF4 = platelet factor-4; PDGF = platelet derived growth factor; PG = proteoglikán; PL = foszfolipid; PSGL1 = P-szelektin glikoprotein ligand-1; R = receptor; SAA = szérumamiloid-A; SIS = simaizomsejt; TcR = T-sejt receptor; TGF β = transforming growth factor- β ; Th1 = T-helper-sejt 1-es típusa; Th2 = T-helper-sejt 2-es típusa; TNF α = tumornecrosis faktor- α ; Thrc = thrombocyt; VCAM1 = vascularis sejt adhéziós molekula-1

Az atherosclerosis (Ather) patogenezeisének kutatása napjaink fő érdeklődési körébe tartozik. Az elődök halálozási okai között az infectiosus betegségek és az éhínség voltak az elsők között. A járványokat túlélt nemzedékek szervezetének védőmechanizmusai, az elhárító, reparatív elősegítő inflammativ (inflam), valamint a természetes és adaptív immunrendszer évezredek alatt adekvát (?) módon fejlődött. Az életmód, táplálkozási szokások módosulása, a civilizáció, az infekciók elleni küzdelem sikerét elősegítő tényezők (vaccinációk, antibiotikumok) a fertőző betegségek visszaszorulását eredményezték. A morbiditási, mortalitási okok között egyre előkelőbb helyre kerültek a cardiovascularis betegségek a diabetes mellitus (DM) és a malignus tumorok (39). Ma már bizonyos, hogy az Ather és a DM patogenezeisében döntőek a környezeti, inflammációs és genetikai faktorok. Olyan infekciók megjelenése vált lehetővé, amelyek kisebb jelentőségűek voltak az evolúció ko-

rábbi szakaszaiban. Az nehezen vitatható, hogy az individuuum egyéni életében, vagy az individuumok alkotta társadalom méreteiben elszívott, összesített fertőzés terhelés következményekkel jár, s megmutatkozhat pl. az Ather kialakulásában. Az inflam és az infectio azonban sem szemantikai, sem biológiai értelemben nem identicus fogalmak. Az ismert rizikótényezők a súlyos Ather esetek kb. 40%-ában nem lelhetők fel (43). Mindezek alapján indokoltnak látszik az Ather patogenezisével összefüggő ismeretek összefoglalása.

Az atherosclerosis indulása, kezdetei

Az Ather az első évtizedben kezdődik. Az arteriák (aorta) endotheliumán zsíros csíkozott jelenik meg, amely mint ismeretes, subintimalisan elhelyezkedő Ma-okból és SIS-ekből származó ún. habos sejt halmazokból áll. Ezek rövidebb-hosszabb ideig fennállnak, terjednek, visszafejlődnek, majd újból megjelennek. Egyes foltok tovább fejlődnek, fibrosus plaque, fibrosus-zsíros-atheromás plaque alakul ki, ami szövődmenyes formát ölthet necrosissal, inflammatioval, thrombusképződéssel. Fontos adat, hogy az intimában már csecsemőkben kialakul az ún. érfal-asszociált dendriticus sejt-hálózat, elsősorban az érelágazódások közelében, a turbulens áramlás miatt fokozott stressznek kitett helyeken.

Az Ather indulásakor az intimában Mo/Ma sejtek, Ly-k – amelyek kb. 70%-a CD3⁺ CD4⁺ αβTcRLy – található, de sajátos, hogy a γδTcRLy-k aránya meghaladja a 10%-ot, ami legalább kétszerese a vérben észlelhetőnek. Ez utóbbiak különös affinitással reagálnak HSP-ekkel. A Mo/Ma jelenlét phagocytatevékenységet takar, amit az Ag-ek a CD4⁺ Ly-k számára történő bemutatása követ. A kölcsönös sejtaktiváció TNFα, IL-1β, IL-6 citokinek termelődését és további ún. inflam.-s folyamat gerjesztését hozza magával. A CD4⁺ Tly-k nagyobb része valóban aktivált állapotú, tehát HLA-DR⁺CD25⁺. A Th1 típusú citokinek (IL-2, INFγ) termelő Tly-k száma meghaladja a Th2 típusú termelőket. A CD 3 + CD8 + Tly-k száma messze elmarad a CD4⁺ Tly-k mögött.

Az endothelium korai aktiválódása két irányból következhet be. Ha történt microlaesio, ami citomorfológiailag követhető, a sejtaktiváció perilaesionalis lesz. Az intimalis Mo/Ma-Tly tevékenység eredményeként szekretálódó citokinek hasonlóan aktiválják a közeli endotheliumot. Az aktivációs funkcionális változások sorát indítja be. A Weibel-Palade-testekben tárolt P-szelektin és von Willebrand-faktor felszabadul. A P-szelektin megjelenése a membránon PSGL1 számára teszi lehetővé a kötődést. Beindul az a többlépcsős, pontosan regulált folyamat, ami végül Fvs-ek extravasációját eredményezi. A P-szelektin megjelenése a membránon gyors, kb. 30'-en belül reinternalisatio vagy vedlés következik be. A P-szelektin-PSGL1 híd a Fvs-ek kikapcsolását biztosítja az endotheliumon. Az aktivált

endotheliumsejt-produktum PAF R-ai a Fvs-ek felszínén constitutív módon jelen vannak. A laza kapcsolódást a Fvs β-integrinek és endothelium VCAM1, ICAM1 adhéziós molekulák interakciója, azaz stabil összeköttetés követi, ami előfeltétele a transendothelialis migrációnak. A Fvs-ek a kikapcsolás alatt görgő mozgást végeznek. Ha ezalatt érkezik szignál az endotheliumból, létrejön a stabil kapcsolat, ha nem, a P-szelektin elengedi a pányvát, a Fvs szabaddá válik és folytatja körútját az erekben.

A Mo/Ma eredetű citokinek (TNFα, IL-1β) E-szelektin termelődését indukálják az endotheliumban. Az előbbi, azonnali adhéziós választ az inflam-t beindító inzultus jellegétől függően a későbbi adhéziós válasz követheti, erősítheti. Ebben az endothelium az E-szelektint használja fel a kikapcsoláshoz, a Fvs-ek számára pedig ez esetben kemokinek (IL-8, MCP1) jelentik a második szignált. Az E-szelektin csak stimulánsra képződik, nem tárolódik. Koncentrációmaximumát kb. 12 óra alatt éri el, és kb. 24 óra alatt normalizálódik. A Gran-, Mo-, Ly-migratio történései hasonlóak, ha van is bizonyos különbség a finom regulációban, időbeliségben (11, 18, 34, 37, 38).

A Thrc-k válasza a Fvs-ekéhez hasonlóan alakul. Aktiválódásuk pl. PAF, trombin, oxPL-ek hatására következik be. A Fvs-membrán PSGL1 lehetővé teszi a Mo-Thrc találkozást. A találkozó megnyilvánulhat rozettaszerű jelenség formájában és a kapcsolódás jellegét, tartamát a kiváltó inger természete számottevően befolyásolja. Az oxLDL által kiváltott ingerület pl. intenzívebb, tartósabb, mint amit más ingerek okoznak. Ennek a Thrc-k érfali depositiójában, az Ather keletkezésében, a szövődmenyek alakulásában egyaránt fontossága van (5, 38).

Inflammatio a szervezetben

Az Ather korai szakaszaival kapcsolatos összefoglalás kétségbevonhatatlanul hasonlatos ahhoz, amit az inflam-s folyamat leírásában olvashatnánk. A szembevetéssel ellenére mégis megválaszolatlanok maradnak fontos kérdések. Mik a különbségek? Mi indítja be az egyedi, sajátos vasculitist? Ok, vagy okozat? Az inflam és infectio nem mindig választódnak el egymástól élesen. A rokon fogalmak, meghatározások említése sokszor nem egyértelmű. Mindezek indokoltá teszik az inflam fogalomkör megrajzolásának megkísérlését.

Szöveti laesiót okozó behatások, mint infectio, trauma, égés-fagyás, műtét, ischaemia, malignus tumor, metabolikus zavar, toxikus ágens, hypersensitiv immun- vagy autoimmun reakció elhárító szervezeti választ indítanak be, amelynek lehetnek lokális jelenségei, de abban részt vesz az egész organizmus. Ennek a válasznak a megjelölése lehet az AP reakció szindróma, esetleg az utolsó szót elhagyva. Az elhárító választ, a laesiót létrehozó behatás váltja ki. „Megmozdul” az egész szervezet, hogy a károsodást kiváltó okot eliminálja, a szöveti károsodást csökkentse, a szövetek integritását helyreállítsa. A

behatás, a kórokozó bejutási pontjának megfelelően körülírtán megjelenhetnek a klasszikus elváltozások (rubor, calor, dolor, tumor, functio laesa), de azok nem mindig teljesek, vagy nem hozzáférhető a közvetlen észlelés számára. De akár van közvetlen, vagy vizsgálóeljárásokkal észlelhető lokális folyamat, akár nincs, általános szervezeti válasz mindig kiváltódik, ami szintén lehet olyan enyhe, hogy észrevétlen marad. A szervezeti választ a citokinhálózat stimulációjára a neuroendokrin rendszer vezérli, de minden szerv, szövet részesedik benne. Kitétetett feladat hárul a májra és az immunrendszerre. A gyulladás, lob, inflam fogalmak általában a lokális szöveti folyamatra használatosak, de a lokális elváltozáshoz mindig társul szervezeti AP reakció. A behatás jellege, helye, súlyossága, tartama döntő a lokális jelenségek, az inflam alakulása és a szervezeti AP reakció jellege tekintetében egyaránt.

Az inflam keretében a vérből védekező faktorok, az immunválasz sejtjei jutnak a sérült szövetbe. A lokális elhárító válasz percekben belül beindul, a Mo/Ma-ok phagocytálják a kórokozókat, szöveti bontástermékeket. Az endothelium aktiválódik a szekretált citokinek hatására, kemokinek, adhéziós molekulák által irányított Mo-, Gran-, Ly-migratio indul a sérült szövetekbe. A Ly-k szignálokat küldenek a Mo-knak, amelyek további citokintermeléssel válaszolnak. Az endothelium aktivációja az inflam beindulásának előfeltétele és az a kis arteriákat és postcapillaris venulákat érinti. Azonnal beindul a természetes immunválasz. A Mo/Ma sejteken ún. mintázat felismerő R-ok vannak, amelyek alkalmassak egyedi kórokozók felismerésére, aktiválódik a komplementrendszer. A Ly-k odaáramlása, az Ag bemutatása a CD4⁺ T-Ly-knak az adaptív immunválasz beindulását, a specifikus At-ek képződését jelzik. Ezek belépése a védekezésbe jónéhány napot késik, éppen addig van szükség arra, hogy a nem specifikus inflam-s és természetes immunválasz elindítsa és esetleg be is fejezze az elhárítást. A sérülés helyén összegyűlt sejtek által termelt citokinek (TNF α , IL-1 β , IL-6) autokrin, parakrin és „endokrin” jellegű hatással rendelkeznek, elviszik a károsodás hírért a szervezet minden sejtjéhez.

Az említett citokinek a hepatocytákban az ún. AP reakciók szintézisét indítják be, amelyeknek fontos szerep jut az elhárító válaszban. Az ismert reakciók száma meghaladja a negyvenet. Legnagyobb részük glikoprotein, de néhány jellegzetes képviselőjük (CRP, SAA) polipeptid. Nagyobb csoportjuk plazmabeli koncentrációja gyorsan emelkedik, ún. pozitív AP reakció. Egyeseké kb. 50%-kal (cöroloplazmin, C3, C4 komponens), másoké 2–4-szeresére (orozomukoid, α 1antitripszin, α 2haptoglobin), míg másoké akár 100–1000-szeresére (CRP, SAA) növekszik. Az ún. negatív AP reakciók plazmaszintje csökken. Közéjük tartozik az albumin, transzferrin, α 2HSGlikoprotein, HDL-ApoA (5, 11, 16, 19). Az AP reakciók egyedi biológiai funkciókkal rendelkeznek (proteázgátlók, antioxidánsok, transzportmolekulák stb.). Az orozomukoid kötődni képes Ly-khoz, E-szelektinhez, befolyásolva funkciójukat. Az egyedi hatások nyomon követhetők az inflam-ban, de sokkal fontosabb a „zenekar” együttes produkciója, amely a kórokozó agens eltávolítását, a szöveti szerkezet restitúcióját szolgálja (18, 19, 24).

A pontosan regulált inflam-s válasz tehát nem káros a szervezetre, éppen annak a védelmét segíti. Nem az inflam, pl. tonsillitis acuta, a „betegségünk”, hanem a *Streptococcus-infectio*, amely a tonsillitist kikényszerítette. Ugyanez mondható el pl. a kenyérvágó kés okozta sérülésről. Fájdalmas helyi inflam-val járt ugyan, de teljesen gyógyul. A szervezeti AP reakció és szerves részét alkotó helyi inflam kimenetele különböző lehet. Előfordulhat, hogy a szervezetet ért behatás jellege, intenzitása, vagy a nem hibátlan szervezeti regulatio miatt az inadekvát AP reakció pusztulásba sodorja az organizmust (19, 38).

Inflammatio és atherosclerosis

Bizonyos, hogy az Ather kialakulása során az érfalban inflam, egyedi vasculitis zajlik. Ather-ban az inflam mindig szigorúan lokalizált, multiplex-fokális jellegű. Ha van endotheliumlaesio, az nagyon körülírt, az endotheliumsejt-aktiválódás hasonlóan az. A secretált citokinek mennyisége mikrokörnyezeti hatás kiváltásához elegendő csupán. Kizárólag az artériák, főként azok praedilectiós helyei érintettek, a venulák kimaradnak az eseményekből. Kezdetben a történések csak az intimát és az endotheliumot érintik, a média és adventitia involválódása csak később következik be. A Gran-k végig, csaknem teljesen hiányoznak, csak a szövődményekben válnak szereplők. A domináns sejtek a Mo/Ma-ok és Ly-k, kevés mastocytá, azaz ab origine krónikus inflam, krónikus jellegű vasculitisről van szó. Krónikus inflamhoz nem tartozhat AP reakció, de krónikus választípus igen. A jellegzetességek gyökerei a rizikófaktorok társulásában, az endotheliumlaesio kis kiterjedésében, az endothelium egyedi „szervi” funkcionális jellegében, az endothelium kivételes adhéziós molekula constellatiójában, az arteriálfal felépítésében keresendők (4, 5, 29).

A klinikai vonatkozások miatt fontos, hogy a vérben megjelenjen az endotheliumról, a migrációs sejtek membránjáról levált adhéziós M (VCAM1, ICAM1, P-, E-szelektin), kimutathatók a citokinek és R-aik, nyomon követhetők az AP reakciók szintváltozásai. A nyert adatok összevethetők a rizikófaktorokkal. Törekvés irányul a szövődmények megjölására, a prognózis megítélésére (40).

Instabil angina, akut myocardiuminfarctus esetén végzett vizsgálatok szerint az IL-6, CRP, sICAM1 koncentrációja emelkedik, a P-, E-szelektin, VCAM1 vérszintje nem változik (1, 36). Mások a VCAM1-, sICAM1-, E-szelektin-szint változásainak jelentőséget tulajdonítanak a cardiovascularis mortalitás várható alakulásában (3, 14). Nagy érdeklődés fordul a plazmabeli CRP-változások felé. AP reakcióban nagyon korán, jelentősen emelkedik koncentrációja. Fokozza az IL-6, TNF α , IL-1 β , az endothelin1. szekrécióját, Ma-okban az LDL-felvételt, a VCAM1-, ICAM1-megjelenést, az MCP1-produkciót (47).

Az arteriálfalban az enzimatikusan degradált LDL-M aktiválja a komplementrendszert, ami az inflam. perzisztálását segíti elő. A CRP kötődni képes ezen degradációs termékekhez, és a keletkező komplexu-

sok tovább erősítik a komplementaktivációt. Fontos észlelés, hogy az intimában a CRP-depositio megelőzi a Ma-felzaporodást. A vizsgálatok alapján egyre inkább teret nyer az a vélekedés, hogy a CRP nem csupán jelzője az inflam talaján keletkező Athernak, hanem közvetlen szerepe lehet annak kialakulásában, progressziójában. Általános megítélés szerint a plazma CRP-koncentrációjának 5 mg/l fölé emelkedése jelez kóros folyamatot. A krónikus inflam-hoz csatlakozó eltérések ennél kisebbek. Egy nagyobb vizsgálat alanyainak átlagos koncentrációi így alakultak: infarctusmentesek 1,13, az infarctust elszenvedők 1,51, a dohányzók 2,2 mg/l (22, 46, 47). Ehhez még hozzáfűzhető, hogy a hónapokon át folytatott megfigyelések alatt a vizsgált személyek biztosan átéltek kisebb-nagyobb AP reakciót kiváltó károsodást, hisz egy harapás kenyeret nem fogyasztunk el gingivalis microlaesio nélkül. Kérdés tehát, hogy a plazmabeli CRP-meghatározásoknak mi a valódi klinikai értéke az Ather és progressziója tekintetében (1, 31, 40). A másik pozitív AP reaktáns fibrinogén plazmaszintjének csaknem konstans emelkedése Ather-ban régóta ismert. A vérárvadásal való szoros kapcsolata ennek jelentőségét külön aláhúzza. Klinikai felhasználhatóságát a szinkron történő más pozitív reaktáns (orosomuroid, α 1-antitrypsin α 2haptoglobin) koncentrációk meghatározása tovább finomítja (11, 24).

A hidroximetilglutaril-koenzimA reduktáz gátló statinszármazékok a Chol-szint-csökkentő hatás mellett jelentős antiinflamatoricus effektussal rendelkeznek. Csökken a plazma CRP-szintje, növekszik az endothelium NO-termelése, gátlódik a SIS-proliferatio, az MCP1-termelés, az $\alpha_1\beta_2$ - és $\alpha_4\beta_7$ -integrinek kötődése ICAM1-hez, illetőleg VCAM1-hez, a Fvs-transmigratio. A hatásmód pontosan nem ismert, lehetséges, hogy a nem szterol mevalonát derivátumok bioszintézisének befolyásolásáról van szó. Az eddigi megfigyelések szelektív inflam-gátló statinszármazékok szintézisével kecsegtetnek (7, 12, 32, 42).

Infectio és atherosclerosis

Ha van inflam, akkor lehet infectio is. Ez a gondolatmenet sugallhatja az infectiosus agens szorgos keresését Ather-ban. Felmerült a lehetséges kórokozók egész sora, így pl. *Chl. pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcusok*, *E.coli*, *Helicobacter pylori*, CMV, EB, herpesvírusok. Közülük talán a *Chl. pneumoniae* és a CMV a leggyanúsabbak. Kérdés, hogy az érfali infectio az Ather melyik fázisában jelentkezik, korán, a progresszióban, vagy csak komplikációkban.

Kifejlődött laesiók kb. 50%-ában mutatták ki *Chl. pneumoniae*, HSP60 és humán HSP60 jelenlétét (11, 15, 30, 37). A Gram-pozitív baktérium sejttal egyik fő komponense a peptidoglikán, a humán bélfőrában jelentős mennyiségben fordul elő. Kötődik CD14R-hoz, Ma-aktiváció révén inflamatoricus és naturális immunválaszt generál. Vulnerabilis atheroscleroticus plaque-ban az esetek jelentős hányadában kimutatták a peptidoglikánt és Co-R-át

(21). *Chl. pneumoniae* art. coronaria angioplasticára került egyénekben a sinus coronariusban közel egyharmad arányban fordult elő (50).

A kórfolyamat indulási idejéről alig vannak (lehetnek) adatok, nem szólnak a közlemények immunodeficientiáról (naturális, adaptív), csak alig az AP reakció szabályozásának esetleges congenitalis hibáiról. Hogyan értékelhetők az eddigi vizsgálati eredmények? Az Ather beindításában és progressziójában infectio szerepe nem bizonyított, bár az endothelium microlaesioja kaput nyithat kórokozók számára. Az atheromatous plaque kialakulásában, szerkezetének alakításában az infectio nem elhanyagolható jelentőségű.

Autoimmun folyamat atherosclerosisban

Stressz hatására, vagy különböző patológiás folyamatokban egyaránt észlelhető az immunodomináns HSP-ek megjelenése. Stresszként értékelhető az artéria bifurcatio közelében kialakuló turbulens áramlás, a vérnyomás emelkedése, endothelialis károsodást előidéző okok. HSP-ellenes auto-At-ek és plaque-ból származó reagáló TLY-ák jelenléte igazolást nyert. Kísérletesen a HSP60-nal történő immunizálás plaque kialakítását sietteti.

A human HSP60 homológja a mycobacterialis HSP65 és a *Chl* HSP60. Nagy betegcsoportokban pozitív szignifikáns összefüggést figyeltek meg az art. carotisok Ather-a és a HSP65-ellenes At-ek előfordulása között. *Chl. pneumoniae* és HSP60-ának plaque-beli előfordulása már említésre került. HSP60-ellenes At-ek jelenléte és az Ather klinikai súlyossága között összefüggés volt kimutatható. A HSP-ellenes auto-At jelenléte akkor minősült fontosnak, ha együtt járt *Chl* HSP60-ellenes IgA-osztályú At-ek és emelkedett CRP-szint jelenlétével (15). A humán és *Chl* HSP60-ellenes At-ek keresztreakciót mutató volta feltételezhető, de vannak ennek ellene szóló adatok (30). A plaque-ban a $\gamma\delta$ TcR γ -ák aránya megnövekedett, amelyek gyakran reagálnak HSP-ekkel (37, 48). A habos sejtek keletkezésében meghatározó oxLDL-ellenes auto-At-ek összefüggésben vannak az art. carotisok Ather-ával, az infarctus myocardii előfordulásával. A szérumbeli Chol-ellenes auto-At-ek védőfunkciója valószínűsíthető, immunkomplexus képzése, komplement-R-hoz való kötődése és így az LDL eliminációjának elősegítése útján. Kísérletesen foszforilkolinderivatum-ellenes auto-At-eket észleltek, amelyek érdekes módon funkcionálisan identikusnak bizonyultak a klasszikus naturális T15 jelzésű anti-foszforilkolin auto-At-ekkel. Ezeket CD5⁺ Bly-k termelik és reagálnak kórokozó *Pneumococcusokkal* (33).

A β 2glikoproteinl májban termelődő, anticoagulans hatású, anti-atheroscleroticus tényezőként ismert plazmafahérje. A plaque-ban kimutatható, kapcsolódik oxLDL-hez, ami által gátlódik annak a Ma eltakarító R-hoz való kötődése. Ismeretes, hogy LED-ben gyakran előforduló PL-ellenes auto-At-ek egyik része β 2glikoproteinl specifikus. Ezek az auto-At-ek elősegítik Ather kialakulását, progresszióját. Autoimmun betegségekben gyakoribb Ather korai jelentkezése (37, 42, 43, 48).

A rendelkezésre álló adatok azt tanúsítják, hogy autoimmun jelenségek az Ather kialakulása során a szervezetben kimutathatók és jelentősen módosíthatják a progressziót, a szövődmények gyakoriságát. Autó Ag-ként az oxLDL, HSP60, valamint a β 2glikoproteinl jöhetnek szóba. Az Ather beindításában az autoimmun reakció szerepe nem alátámasztott.

Lipoprotein és atherosclerosis

Az Ather patogenezisében közreműködő ismert rizikótényezők között egyedi jelentőségű a lipidanyagcsere zavara, a kórokozó és gátló jellegű frakciók arányainak módosulása. A patogén jellegű LDL, VLDL, Lp(a), IDL LP-ek eliminálásában nagyobb részben az LDLR-ok részesednek, kisebb részük eltávolítása más utakon történik.

Az atheroscleroticus plaque-ban az α_2 MR/LRP és az ún. eltakarító R fokálisan rendszeresen kimutatható. Az α_2 MR/LRP a Ma- és a SIS-, míg az eltakarító R csak a M-membrán alkatrésze. Ismert, hogy a korai Ather az endotheliumon áttűnő zsíros csíkozott LP-ekkel telített Ma-ok és SIS-ek halmaza. Az α_2 MR/LRP vitális fontosságú az embryogenesisben, kimutatható ép artériákban, biológiai aktivitású M-k megkötését és ezáltal endocytosisát teszi lehetővé. Közéjük tartoznak az α_2 M, a homológ terhességi zóna protein, mindkettő szerin-proteáz komplexusban, plazminogen aktivátor + inhibitor, urokináz + inhibitor, szöveti típusú plazminogén aktivátor, Pseudomonas exotoxin, α_2 M-citokin komplexusok (IL-1-, 2, -6, TGF β , PDGF, EGF), továbbá különböző LP-frakciók. Jelen van az R még hepatocyt-, Kupffer-sejt-, Mo-, fibroblast-, astrocyta-, syncytiotrophoblastmembránon. Az adatok a mellett szólnak, hogy az α_2 MR/LRP-nek fontos része van a pericelluláris proteolysis, a növekedési faktor/citokin hatás regulációjában és a lipidmetabolizmusban (27, 28, 30/a).

Az eltakarító R-ok (mRNS és protein) az atheroscleroticus laesióban csak Ma-okon jelennek meg, ami szorosan összefügg az oxLDL jelenlétével, csak azt tudják megkötni. Az LDL az inflammációs szövetben fémionok, más induktorok hatására, reaktív O₂-gyökök implantációját követően, különböző fokban oxidálódik. A reakció termékeként PL-származékok keletkeznek. Az oxLDL-k aktiválják az endotheliumot, a SIS-eket, MCP1-, M-CSF-, IL-8-termelést, P-szelektin-megjelenést és FN-felszaporodást idéznek elő. Az FN β_1 -integrinek liganduma. Említést érdemel, hogy $\alpha_4\beta_1$ (VLA₄) integrin Ma-, Ly-membránon, míg az $\alpha_4\beta_7$ csak Ly-kon található meg.

Az oxLDL segíti a Mo-kból differenciálódott Ma-ok felszínén eltakarító R-ok megjelenését. Citokinek hatására (TGF β , PDGF) gyors ütemben fokozódik a kötőszöveti mátrix PG-ok, GG-ok szintézise, ugyanakkor megváltozik a makromolekuláris szerkezet. Ezek eredményeként az LDL nagyobb mennyiségben kapcsolódik a PG-okhoz és tartósabban marad helyben rögzítve, ami előmozdítja az oxidálódást.

A megszorodott LDL további Mo-aktivációt, direkt és indirekt módon újabb és újabb proinflamma-

toricus stimulusokat gerjeszt. Lassan önfenntartóvá válik a folyamat (14, 26, 33). Az Ather kialakulásában az LDL retenciója, a molekuláris szerkezet megváltozása, új katabolikus utak megnyílása, LDLR-defektus és mutáció egyaránt közreműködnek.

Az LDL-lel szemben a HDL mintegy védő hatást gyakorol az Ather-sal szemben. Ennek magyarázata a HDL particulum sajátos összetételében, az ebből származtatható, szerteágazó funkcióban rejlik (5, 34, 44, 45). A particulum tömegének meghatározásában kb. fele-fele arányban osztoznak a fehérjék és lipidek. A külső rétegben szabad Chol, PL, a felszínhez közel Apo-LP-ek, a magban triglicerid, Chol-észterek találhatóak. Az ApoA-I a fehérjérsz kb. 70, az Apo-AII kb. 20%-át teszi ki. Tartalmaz az M még ApoA-IV, ApoC, ApoD, ApoE, ApoJ (clustrin), paraoxonáz, más enzim, valamint kis mennyiségben α_2 M és α 2haptoglobin alkatrészeket (44, 45). A legfontosabb élettani funkció az ún. fordított Choltranszport. Ennek lényege szabad Chol felvétele a szövetekben, pl. artériafalban és annak elszállítása a májba, a szteroidképző szervekbe (gonadok, mellékvesék). A transzport eredményességében mind az ApoA-I, mind a PL-tartalom közrejátszik. Az érfal SIS termelte biglikán, dermatán-SO₄-tartalmú PG, ApoA-I és ApoE kötődésére egyaránt alkalmas, ezért fordulhatnak elő együtt a plaque-ban (34, 35).

Az antioxidáns tulajdonság a paraoxonáz és PAF-acetilhidroláz tartalom nyugszik. A HDL és az Apo-A-I negatív AP reaktáns, plazmabeli koncentrációja 20–30%-kal csökken akut és krónikus inflam-s folyamatokban. Ez irányú legfontosabb hatások az LPS és endotoxin megkötése és semlegesítése, a komplementrendszer aktiválása és a citokinek által indukálta adhéziós M-k megjelenésének gátlása, ApoA-I-kötődés aktivált Tly-khoz és ezen keresztül a Tly-Mo kontakt aktiváció, TNF α -, IL-1 β -termelés gátlása, az LDL-oxidáció megelőzése, az oxLDL-eliminatio siettetése (16). Autoimmun eredetű inflammációs folyamatokban, így LED-ben, PCP-ben csökkent HDL-plazma koncentráció észlelhető fokozott Ather-hajlammal (5). A HDL negatív AP reaktáns mivoltával összefüggő funkciók AP reakcióban és krónikus inflam-ban sérülnek, ami részben a koncentráció csökkenésével, részben a M összetételének jelentős változásával van összefüggésben. A particulum SAA- és cöruoplazmiantartalma nő, a paraoxonáztartalma csökken. Az AP reaktánsok vonatkozásában a molekuláris szerkezet megváltozása nem egyedi jelenség.

Összegezve, élettani helyzetben érvényesül a HDL szerkezeti integritás védelmét segítő funkciója, szerkezeti AP reakcióban és krónikus inflam-ban ez a funkció károsodik, elégtelen az organizmus aktuális szükségleteihez képest.

A kötőszöveti mátrix, proteoglikánok, glukozaminoglikánok

A PG-ok olyan makromolekuláris szerkezetek, amelyek magproteinből és az ahhoz csatlakozó különböző számú és hosszúságú GG oldalláncokból állnak. A

legfontosabb GG struktúrák közé sorolhatók a Ch-4-SO₄, Ch-6-SO₄, dermatán-SO₄, heparán-SO₄, heparin, keratán-SO₄, kondroitin, hialuronsav.

A GG láncok változó számú hexózamin + hexuronsav diszacharid egységekből épülnek fel. A hexózamin glukózamin vagy galaktózamin, a hexuronsav glukuronsav vagy iduronsav. A hexózamin egy vagy több SO₄-gyököt tartalmaz. A keratán-SO₄ glukuronsavat, a kondroitin és hialuronsav SO₄-et nem tartalmaz. A leíratakból következik, hogy a GG-ok a carboxil- és SO₄-csoportok nagy száma miatt kifejezetten elektronegatívak. Mind ez, mind a molekuláris makro- és mikroszerkezet fontos a biológiai funkciók szempontjából.

A PG-okhoz kapcsolódni tudnak mátrixkomponensek, LP-ek, enzimek, citokinek, növekedési faktorok, kemokinek. Az arteriafal sejtes elemei (endothelium, SIS, fibroblast, Mo) különböző PG-okat termelnek. A pericellularis SIS- és endotheliumsejtmembrán GG-ok főként heparán-SO₄-ot tartalmaznak. Az endotheliumsejt luminalis felszínét fedő molekuláris köpeny különbözik a bazális felszíntől, ami a membrana basaliszhoz tapad.

Az intima olyan extracelluláris tri-dimenzionális PG-hálószerkezet, amelyet sajátos makromolekulák építenek fel. Ennek a hálószerkezetnek egyik fő alkotórésze a versican, ami proteinmagból és Ch-SO₄-oldalláncokból áll és amelyeket hialuronsav kapcsol össze szupramolekuláris struktúrákká. A hálószerkezet decorin híd segítségével csatlakozik a kollagén és elasztikus rostokhoz. Az érfalrétegekben sajátos a PG- és az egész mikroszerkezet, ami különböző funkciók teljesítésére teremt alkalmat. Az endotheliumfelszín heparán-SO₄ és a trombomodulin a véralvadást regulálja. A membrana basalis PG-ok a sejteket rögzítik, kötődnek hozzájuk IV. típusú kallogen FN, laminin, vitronektin, trombomodulin, entactin, tenascin. Az intima legfontosabb PG-ja a versican, mint már szóba került. A decorin az ún. kis, leucingazdag PG-ok egyik tagja Ch-SO₄ és dermatán-SO₄ oldal láncokkal. Kötődése a kollagén és elasztikus rostokhoz az arteriafal jellemző fizikai tulajdonságát határozza meg. Kapcsolódik még trombospondinhoz, FN-hez. A kötődni képes citokinek közül kiemelhető a TGFβ, amely a PG-ok szintézisében, a mátrix, felépítésében működik közre. A decorin-Thrc kapcsolódás α₃β₁ integrin közbejöttével valósul meg. A Thrc pedig von Willebrand-faktorhoz, kollagénhez, trombospondinhoz, FN-hez, lamininhez csatlakozhat. A SIS által termelt heparán-SO₄ PG meg tud kötni PDGF-t (6, 13, 49).

PG-ok és LP-ek interakciója már több évtizede vizsgálatok tárgya. A fokális intimalis ApoB-depositio háttérben a Ch-SO₄ PG-ok szerepét több mint 50 éve felismerték. A vizsgálatokba magyar kutatók korán, eredményesen kapcsolódtak be (2, 8, 9). Állatkísérleti adatok szerint az LDL-retentióban 30–40%-ban a habos sejtek, 25–45%-ban az intima PG-ok, kb. 10%-ban SIS-k és néhány %-ban az endothelium részeseznek. Az ApoB M-ban vannak olyan pozitív töltésű aminosav-szekvenciók, amelyek lehetővé teszik a negatív töltésű versican GG láncokhoz való kapcsolódást. A heparán-SO₄, Ch-SO₄-ok, dermatán-SO₄ egyaránt képesek különböző LP-frakciók kötésére. Ezek között a legfontosabbak a LDL(ApoB), Lp(a), ApoE, továbbá a LP-lipáz és sflingomielináz. Ez utóbbiak elősegítik az LDL kapcsolódást.

A heparán-SO₄ PG perlecan és a dermatán-SO₄ biglikán humán és kísérletes Ather-ban egyaránt előfordulnak. A PG-LDL kapcsolat lehet reverzibilis és irreverzibilis. Ha stabil kötődés keletkezik, az LDL aggregációja, vesicularis szerkezetek kialakulása és a molekula-összetétel modifikációja következik be. Az utóbbi oxidáció, proteolízis és hidrolízis lehet. A modifikált, oxLDL az endothelium aktivációját, a Mo-beáramlást, -aktiválódást, citokinek (TNFα, IL-1β, IL-6) termelődését segíti elő. A TGFβ- képződés a SIS-ek funkcionális jellegének megváltozását, fokozott PG-termelődést eredményez. A keletkező PG-ok molekuláris szerkezete, a GG láncok hossza megváltozik. Ezek fokozott LDL-megkötést és retentiót eredményeznek, hozzájárulva a folyamat önfenntartóvá válásához (20, 25, 29). A CD14⁺ Mo-k részben a membránhoz kapcsolva tartalmazznak hialuronidázt. Az inflam-s szövetben a hialuronsav felszaporodik, aminek a folyamat további alakulása, a sejtproliferatio változása szempontjából lehet vonzata (10).

A PG termelődés döntő része, bekapcsolódásuk után, a SIS-ekben történik, miközben fenotípusuk megváltozva az intimába vándorolnak, ahol a Ma-ok mellett a habos sejtek képződésében részeseznek. LDL catabolikus kapacitásuk kisebb, mint a Mo/Ma-ké. Az Lp(a) plazmakoncentrációja, bár pozitív AP reaktánsnak tekinthető, lényegesen alacsonyabb, mint a kóros LDL-é, de affinitása az arteriafal GG-okhoz 3–4-szeresen meghaladja az LDL affinitását. Ez magyarázza jelentős mennyiségét az atheroscleroticus plaque-ban. Iszolált Ch-6-SO₄-hoz az LDL kötődése sokkal kisebb, mint az érfali PG-okhoz. Az LDL, Lp(a)-GG kapcsolatot a sziálsavtartalom nem befolyásolja, míg az apoB-PG kapcsolatot igen (2). Az Lp(a) alkotórész Apo(a) sziálsavban sokkal gazdagabb, mint az ApoB. A PF4, ami a Thrc α-granulumban tárolódik, aktiválódást követően szekretálódik és jelentős fokban gátolja az LDL-LDLR kötődést, a sejtbe jutást és degradációt, így egyértelműen proatheroscleroticus és proinflammatoricus hatású, növekszik az LDL-retentio az érfalban.

A Thrc-aktivációt követően más, szabaddá váló tényezők hasonló módon elősegítik az inflam fennmaradását (tromboxán A₂, SIS mitogen) (41). A heparán-SO₄ PG syndecanok egyik tagja, a syndecan4, kötni képes FGF-t, TGFβ-t, VEGF-t, CC és CXC kemokinek, ugyanakkor adhéziós molekulaként funkcionál heparinkötő szekvenciával rendelkező mátrixkomponensek számára. Szerepe van a sejt és környezete kapcsolatában, a mátrix szerkezetének formálásában, a sejtproliferációban és így a krónikus jellegű szöveti laesio reparációjában. Különös módon felszaporodik azokon a pontokon, ahol a mechanikus stimulusok (turbulens áramlás) intracelluláris biokémiai kaszkádokkal való összekapcsolódása történik. Ezeken a helyeken észlelhető korán fokozott PG-szintézis az intimában (33).

Következtetések

Napjainkban az Ather patogenezisének kérdésköre az elméleti és klinikai kutatómunka központi témája. Az elméleti kutatókra és a gyakorló orvosokra adatok áradó tömege zúdul. Nehéz feladat az adathalmaz összerendezése, az eredmények valós érté-

kének megítélése, azok klinikai jelentőségének megbecsülése. A tisztán látást a klinikai tapasztalat, bizonyos patológiai, biokémiai, élettani, immunológiai ismeretek együttes birtoklása nagymértékben elősegítené. Az összegzésre törekvő erőfeszítés talán lehetővé teszi néhány megalapozottnak tekinthető megállapítás körvonalazását. Az Ather, amely az első életévétizedben indul, olyan, az élettani-kórélettani történések határmezsgyéjén mozgó jelenségeken alapul, amelyek állandósulva az „inflammatio” fogalom minden kritériumának megfelelnek. Az endotheliumsejtek fokális aktivációja, az intimában a finom szerkezet fokális megváltozása, Mo/Ma aktiváció és felszaporodás, körülírtan érvényesülő citokin hatások (TNF α , IL-1 β , IL-6, TGF β), PG összetétel változás, LDL-oxidáció és retenció, kóros PL-derivátumok képződése, további Mo-, Ly-bevándorlás az érfalba, SIS fenotípusváltás és vándorlás, Mo/Ma és SIS eredetű habos sejtek képződése, íme együtt dióhéjban az „inflammatio” teljessége és annak gyümölcse az endotheliumon zsíros csíkozott feltűnése. Mindezek a történések nem követelik meg infekció „segítségét”, bár annak lehetősége adott. Különösen adott a patológiai processus tovahaladása során, amibe bekapcsolódnak az autoimmun történések. A folyamat alakításában közreműködhet az organizmus „hibája”, a kevésbé vizsgált immunodeficientia (naturalis, adaptív, inflam. regulatio zavar). Az inflam eredendően krónikus volta a rizikófaktorok sajátos csoportosulásában, az érszövet, mint substratum jellegzetességeiben, valamint a szervezeti válasz alakulásában leli magyarázatát. Az Ather szindrómáról tehát elmondható, hogy annak lényege egy nem specifikus, krónikus inflammatoricus szervezeti válasz, speciális vasculitis képében, amely talajt terem atheroscleroticus folyamat létrejöttére.

IRODALOM: 1. Best, K. J. M., Gersh, S. H. B. J.: Cell adhesion molecules and inflammation in coronary syndromes: markers and emerging risk factors. *Eur. Heart J.*, 2001, 22, 1155-11159. – 2. Bihari-Varga, M., Gruber, É., Rotheneder, M. és mtsai: Interaction of lipoprotein Lp(a) and low density lipoprotein with glycosaminoglycans from human aorta. *Arterioscler.*, 1988, 8, 851-857. – 3. Blakenberg, S., Rupprecht, H. J., Bickel, C. és mtsai: Circulating cell adhesion molecules and death in patients with coronary artery disease. *Circulation*, 2001, 104, 1336-1342. – 4. Blobel, G., C., Schiemann, W. P., Lodish, H., F.: Role of transforming growth factor β in human disease. *N. Engl. J. Med.*, 2000, 342, 1350-1358. – 5. Burger, D., Dayer, J. M.: High-density lipoprotein-associated apolipoprotein-A I: the missing link between infection and chronic inflammation. *Autoimm. Rev.*, 2002, 1, 111-117. – 6. Camejo, G., Hurt-Camejo, E., Olsson, U. és mtsai: Proteoglycans and lipoproteins in atherosclerosis. *Curr. Op. Lipidol.*, 1993, 4, 385-391. – 7. Frenette, P. S.: Locking a leukocytic integrin with statins. *N. Engl. J. Med.*, 2001, 345, 1419-1421. – 8. Gerő, S., Gergely, J., Dévényi, J. és mtsai: Role of mucoid substances in the pathogenesis of atherosclerosis. I. Complex formation in vitro between mucopolysaccharides from atherosclerotic aortic intimas and plasma β -lipoprotein and fibrinogen. *J. Atheroscler. Res.*, 1961, 1, 67-74. – 9. Gerő, S., Gergely, J., Farkas, K. és mtsai: Role of mucoid substances in the pathogenesis of atherosclerosis. II. Changes of tissue and blood mucopolysaccharides in cholesterol-fed animals. *J. Atheroscler. Res.*, 1962, 2, 276-284. – 10. Girard, N., Maingonnat, C., Bertrand, P. és mtsai: Human monocytes synthesize hyaluronidase. *Brit. J. Haematol.*, 2002, 119, 199-203. – 11. Greaves, D., Channon, K. M.: Inflammation and immune responses in atherosclerosis. *Trends Immunol.*, 2002, 23, 535-541. – 12. Gubina, E., Chen, T., Zhang, L.

és mtsai: CD43 polarization in unprimed T cells can be dissociated from raft core assembly by inhibition of HMG CoA reductase. *Blood*, 2002, 99, 2518-2525. – 13. Guidetti, G., Bertoni, A., Viola, M. és mtsai: The small proteoglycan decorin supports adhesion and activation of human platelets. *Blood*, 2002, 100, 1707-1714. – 14. Higazi, A., Al-R., Nassar, T., Ganz, T.: The α -defensin stimulate proteoglycan-dependent catabolism of low-density lipoprotein by vascular cells: a new class of inflammatory apolipoprotein and a possible contributor to atherogenesis. *Blood*, 2000, 96, 1393-1398. – 15. Huittinen, T., Leinonen, M., Tenkanen, L. és mtsai: Autoimmunity to human heat shock protein 60, Chlamydia pneumoniae infection, and inflammation in predicting coronary risk. *Art. Thromb. Vasc. Biol.*, 2002, 22, 431-437. – 16. Hyka, N., Dayer, J.-M., Modoux, C. és mtsai: Apolipoprotein A I inhibits the production of interleukin-1 β and tumor necrosis factor by blocking contact-mediated activation of monocytes by lymphocytes. *Blood*, 2001, 97, 2381-2389. – 17. Jakab L.: A szervezeti „acut phasis reactio”. *Orv. Hetil.*, 1993, 134, 563-568. – 18. Jakab L., Kalabay L.: A szelektinek élettani, klinikai szerepe. *LAM*, 1996, 6, 284-292. – 19. Jakab, L., Kalabay, L.: The acute phase reaction syndrome: The acute phase reactants. *Acta Microbiol. Immunol. Hung.*, 1998, 45, 409-418. – 20. Kunjathoor, V. V., Chiu, D. S. O’ Brien, K. D. és mtsai: Accumulation of biglycan and perlecan, but not versican, in lesions of murine models of atherosclerosis. *Art. Thromb. Vasc. Biol.*, 2002, 22, 462-468. – 21. Laman, J. D., Schoneveld, A. H., Moll, F. L. és mtsai: Significance of peptido-glycan, a proinflammatory bacterial antigen in atherosclerotic arteries and its association with vulnerable plaques. *Am. J. Cardiol.*, 2002, 90, 119-123. – 22. Levinson, S. S., Elin, R. J.: What is C-reactive protein telling us about coronary artery disease? *Arch. Int. Med.*, 2002, 162, 389-392. – 23. Li, L., Chaikof, E. L.: Mechanical stress regulates syndecan-4 expression and redistribution in vascular smooth muscle cells. *Art. Thromb. Vasc. Biol.*, 2002, 22, 61-68. – 24. Lind, P., Hedblad, B., Stavenow, L. és mtsai: Influence of plasma fibrinogen levels on the incidence of myocardial infarction and death is modified by other inflammation-sensitive proteins. A long term cohort study. *Art. Thromb. Vasc. Biol.*, 2001, 21, 452-458. – 25. Little, P. J., Tannock, L., Olin, K., L. és mtsai: Proteoglycans synthesized by arterial smooth muscle cells in the presence of transforming growth factor- β 1 exhibit increased binding to LDLs. *Art. Thromb. Vasc. Biol.*, 2002, 22, 55-60. – 26. Llorente-Cortes, V., Otero-Vinas, M., Hurt-Camejo, E. és mtsai: Human coronary smooth muscle cells internalize versican-modified LDL through LDL-receptor-related protein, and LDL receptors. *Art. Thromb. Vasc. Biol.*, 2002, 22, 387-393. – 27. Luoma, J., Hiltunen, T., Särkioja, T. és mtsai: Expression of α 2-macroglobulin receptor/low density lipoprotein receptor-related protein and scavenger receptor in human atherosclerotic lesions. *J. Clin. Invest.*, 1994, 93, 2014-2021. – 28. Lupu, F., Heim, D., Bachmann, F.: Expression of LDL receptor-related protein/ α 2-macroglobulin receptor in human normal and atherosclerotic arteries. *Arterioscler. Thromb.*, 1994, 14, 1438-1444. – 29. Lutgens, E., Gijbels, M., Smoek, M. és mtsai: Transforming growth factor- β mediates balance between inflammation and fibrosis during plaque progression. *Art. Thromb. Vasc. Biol.*, 2002, 22, 975-982. – 30. Mahdi, O. S., Horne, B. D., Mullen, K. és mtsai: Serum immunoglobulin G antibodies to Chlamydial heat shock protein 60 but not human and bacterial homologs are associated with coronary artery disease. *Circulation*, 2002, 106, 1659-1663. – 30/a. Meilinger M.: Az LDL receptor család. *Orv. Hetil.*, 2002, 143, 2859-2865. – 31. Mosca, L.: C-reactive protein- To screen or not to screen? *N. Engl. J. Med.*, 2002, 347, 836-838. – 32. Munford R. S.: Statins and the acute-phase response. *N. Engl. J. Med.*, 2001, 344, 2016-2018. – 33. Navab, M., Berliner, J. A., Subbanagounder, G. és mtsai: HDL and inflammatory response induced by LDL-derived oxidized phospholipids. *Art. Thromb. Vasc. Biol.*, 2001, 21, 481-488. – 34. O’Connell, B. J., Genest, J.: High-density lipoproteins and endothelial function. *Circulation*, 2001, 104, 1978-1983. – 35. Olin, K. L., Potter-Perigo, S., Hugh, R. és mtsai: Biglycan, a vascular proteoglycan, binds differently to HLD2 and HDL3. *Art. Thromb. Vasc. Biol.*, 2001, 21, 129-135. – 36. O’Malley, T., Ludlam, C. A., Riemersma, R. A. és mtsai: Early increase in levels of soluble inter-cellular adhesion molecule-1 (sICAM-1). Potential risk factor for the acute coronary syndromes. *Eur. Heart J.*, 2001, 22, 1226-1234. – 37. Pockley, A. G.: Heat shock proteins, inflammation, and cardiovascular disease. *Circulation*, 2002, 105, 1012-1017. – 38. Prescott, S. M., McIntyre, T. M., Zimmermann, G., A. és mtsai: Sol Sherry Lecture in Thrombosis. Molecular events in, acute inflammation. *Art.*

Thromb. Vasc. Biol., 2002, 22, 727-733. – 39. *Ridker, P. M.*: On evolutionary biology, inflammation, infection and the causes of atherosclerosis. *Circulation*, 2002, 105, 2-4. – 40. *Ridker, P. M., Hennekens, C. H., Buring, J. E. és mtsai*: C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N. Engl. J. Med.*, 2000, 342, 836-843. – 41. *Sachai's, B. S., Kuo, A., Nassar, T. és mtsai*: Platelet factor 4 binds to low-density lipoprotein receptors and disrupts endocytic itinerary, resulting in retention of low-density lipoprotein on the cell surface. *Blood*, 2002, 99, 3613-3622. – 42. *Scherer, Y., Shoenfeld, Y.*: Immunomodulation for treatment and prevention of atherosclerosis. *Autoimm. Rev.*, 2002, 1, 21-27. – 43. *Shoenfeld, Y., Sherer, Y., Harats, D.*: Atherosclerosis as an infectious, inflammatory and autoimmune disease. *Trends Immunol.*, 2001, 22, 293-295. – 44. *Shah, P. K., Kaul, S., Nilsson, J. és mtsai*: Exploiting the vascular protective effects of high-density lipoprotein and its apolipoproteins. An idea whose time for testing is coming. Part. I. *Circulation*, 2001, 104, 2376-2383. – 45. *Shah, P. K., Kaul, S., Nilsson, J. és mtsai*: Exploiting the vascular protective effects of high-density lipopro-

tein and its apolipoproteins. An idea whose time for testing is coming. Part II. *Circulation*, 2001, 104, 2498-2502. – 46. *Venugopal, S. K., Devaraj, S., Yuhanna, I. és mtsai*: Demonstration that C-reactive protein decreases eNOS expression and bioactivity in human aortic endothelial cells. *Circulation*, 2002, 106, 1439-1441. – 47. *Verma, S., Li, S.-H., Badiwala, M. V. és mtsai*: Endothelin antagonism and interleukin-6 inhibition attenuate the proatherogenic effects of C-reactive protein. *Circulation*, 2002, 105, 1890-1896. – 48. *Wick, G., Perschinka, H., Millonig, G.*: Atherosclerosis as an autoimmune disease: an update. *Trends Immunol.*, 2001, 22, 665-669. – 49. *Williams, K. J., Tabas, L.*: The response-to-retention hypothesis of early atherosclerosis. *Art. Thromb. Vasc. Biol.*, 1995, 15, 551-561. – 50. *Yetkin, E., Yetkin, G., Tandogan, I. és mtsai*: Detection of Chlamydia pneumoniae deoxyribonucleic acid in blood samples taken from coronary sinus after coronary angioplasty. *Am. J. Cardiol.*, 2002, 90, 179-181.

(Jakab Lajos dr., Budapest, Kútvölgyi út 4. 1125)

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 átlagéletkor növekedésével egyre idősebbé válnak. A második rész módszerspecifikus. Részletezi a fizioterápia és a segédeszközök használatának megtanítását, megismerteti az ún. foglalkoztató terápia és a közösségi (elsősorban pszichiátriai) ellátás legújabb, de a gyakorlatban már eredményesen alkalmazott modelljeivel. A harmadik részben szakmák szerinti bontásban ismerkedhetünk meg az adott terület gyakorlati problémáival.

Formátum: 195 x 255 mm Terjedelem: 372 oldal Bolti ár: 3200 Ft

A klinikai endokrinológia és anyagcsere-betegségek kézikönyve

Szerkesztette: Leövey András

E hiánypótló könyv átfogó képet nyújt mindazon ismeretekről és kórképekről, melyek a korszerű endokrinológia, valamint a legfontosabb anyagcsere-betegségek megértéséhez nélkülözhetetlenek. Az elméleti alapokra építkezve tárgyalja a neuroendokrin szerveződést, az élettani és genetikai tényezők szerepét, valamint az in vitro és a képalkotó diagnosztika újabb, fontos ismérveit követnek. Ez a felépítése követve 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



FONTOSABB ORVOSSZAKMAI PORTÁLOK

I. Szakmai Társaságok

Magyar Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Társaság	http://www.anesztinfo.hu
Magyar Angiológiai és Érsebészeti Társaság	http://www.extra.hu/maet/
Magyar Artroszkópos Társaság	http://www.mat.sote.hu
Magyar Cardiovascularis és Intervenció Radiológiai Társaság	http://www.macirt.hu/news.php
Magyar Dermatológiai Társulat	http://www.derma.hu
Magyar Diabetes Társaság	http://www.doki.net/tarsasag/diabetes/
Magyar Dietetikusok Országos Szövetsége	http://www.diet.hu
Magyar Fül- Orr- Gégeorvosok Egyesülete	http://www.orl.hu
Magyar Gasztroenterológiai Társaság	http://www.gastroent.hu
Magyar Genetikus Egyesülete	http://www.bioinfo.pte.hu
Magyar Gerincgyógyászati Társaság	http://www.spinectr-ncsd.hu
Magyar Gyermekorvosok Társasága	http://www.medsite.hu
	/tarsasagok/gyermekgyogyasz
Magyar Hypertonia Társaság	http://www.hypertension.hu
Magyar Idegtudományi Társaság	http://www.koki.hu/mitt-nb/
Magyar Immunológiai Társaság	http://www.mit.hu
Magyar Kardiológusok Társasága	http://www.mkardio.hu/index.htm
Magyar Kemoterápiás Társaság	http://www.pharmacol.dote.hu/mkt/
Magyar Klinikai Onkológiai Társaság	http://www.mkot.hu
Magyar Laboratóriumi Diagnosztikai Társaság	http://www.mldt.hu/index.aspx
Magyar Menopausa Társaság	http://www.mmt.hu
Magyar Mesterséges Táplálási Társaság	http://www.mmtt.hu
Magyar Neuroradiológus Társaság	http://www.oiti.hu/hsnr/hsnr.htm
Magyar Orvostudományi Nukleáris Társaság	http://www.mont.hu
Magyar Osteoporosis és Osteoarthrológiai Társaság	http://www.osteoporosis.hu
Magyar Pszichiátriai Társaság	http://www.mpt.iif.hu
Magyar Radiológusok Társasága	http://socrad.dote.hu
Magyar Rehabilitációs Társaság	http://www.nexus.hu/mrt1966/index.htm
Magyar Reumatológusok Egyesülete	http://www.mre.hu
Magyar Sebész Társaság	http://mailtrans.sote.hu/mst/index.html
Magyar Sebész Társaság Coloproctológiai Szekciója	http://www.extra.hu/coloproctologia
Magyar Szemorvos Társaság	http://www.pro-patiente.hu/md/soc/opht
Magyar Szexológiai Társaság	http://www.szexologia.hu
Magyar Szívsebészeti Társaság	http://www.maszit.hu
Magyar Szülészeti Nőgyógyászati Ultrahang Társaság	http://www.doki.net/tarsasag/szultrahang
Magyar Thrombosis és Haemostasis Társaság	http://www.haemostasis.hu
Magyar Tüdőgyógyász Társaság	http://www.tudogyogyasz.hu
Magyar Üzemegészségügyi Tudományos Társaság	http://www.mutt.hu

● ● ● **Fraxodi**[®]
nadroparin kalcium injekció

**A mélyvénás
trombózis
terápiájára**

**A tromboembólia
profilaxisára**

Fraxiparine[®]
nadroparin kalcium injekció

sanofi~synthelabo

1045 Bp. Tó u. 1-5, tel.: 370-0805, fax: 369-1390
További információ: lásd az alkalmazási előíratot

Nagy dózisú kis molekulatömegű heparinprofilaxis sikere antifoszfolipid szindrómás terhesekben

Boda Zoltán dr.¹, Schlammadinger Ágota dr.¹, László Pál dr.¹, Lakos Gabriella dr.², Kerényi Adrienn dr.³, Pfliegler György dr.¹, Rázsó Katalin dr.¹ és Pósn Emőke dr.¹

Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum, II. Belgyógyászati Klinika, Haemostaseologiai Tanszék (tanszékvezető: Boda Zoltán dr.)¹
Regionális Immunológiai Laboratórium (vezető: Sipka Sándor dr.)²
Klinikai Biokémiai és Molekuláris Patológiai Intézet (igazgató: Muszbek László dr.)³

Bevezetés: Az antifoszfolipid szindróma olyan autoimmun megbetegedés, melyet antifoszfolipid antitestek következtében kialakult vénás vagy artériás thrombosisok továbbá habituális abortus jellemez. Primer antifoszfolipid szindrómáról beszélünk, ha az említett klinikai tünetek és laboratóriumi eltérések mellett szisztémás lupus erythematosus vagy egyéb autoimmun megbetegedés nem mutatható ki, szekunder az antifoszfolipid szindróma, ha szisztémás lupus erythematosushoz társul. **Célkitűzés, módszerek, eredmények:** A szerzők 10 antifoszfolipid szindrómában szenvedő nőbeteg 31 terhességéről számolnak be. Összehasonlítják a terhességek kimenetelét attól függően, hogy részesült-e a beteg thromboembolia profilaxisban vagy sem. Huszonkét terhesség során nem kaptak a betegek thromboembolia prophylaxist, ekkor 2 terhesség végződött sikeresen (9,1%), 9 terhesség során alkalmaztak nagy dózisú kis molekulatömegű heparin-profilaxist a terhesség teljes időszakában, s e mellett kis dózisban aspirint is kaptak a terhesek. A kilenc terhességből 8 (88,8%) végződött sikeres szüléssel. Valamennyi újszülött egészséges volt. A tartós kis molekulatömegű heparin kezelés ellenére mellékhatást (osteoporosist, heparin által indukált thrombocytopeniát) egyetlen esetben sem észleltek. **Következtetések:** Eredményeik alapján részletezik az antifoszfolipid szindrómás terhesek thromboembolia prophylaxisában alkalmazható kis molekulatömegű heparin dózisokat.

Kulcsszavak: antifoszfolipid szindróma, terhesség, nagy dózisú kis molekulatömegű heparin profilaxis

Successful high-dose low-molecular-weight heparin thromboprophylaxis in patients with antiphospholipid syndrome. *Introduction:* Antiphospholipid syndrome is an autoimmune disorder, defined as the association of antiphospholipid antibodies with manifestations of venous or arterial thrombosis or pregnancy loss. Primary antiphospholipid syndrome means that the patients have the same clinical symptoms and laboratory findings but they are not suffering from systemic lupus erythematosus or a closely related autoimmune diseases. Secondary antiphospholipid syndrome occurs in association with autoimmune or other diseases. *Aim, methods, results:* 31 pregnancies of 10 women are detailed. 22 pregnancies were without thromboembolic prophylaxis and only 2 pregnancies were successful (9.1%). Out of the 9 pregnancies with high dose low-molecular-weight heparin and low dose aspirin thromboprophylaxis throughout pregnancy 8 were successful (88.8%). All the newborns were healthy. In spite of the long-term low-molecular-weight heparin therapy side effects (osteoporosis or heparin-induced thrombocytopenia) were not observed. *Conclusion:* Considering these results high-dose low-molecular-weight heparin and low dose aspirin prophylaxis is recommended for pregnant women with antiphospholipid syndrome throughout pregnancy.

Key words: antiphospholipid syndrome, pregnancy, high-dose low-molecular-weight heparin prophylaxis

Az antifoszfolipid szindróma (APS) olyan autoimmun megbetegedés, melyet antifoszfolipid antitestek (APA) következtében kialakult vénás vagy artériás thrombosisok továbbá habituális abortus jellemez.

Rövidítések: APS = antifoszfolipid szindróma; SLE = szisztémás lupus erythematosus; APA = antifoszfolipid antitest; LA = lupus antikoaguláns; B2GPI = β_2 -glikoprotein-1; LMWH = kis molekulatömegű heparin

Primer APS-ről beszélünk, ha az említett klinikai tünetek és laboratóriumi eltérések mellett SLE vagy egyéb autoimmun megbetegedés nem mutatható ki, szekunder az APS, ha SLE-hez társul. Az APS-nak klinikailag hat altípusát különböztetik el attól függően, hogy az antitestek jelenlétéhez milyen típusú thromboembolia társul. Ennek alapján az APS napjainkban elfogadott osztályozása a következő: I. vénás thromboembolia, II. artériás thromboembolia,

III. cerebrovascularis thrombosis, IV. az előző három csoport keveréke, V. sikertelen terhességek, VI. nincs kimutatható thromboembolia (10).

A jelenlegi közlemény szempontjából külön is érdemes foglalkozni az V. típusú APS-val. Ezen az altípuson belül az alábbi klinikai kritériumok fogalmazhatók meg: 1. váratlan magzati halál a 10. terhességi hét után, 2. koraszülés a 34. gestatiós hét előtt (súlyos praeclampsia, placentainsufficiencia következtében), 3. három vagy több spontán abortus a 10. gestatiós hét előtt (8).

APS és terhesség társulása során két nemkívánatos jelenséggel kell számolnunk: 1. az anya vénás thromboemboliája, 2. a placentában kialakuló microthrombusok, infarctusok következtében létrejövő magzati szövődények (vetélés, koraszülés, intrauterin elhalás, praeclampsia).

Ma még nem eldöntött kérdés, hogy az APA-k hogyan, milyen mechanizmus útján okoznak thrombosit. Csak néhány a nagy számú elképzelés közül: gátolják az endothel prosztaciklin release-t, gátolják az endothelfelületen a trombomodulin-protein C-protein-S rendszert, direkt módon bénítják a protein S-t, illetve az aktivált protein C-t, aktiválják a protrombint, aktiválják a szöveti faktort. A legutóbbi időkben vált ismertté, hogy a placenta rendelkezik egy természetes anticoagulans tulajdonságú anyaggal, amelyet annexin-V-nek neveztek el. Nagyon valószínű, hogy az APA-k kötődnek a placenta annexin-V-jével, azt közömbösítik, s ezzel a placenta elveszíti anticoagulans tulajdonságát. Ez utóbbi elképzelés jó elméleti alapot szolgáltat az anticoagulans terápia sikeréhez APS-ben szenvedő betegek terhessége során (1, 10, 13).

Az APS laboratóriumi diagnosztikájában a lupus anticoagulans (LA) igazolása lehet az egyik cél. Ez önmagában is számos laboratóriumi módszer vizsgálatát igényli (APTI, LA-szenzitív APTI, hígított trombolasztin idő, kaolin alvadási idő, „Russel viper venom” idő, hexagonális foszfolipid teszt). A laboratóriumi módszerek másik csoportja IgG és IgM típusu anticardiolipin antitestek és β -2-glikoprotein-1 (B2GP1) elleni antitestek jelenlétét vizsgálja ELISA-módszer segítségével. A vetélésnek különösen nagy a veszélye LA, illetve IgM típusú antikardiolipin antitest jelenléte esetében (8). Az említettek közül az is következik, hogy egyetlen, specifikus teszt az APS igazolására vagy kizárására nem létezik. A vizsgálatokhoz jól felkészült haemostaseológiai, illetve immunológiai laboratóriumok szükségesek. A haemostasis „szűrőtesztjei” közül csak LA jelenlétében észlelünk megnyúlt és nem korrigálható APTI-t, e mellett enyhe fokú thrombocytopenia is jelentkezhet. Az anticardiolipin vagy a B2GP1-ellenes antitestek a rutin haemostasis szűrőtesztben semmiféle eltérést nem okoznak, vizsgálatukra tehát csak akkor kerül sor, ha arra külön gondolunk, s a laboratóriumi lehetőségek azt lehetővé teszik.

A jelenlegi közleményben 10 APS-s terhes nőbeteg 31 terhességéről számolunk be. A betegek anamnézisében összesen 22 olyan kívánt terhesség is szerepel, amikor thromboembolia profilaxisban nem részesültek. A nem kívánt terhességeket (arteficialis

abortus) nem tárgyaljuk. Nem tartalmazza a közlemény annak az APS-ban szenvedőn betegünk esetét sem, akinek hat spontán vetélést követő terhességét – évekkel ezelőtt – szteroid és kis dózisú aszpirin alkalmazásával igyekeztünk védeni, sajnos eredmény nélkül, a beteg terhességének 9. hetében elvetélt.

A jelenlegi munka célja az, hogy saját tapasztalataink és az irodalmi adatok alapján összefoglaljuk az antithrombotikus prophylaxis lehetőségeit APS-s betegek terhességkor.

Betegcsoport, módszerek

1993 óta foglalkozunk thrombophiliás terhesek LMWH profilaxisával (2–5). A jelenlegi munkában csak az APS-ban szenvedő terhesek eredményeit ismertetjük (10 beteg 31 terhességéről számolunk be). Három beteg esetét részletesen is bemutatjuk. A betegek klinikánk haemostasis szakambulanciájának gondozottjai, így minden betegről rendszeres és részletes adat állt rendelkezésünkre.

A betegeket a terhesség során havonta egy alkalommal ellenőriztük, akkor anti-FXa-meghatározás (Chromostate Heparin anti-Xa assay, Organon Technika) és thrombocytaszámolás történt. Az anti-FXa-meghatározásokhoz a vért az utolsó LMWH inj. beadását követően 3–4 órával vettük.

Arra törekedtünk, hogy a betegek a terhesség teljes időszakában, nagy dózisban, naponta kétszer LMWH profilaxisban részesüljenek, és e mellett egységesen napi 100 mg aszpirin alkalmazására került sor. Tíz terhesség esetében alkalmaztunk LMWH-t (ebből 7 esetben enoxaparin (Clexane-t), két esetben nadroparin (Fraxiparin) és egy beteg esetében heparinallergia miatt Organon (0–15. hét és 36–40. terhességi hét) és Syncumar (15–36. terhességi hét) adására került sor.

A szülést követően további hat hétig adtuk az LMWH + aszpirin profilaxist. Ezt követően csak akkor tértünk át Syncumar adására, ha a beteg anamnézisében thromboembolia szerepelt. Az anamnézisben szereplő magzatvesztés nem képezte tartós orális anticoagulans kezelés indikációját.

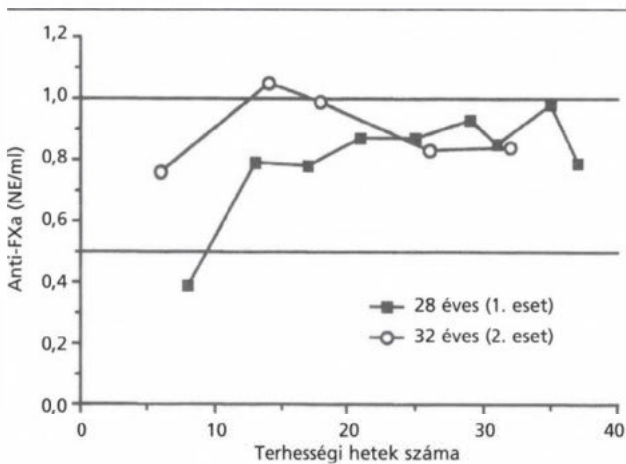
A betegek részletes diagnózisai az alábbiak voltak: hat beteg esetében igazolódott LA, ebből egy esetben az LA mellett antikardiolipin és B2GP1-ellenes antitest is ismertté vált, egy másik betegben a LA mellett antitrombindeficit igazolódott, míg ismét egy másik beteg esetében LA-jelenség és protein C deficit együttes előfordulását észleltük. Négy betegnél tudtunk antikardiolipin vagy/és B2GP1-ellenes antitesteket kimutatni. Az APA-k mellett egy betegünk FV-Leiden heterozygota, egy betegünk FV-Leiden és FII-G20210A vonatkozásában is heterozygotának bizonyult.

Betegeink közül 9 esetben primer APS-ről, egy esetben szekunder APS-ről volt szó (SLE-hez társult).

Eredmények és esetismertetések

1. 32 éves, diagnózisa: primer APS V. típus, (LA pozitív). A beteg APTI-je 77,2 s, ami nem korrigálható. Hígított trombolasztin ideje 1,61 és 2,44 (50-szeres és 500-szoros hígításban, norm: < 1,2). Anamnézisében négy spontán AB és két koraszülés szerepel a terhességek 31. és 32. hetében (1170 és 1350 g-os újszülöttek). A két koraszülés során az

egyik budapesti klinikán kis dózisban LMWH (1 × 0,3 ml enoxaparin inj. sc.) alkalmazására is sor került. Thrombosisa sosem volt. A beteget a terhesség teljes időszakában 2 × 60 mg enoxaparin inj.-val sc. és napi 1 tbl Aspirin protect-tel kezeltük. A terhesség 39. hetében 2530 g-os, egészséges fiúgyermeket szült. A beteg anti-FXa értékeit az 1. ábrán bemutatjuk.



1. ábra: Az anti-FXa mérések eredményei két beteg (1. és 2.) esetében 3–4 órával az LMWH beadása után

2. 28 éves, diagnózisa primér APS V. típus (emelkedett ACA-IgM) és FV-Leiden heterozygota állapot. A beteg IgM típusú antikardiolipin antitestje 43,0 NE/l (norm: < 16 NE/l). Egyéb vizsgálati eredményei normálisak. A budapesti beteg anamnézisében négy spontán AB szerepelt, gyermeke nem volt. Thrombosisa nem volt. A beteg a terhesség teljes időszakában 2 × 60 mg enoxaparin injekciót sc. és napi 1 tbl. Aspirin protectet kapott. A terhesség 40. hetében 3300 g-os, egészséges leánygyermeket szült. A beteg anti-FXa-meghatározással nyert értékeit a 1. ábrán mutatjuk be.

3. 28 éves, diagnózisa SLE, szekunder APS V. típus (LA pozitív és emelkedett ACA-IgM, -IgG és B2GP1-IgM, -IgG). A beteg terhességének 15. hetében nyert átvételt egy másik város egyetemi klinikájáról. Fontosabb laboratóriumi eredményei a következők voltak: APTI 94,7 s (kontr.: 33,6 s), korrigált APTI: 79,6 s, hígított thromboplastin idő: 3,46 és 3,49 (50-szeres és 500-szoros) (kontr.: < 1,2). ACA-IgM 28,7 NE/l (kontr.: < 12,5), ACA-IgG 110,9 NE/l (kontr.: < 15,0), B2GP1-IgM 26,5 NE/l (kontr.: < 16,0 NE/l), B2GP1-IgM 114,7 NE/l (kontr.: < 34,0), B2GP1-IgG 43,9 NE/l (kontr.: < 14,6). A beteg a terhesség első 15 hetében antithromboticus kezelésben nem részesült, s ekkor nyert átvételt klinikánkra. Felvételét követően hasi UH-vizsgálat történt, amelynek során magzati szív működését már nem észlelt a vizsgáló, nőgyógyászati konzílium halott magzatot diagnosztizált, s a terhességet be kellett fejezni. Ezt követően fél évig szteroidkezelésben (Medrol tbl.) részesült. Jelenleg a beteg ismét terhes, a Medrolt fokozatosan kihagytuk, napi 2 × 60 mg enoxaparin injekció sc. és napi 1 tbl. Aspirin protect alkalmazása mellett a beteg terhessége 27. hetéig (a kézirat írásakor) klinikailag panaszmentes.

A terhességek kimenetele profilaxis nélkül: a 10 APS-s beteg 22 terhességéből mindössze 2 volt sikeres, ezzel szemben 20 terhesség spontán vetéléssel végződött. A terhességek sikeres kimenetelének aránya tehát 2/22 (9,1%).

A terhességek alakulása nagy dózisú LMWH és aszpirin alkalmazása során: kilenc terhességből nyolc sikeresen fejeződött be, egy esetben észleltünk spontán abortust. A sikeres terhességek aránya tehát: 8/9 (88,8%) volt (1. táblázat). Az egyetlen spontán abortus napi 2 × 0,3 ml Fraxiparine és napi 100 mg aszpirin adása mellett következett be, egy olyan betegben akinek LA pozitivitása és protein C-deficitje is ismert volt. Az esemény klinikai vizsgálataink korai fázisában történt, amikor a mai ajánlatunknál kisebb LMWH-dózist alkalmaztunk.

Megjegyezni érdemes, hogy a nagy dózisú, tartós LMWH-kezelés és aszpirinszedés ellenére vérzéses szövődményt egyetlen alkalommal sem észleltünk. Nem tapasztaltunk thrombocytopeniát és osteoporosisra utaló panaszt sem a tartós LMWH-kezelés ellenére.

1. táblázat: A thrombosisprofilaxis eredménye APS-s terhesekben (10 beteg, 31 terhesség)

A terhesség kimenetele	Profilaxis nélkül	LMWH profilaxis
Terhesség száma	22	9
Spontán abortus	20	1
Sikeres terhesség	2	8
Thromboticus szövődmény	0	0
Vérzéses szövődmény	0	0
A sikeres terhesség aránya	2/22 (9,1%)	8/9 (88,8%)

Megbeszélés

Nagyobb beteganyagban végzett vizsgálatok szerint a habitualis abortus hátterében a betegek 63,1%-ában APS állt (1), mások szerint ez az arány kisebb, 20–30% közötti (6).

A jelenlegi közlemény klinikai és laboratóriumi adatai egyértelműen igazolták a nagy dózisú LMWH + kis dózisú aszpirin kezelés hatékonyságát APS-s terhesekben. Míg antithrombotikus profilaxis nélkül a terhességek mindössze 9,1%-a bizonyult sikeresnek, ugyanezen nőbetegekben nagy dózisú LMWH és aszpirin alkalmazása mellett a terhességek 88,8%-a végződött érett, egészséges gyermek születésével. A nagy dózisú anticoagulans terápiát a terhesség teljes időszakában és a szülést követően még további hat hétig alkalmaztuk. A kezelt csoportban egy spontán abortus a vizsgálatok kezdetekor következett be, mai szemléletünk szerint az akkor alkalmazott 2 × 0,3 ml Fraxiparine-nál nagyobb dózist kellett volna adnunk. Egy másik beteg esetében a kis dózisban alkalmazott Clexane inj. (1 × 0,3 ml) bizonyult ineffektívnek.

Az anticoagulans terápia sikere minden bizonnyal azon alapszik, hogy az APA-ek a placenta annexin-V nevű, anticoagulans tulajdonságú fehérjéjéhez kötődve azt közömbösítik, s így a placéntában a haemostaticus egyensúly megbomlik, microthrombusok, placentainfartusok jönnek létre, amik végül is

magzat elvesztéséhez vezetnek. Anticoagulans terápia nélkül APS-ban a terhesség sikeres kiviselésének esélye minimális, irodalmi adat szerint 15% alatti (6)! Ez az irodalmi adat jól egyezik saját, közel egy évtizedes tapasztalatunkkal. Fontos azonban az LMWH dózisának kérdése. Az APS az egyik legnagyobb rizikójú szerzett thrombophilia, ezért a terhesség teljes időszakában nagy dózisban ajánljuk az LMWH profilaxis alkalmazását akkor, ha a klinikai kép ezt indokolja és a laboratóriumi vizsgálatok LA pozitivitást vagy közepes, ill. nagy titerű ACA- vagy B2GP1-ellenes antitest jelenlétét igazolják.

APS-ban a klinikai adatok mellett fontos a laboratóriumi adatok helyes értelmezése is. A magzatvesztés szempontjából a legnagyobb veszélyt a LA jelenléte, illetve az IgM típusú ACA-ek kimutatása jelenti. Az ACA-ek és a B2GP1 ellenes antitestek értéke lehet normális, enyhén, közepesen és jelentősen emelkedett. Nagy dózisú anticoagulans kezelést csak a közepes vagy a jelentős ACA- és/vagy B2GP1-ellenes antitest emelkedés indokol (2. táblázat).

2. táblázat: Az antikardiolipin- és a B2GP1-ellenes antitestek vizsgálatának értékelése az LMWH profilaxis szempontjából

Antitest	IgG (NE/l)	IgM (NE/l)
Antikardiolipin		
normális tartomány	0–22	0–16
enyhén pozitív	22–30	16–25
közepesen pozitív	30–50	25–50
erősen pozitív	> 50	> 50
B2GP1		
normális tartomány	0–15	0–35
enyhén pozitív	15–20	35–50
közepesen pozitív	20–40	50–100
erősen pozitív	> 40	> 100

Úgyanígy nagy dózisú LMWH alkalmazását ajánljuk akkor is, ha az APS V. típusának klinikai kritériumai közül bármelyik fennáll. Az LMWH- és aszpirinkezelés kezdésének időpontja a dokumentált terhességgel azonos. Jelenleg az általunk ajánlott LMWH-dózis 2×60 mg (6000 NE) és napi 100 mg aszpirin. A kezelést a terhesség teljes időszakában és a szülést követően még hat hétig ajánljuk. Havonta egy alkalommal thrombocytaszámolás szükséges, heparin által indukált thrombocytopenia esetén terhességben hirudin alkalmazása szigorúan kontraindikált, mert a hirudin kis molekula és átjut a magzatba, ahol súlyos vérzést provokálhat. Ilyen esetben danaparoid (Orgaran inj. $2 \times 0,6$ ml sc.) alkalmazását ajánljuk (11). Miután tartósan és nagy dózisban alkalmazzuk az LMWH-t, helyes havonta egyszer meghatározni az anti-FXa szintet. Magunk 3–4 órával az utolsó LMWH injekció beadását követően ajánljuk a vérvételt anti-FXa meghatározásra. Saját

adataink és mások szerint is optimális az LMWH-kezelés, ha ekkor az anti-FXa szint 0,5–1,0 NE/ml közötti, mások kisebb dózist ajánlanak, illetve a terhesség középső szakában kumarint alkalmaztak (12).

Korábban, az APS-s betegek terhessége során prednison- és aszpirinkezelést ajánlottak. Ezzel a kombinációval saját tapasztalataink rosszak voltak, s ma már az irodalom is egyértelműen túlhaladottnak tekinti (9). Eseteinkben szteroid alkalmazására nem került sor. Szteroid alkalmazásának egyetlen indikációja lehet APS-s terhesben a súlyos immunthrombocytopenia. Steroid és heparin tartós együttes alkalmazása kontraindikált, mert ez a kombináció jelentősen növeli az osteoporosis veszélyét.

Az eddigi irodalmi adatok szerint a nagy dózisú intravénás immunglobulin alkalmazása APS-s terhesekben nem javította a klinikai eredményeket (7), magunk egyetlen esetben sem alkalmaztuk.

Megjegyzés a korrekúráról: Az eltelt időszakban az esetismertetések közül a 3. beteg is 2710 g-os egészséges fiúgyermeket szült. Ezzel a nagy dózisú LMWH prophylaxisban részesülő APS-s terhesek sikeres terhessége 10-ből 9-re nőtt (90%).

IRODALOM: 1. Bick, R. L.: Recurrent miscarriage syndrome due to blood coagulation protein/platelet defects: prevalence, treatment and outcome results. *Clin. Appl. Thromb/Hemost.*, 2000, 6, 115-125. – 2. Boda Z., László P., Rejtő L. és mtsai: Thromboembolia prophylaxis kis molekulatömegű heparin alkalmazásával thrombophilias terhesekben. *Orv. Hetil.*, 1996, 137, 183-185. – 3. Boda Z., László P., Rejtő L. és mtsai: Low molecular weight heparin as thromboprophylaxis in familial thrombophilia during the whole period of pregnancy. *Thromb. Haemost.*, 1996, 76, 124-128. – 4. Boda Z., László P., Pfliegler Gy. és mtsai: Thrombophilia, anticoagulans terápia és terhesség. *Orv. Hetil.*, 1998, 139, 3113-3116. – 5. Boda Z., László P., Pfliegler G. és mtsai: Low molecular weight heparin as thromboprophylaxis throughout pregnancy in heritable thrombophilic women. *Clin. Appl. Thrombosis/Hemostasis* 1999, 5, 198-199. – 6. Brenner, B., Blumenfeld, Z.: Thrombophilia and fetal loss. *Blood Reviews*, 1997, 11, 72-79. – 7. Eldor, A.: Thrombophilia, thrombosis and pregnancy. *Thromb. Haemost.*, 2001, 86, 104-111. – 8. Geis, W., Branch, D. W.: Obstetric implications of antiphospholipid antibodies: pregnancy loss and other complications. *Clin. Obstr. Gynecol.*, 2001, 44, 2-10. – 9. Laskin, C. A., Bombardier, C., Hannah, M. E. és mtsai: Prednisone and aspirin in women with autoantibodies and unexplained recurrent fetal loss. *N. Eng. J. Med.*, 1997, 337, 148-153. – 10. Levine, J. S., Branch, D. W., Rauch, J.: The antiphospholipid syndrome. *N. Engl. J. Med.*, 2002, 346, 752-763. – 11. Macchi, L., Sarfati, R., Guicheteau, M. és mtsai: Thromboembolic prophylaxis with Danaparoid (Orgaran) in a high-thrombosis-risk pregnant women with a history of heparin-induced thrombocytopenia (HIT) and Widal's disease. *Clin. Appl. Thromb/Hemost.*, 2000, 6, 187-189. – 12. Pazner, R., Dulitzki, M., Langevitz, P. és mtsai: Low molecular weight heparin and warfarin in the treatment of patients with antiphospholipid syndrome during pregnancy. *Thromb. Haemost.*, 2001, 86, 1379-1384. – 13. Rand, J. H., Wu, X., Andree, H. A. M. és mtsai: Pregnancy loss in the antiphospholipid antibody syndrome – a possible thrombogenic mechanism. *N. Engl. J. Med.*, 1997, 337, 154-160.

(Boda Zoltán dr., Debrecen, Nagyerdei krt. 98. 4012)

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

Santayana

Új modellek a modellben (Felső vezetői kihívások az irányított betegellátási modell tükrében)

Csedő Zoltán dr.¹, Nagy Balázs², Dobák Miklós dr.¹, Dózsa Csaba³ és Gulácsi László dr.⁴

Budapesti Közgazdaságtudományi és Államigazgatási Egyetem, Vezetési és Szervezési Tanszék
(igazgató: Dobák Miklós dr.)¹

Országos Egészségbiztosítási Pénztár, Szakmapolitikai és Koordináló Főosztály²

Országos Egészségbiztosítási Pénztár, Gyógyító-Megelőző Ellátási Főosztály³

Budapesti Közgazdaságtudományi és Államigazgatási Egyetem, Közszolgálati Tanszék
(igazgató: Jenei György dr.)⁴

Az irányított betegellátási modell, az ellátás különböző szintjeinek vertikális integrációjával az egészségügy erőforrásainak hatékonyabb elosztását, megfelelő ösztönzők kialakítását, az ellátások minőségének javítását és a finanszírozási rendszer továbbfejlesztésének megvalósítását célozta. Az alapvető elképzelés az amerikai típusú managed care rendszer és az angol típusú fundholding rendszer előnyeinek beépítése a magyar egészségügybe. Számos szakmai-szakmapolitikai elvárás fogalmazódott meg vele szemben. A felmerülő problémák csak makroszinten kerültek felszínre, hiányzott-hiányzik a rendszer integrált megközelítése. Integrált szemlélet nélkül a mikro-, illetve mezoszint nem kellő hangsúlyú szemléletbeli jelenlétével nehezen képzelhető el a rendszer hatékony és eredményes működtetése. Olyan makroszintű problémák, mint a költséghatékonyságra való törekvés és minőségi betegellátás egyensúlyának lehetséges eltolódása, finanszírozási ösztönzők, pénzügyi kockázat, továbbá az ellátásszervezők működésének hatékonysága és eredményessége, valamint a bürokratikus paradigmára épülő, dinamikus fejlődő környezetben örökös válságra ítélt szervezetek, együttesen kezelendők. Tanulmányunkban javasolt vezetési modellek (gépmódel, hálózati módel, teljesítménykontroll-módel, virtuális módel, normakontroll) integrált alkalmazása megoldást jelenthet a rendszer problémáira. A mindenkori felső vezetők feladata a dinamikus változó környezethez való alkalmazkodást elősegítő változtatási foratókönyv kidolgozása, a szervezeti változások kezdeményezése, megvalósítása és a célállapot fenntartása. Ehhez nagy segítséget nyújt az öt vezetési módelből álló eszköztár, melynek gyakorlatba ültetése nagymértékben elősegítheti az irányított betegellátási módel makro-, mezo- és mikroszintű hatékony és eredményes működését.

Kulcsszavak: irányított betegellátási módel, vezetési módel, szervezeti jellegzetességek az egészségügyben, szervezeti változás, változásvezetés

New models in the model (New management challenges in the Hungarian managed care model.) The Hungarian managed care model integrates the different levels of health care services. Its goal is a more efficient resource allocation within the health care system, quality improvement of services, developing incentives and financing methods. The basic concept of the model is to introduce the benefits of the American managed care and the British fundholding system. The managed care model brought a new approach in the Hungarian health care system and meets a lot of expectation in both professional and political context. The model has certain problems, but these are handled at macro level. Without an integrated approach of macro, meso and micro levels is hardly believable the efficient and effective functioning of the model. Such macro level problems are the cost-efficiency versus high quality health services, financing incentives, and risk taking. At meso and micro level we are facing with questionable efficiency and effectiveness of the MCOs other health care organisations, which are based on strong bureaucratic paradigms and are convicted to a long lasting crisis in their changing environment. The integrated use of Mintzberg's management models (machine model, network model, performance-control model, virtual government model and normative-control model) adapted by us for the Hungarian managed care model could resolve certain problems or make them at least more solvable. In the changing environment of the health care organisations the top management has to frame the change-scenario, to initiate, realise and sustain organisational changes. Achieving this, the proposed management models are a useful support. Their practical application could contribute to the efficient and effective functioning of the Hungarian managed care model at macro, meso and micro levels, as well.

Key words: Hungarian managed care model, management models, organisational features in health care system, organisational change, change management

A magyar egészségügyben az egészségügyi szervezetek szempontjából új környezeti kihívásként jelent meg 1999-ben az irányított betegellátási modellkísérlet. Az új környezetnek az alábbiakban bemutatott sajátosságaitól a szakma, illetve szakmapolitika lényeges forrásallokációs, illetve rendszerszervezési hatékonyságnövelést remél, nagyobb hangsúlyt fektetve a mikro- és makroszintek között elhelyezkedő mezoszintű döntési kompetenciákra.

Az, hogy az új rendszerrel szemben megfogalmazott elvárások csak a remény szintjén maradnak-e még egy ideig, vagy az irányított betegellátási modell céljai a mindennapok gyakorlatában megvalósulnak, nagymértékben függ attól, hogy egészségügyi szervezeteinkben kialakul-e az új szemléletmód, mely lehetővé teszi a megváltozott környezeti feltételekhez való optimális alkalmazkodást. A környezeti változások talaján szervezeti alkalmazkodást előidéző irányított változások elsősorban felső vezetői kompetenciák, a rendszer hatékony működését biztosító szervezetek új környezet adta lehetőségeihez való alkalmazkodás és az új szemléletmód szervezeti jellegzetességekre való beépítése a különböző vezetési modellek eszköztárának felhasználásával lehetséges.

A rendszer mezoszintű szereplőinek, azaz az ellátásszervező szervezetek felső vezetőinek bevonásával, az eddigi tapasztalatokra építve, illetve a meghatározott célok figyelembevételével érhető el az irányított betegellátási modellkísérlet egyes mellékhatásainak kiküszöbölése is, mint az ellátás minőségének kárára történő költséghatékonyságra való törekvés is.

Az irányított betegellátási modell a magyar egészségügyben

Az 1999 júliusában bevezetett irányított betegellátási modell, az ellátás különböző szintjeinek vertikális integrációjával az egészségügy erőforrásainak hatékonyabb elosztását, megfelelő ösztönzők kialakítását, az ellátások minőségének javítását és a finanszírozási rendszer továbbfejlesztésének megvalósítását célozta. Az alapvető elképzelés az amerikai típusú managed care rendszer és az angol típusú fundholding rendszer előnyeinek beépítése volt a magyar egészségügybe.

A rendszer gyakorlati megvalósítása 1999. július 1-jén kezdődött el. Az Egészségügyi Minisztérium meghirdetett pályázatára 11 szervező jelentkezett, amelyek közül az elbírálást követően az OEP 9 egészségügyi szolgáltatóval kötött szerződést. A modellkísérlet ekkor 104 háziorvosi praxisra épülve 161 076 biztosítottat érintett. 2001. június 1-jétől már 7 szervező végez irányított betegellátást az országban 315 háziorvosi praxis és 493 076 lakos részvételével.

Elvek

Az irányított betegellátás lényege, hogy egy adott populáció (részleges vagy teljes) ellátási költségét egy menedzsment kapja meg. A menedzsment dön-

ti el, hogyan lehet ebből a keretből a leggazdaságosabban biztosítani a szükséges szolgáltatásokat. Szerződések útján, felhasználási és minőségbiztosítási kontrollal, ösztönzőkkel és (pénzügyi) kockázatvállalással integrálja a rendszer az egészségügyi ellátás finanszírozási és szolgáltatási részét. A szervező felelőssége, hogy minőségi és hatékony szolgáltatást nyújtson, valamint az ellátáshoz koordinált módon lehessen hozzájutni (13).

Ez az ellátásszervezési forma hatékonyabb, a helyi szükségleteket az eddiginél jobban figyelembe vevő egészségügyi szolgáltatások lehetőségét teremti meg. A szervező személyével egy olyan új szereplő kerül az egészségügyi rendszerbe, aki makro- és mikroszinten is érdekelt az erőforrásokkal történő ésszerűbb gazdálkodásban, a beteg-szolgáltató-finanszírozói szerepek egymásra találásában.

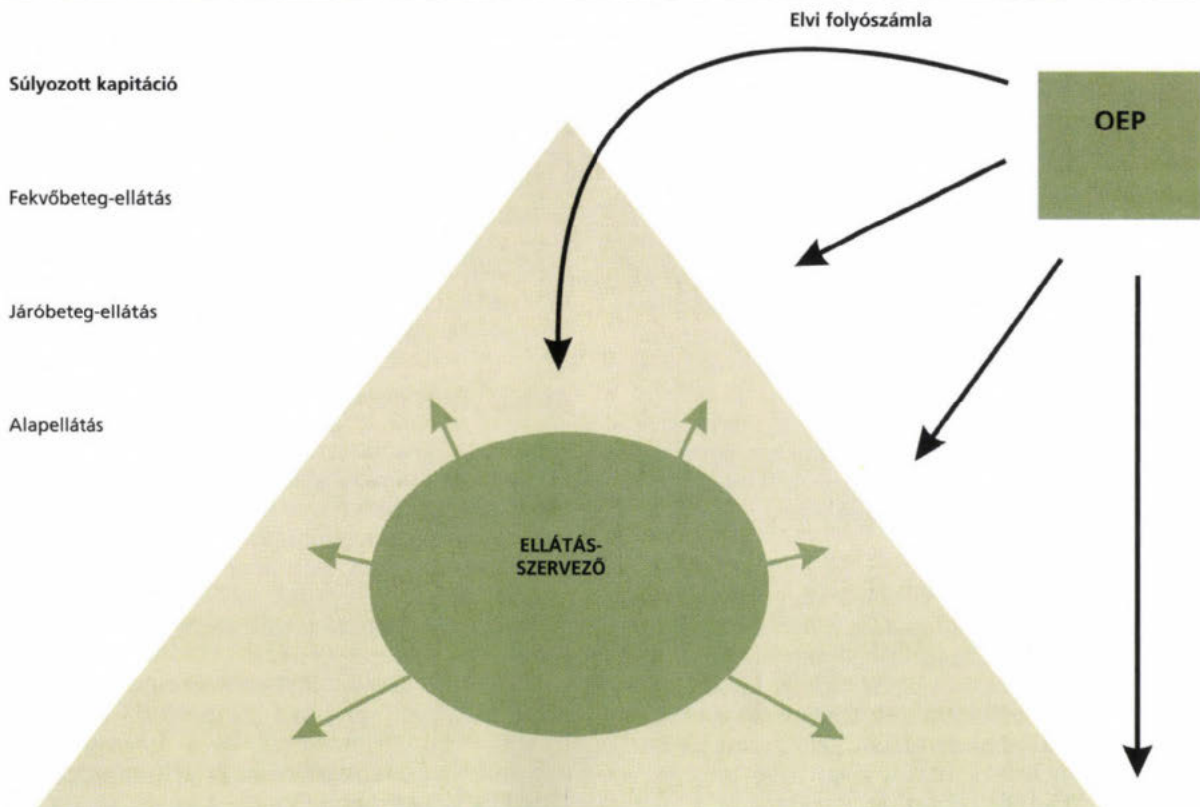
A háziorvos kapuór szerepének hangsúlyozásával – érdekeltségi alapon működő ösztönző finanszírozási rendszer kezd el működni (13). A definitív betegellátás érdekében a szervező erősíti a járóbeteg- (alap- és szak-) ellátást, úgy hogy ezzel párhuzamosan csökkenjen az indokolatlan kórházi ápolások száma. A betegutak figyelésével optimalizálni próbálja a betegellátás folyamatát, és az ellátás minden szintjén minőségbiztosítási rendszert működtet. Esetkezelő csoportok kialakításával ösztönzi a helyi igényekhez igazított szakmai protokollok készítését (3). Belső minőségbiztosítási dokumentáció (minőségpolitikai nyilatkozat) oktatási, képzési, továbbképzési terv, szakmai protokollok (guideline), jelentések, prevenciók összefoglalók készülnek (8).

A finanszírozási technika

A források szétosztása – egy szervező segítségével – jól körülhatárolt földrajzi környezetben alkalmazott fejkvóta alapú rendszer kereteibe ágazottan történik. Az OEP minden szervező számára egy ún. elvi folyószámlát vezet, amelynek egyenlege – amennyiben pozitív – az év végén kifizetésre kerül. Az elvi folyószámla bevételi oldalát a szervező részére havonta folyósított nem, kor és egyéb szempontok szerint megállapított fejkvóta összege jelenti. A kiadási oldalt a jelenleg működő finanszírozási rendszer alapján folyósított finanszírozási összegek alkotják. Az elgondolás lényege, hogy amennyiben a szervező az „országos átlagnál” jobban gazdálkodik a rábízott lakosokra jutó összeggel, vagyis a hozzá tartozó lakosok ellátásának hatékonyabb módon történő megszervezését valósítja meg, akkor év végén valószínűsíthető, hogy megtakarítást könyvel el. Év közben az OEP a havi befizetések és előirányzatok teljesülésének tükrében folyamatosan vezeti a folyószámlát (1. ábra).

Jogok és kötelezettségek

A szervezők a rendszerhez csatlakozott háziorvosokkal kötött szerződéseken keresztül vonják be a biztosítottakat. A környezetükben működő egészségügyi szolgáltatókkal együttműködési megállapodások létrehozására törekszenek. Munkájuk támogatására



1. ábra: Egy ellátásszervező finanszírozása

szervezési és prevenciósi díjat kapnak minden egyes biztosított után, amelynek felhasználásával el kell számolniuk az OEP felé.

A szervező vállalja – néhány pontosan definiált nagy költségigényű, illetve a személyre nem lebontható ellátások kivételével – az érintett lakosság teljes körű (a kötelező egészségbiztosítási rendszerben térítésmentesen, illetve támogatás ellenében igénybe vehető) egészségügyi ellátást, illetve az általa nem nyújtott szolgáltatások tekintetében az ellátások megszervezését.

A fejkvótán felül kapott szervezési és prevenciósi díjért, továbbá saját pozitív egyenlegének gyarapítása érdekében a szervező olyan egészségügyi szolgáltatási tevékenységek végzését ösztönzi a vele szerződéses, ill. együttműködési kapcsolatban álló szolgáltatóknál, amelyekkel javítható az egészségügyi ellátás hatékonysága, illetve a biztosítottak egészségi állapota. Eszközei a managed care típusú szolgáltatóknál is alkalmazott módszerek (disease management az orvosok tevékenységének ellenőrzése, case management, patient management, benchmarking).

A szervezők tevékenysége

A szervezők a megnyert pályázatokkal egyben prevenciósi programok indítását is vállalják. A vállalt prevenciósi program keretében szűrési és gondozási tevékenységet végeznek. A háziorvosok az orvos-beteg találkozások alkalmával a biztosítottak bizonyos szempontok szerinti szűrését vállalják. A pozí-

tív eseteket továbbirányítják, illetve ha van rá lehetőségük, gondozásba veszik.

Prevenciósi munkacsoportok alakulnak, illetve olyan szakemberek bevonása történik meg, akik a magas rizikójú csoportokba tartozó egyénekekkel külön is foglalkoznak. A gondozási tevékenység támogatása és minőségének javítása érdekében kezelési-gondozási protokollok kerülnek kidolgozásra, melyek bevezetése képzéssel együtt, egységesen történik. A szűrési-gondozási protokollokból kiindulva, minőség-ellenőrzési lépéseket beiktatva lehetővé válik a folyamatszabályozás kialakítása; a betegirányítás rendszerének alkalmazásával a kiszűrt, majd gondozásba vett betegek útjának követése, elemzése. A programok hatékonyságának fokozása érdekében alapelveként fogalmazódik meg az egészségügyi szolgáltatók önkormányzatokkal, helyi szervezetekkel való szoros együttműködésének létrehozása, fejlesztése, közös projektek működtetése.

Ellenőrzés

Az OEP – az elvi folyószámla vezetése mellett – a szervezők működésének szakmai és pénzügyi ellenőrzését is végzi. Folyamatosan vizsgálja a pályázatban felállított érdekeltségi rendszer működtetését, a kiutalt pénzek célirányos felhasználását, a bevételek és kiadások nyilvántartását, az átutalt pénzeszközök – prevenciósi és szervezési díjak, valamint az elvi folyószámla bevételi többletének év végi elszámolása kapcsán kiutalt bevételi összegek – felhasználását.

Az orvosszakmai ellenőrzés a háziorvosi szinten keresztül ellenőrzi a hozzá tartozó TAJ-kör alapján a vállalt biztosított körhöz kapcsolódó jelentéseket és dokumentációt is.

Az irányított betegellátási modell makroszintű problémái

Megtakarítás és veszteség nagyságrendje

A szervezők megtakarításai, illetve veszteségei az ellátásszervezés hatékonysága mellett más különbségekből is adódnak. Ezeket a területi, demográfiai, társadalmi és gazdasági alapon jelentkező eltéréseket a fejkvótás finanszírozás még nem tudja kezelni. A veszteséges szervezők kizárása viszont nem megoldás. A szerényebb pénzügyi eredményt produkálók motiválása a modell folyamatos működése, és a leszakadás elkerülése miatt is szükséges.

Pénzügyi kockázat

A modellben mindkét fél visel pénzügyi kockázatot, de ez nem állítható párhuzamba a nemzetközi modellekben működő kockázatmegosztással. A szervező az évközi szervezési és egészségügyi kiadásainak mértékéig vállal kockázatot, az OEP pedig a veszteséges programok folyószámláján keletkezett „virtuális” veszteséget fedezi. Azzal, hogy a veszteséget a szervezőnek nem kell fizetnie, megszűnik a „kemény” költségvetési korlát, a finanszírozó átvállalja a pénzügyi kockázat nagy részét. Ugyanakkor a megtakarítás év végi kifizetésével a pénzügyi likviditás megoldása a szervezőre hárul. Továbbá a fejkvóta kor és nem szerinti súlyozásával a szervező kockáztatja a bevételi oldal alacsony magyarázó erejéből (predictive ratio) adódó eltérések jelentkezését.

Ösztönzők

Nilvánvaló, hogy az irányított betegellátási modell akkor működik jól makro- és mikroszinten, ha a megfelelő ösztönzők mozgatják. A jelenlegi motivációs erők: a szervezőnek az elérhető megtakarítás, a finanszírozónak a jobb forrásallokáció.

A szigorú költségvetési korlát és az elérhető megtakarítás túlzott pénzügyi érdekelttséghez, elüzletiesedéshez vezetett az amerikai modellben (13), ezért is fogadható el, hogy a magyar modellben a veszteségnek nincs szankciója (ne feledkezzünk el arról, hogy a szervezési tevékenység így is pénzbe kerül!). A megtakarítás évvégi utólagos kifizetése azonban – annak ellenére, hogy előleg felvételére van lehetőség – csökkeni az érdekeltek közvetlen motiválhatóságát.

Jó példa erre, hogy az irányított betegellátás szervezésében részt vevő orvosok jövedelme még mindig erőteljesen függ a paraszolvenciától és a gyógyszergyárak promóciós tevékenységétől. Ezek a pénzek ugyanis tevékenységhez kötötten „azonnal felvehetők”, míg az irányított betegellátás rendszerében évi egy alkalommal történik plusz juttatás, ami esetleges és utólagos (9). További probléma, hogy a szervezőnek bizonyos ellátásokra igen kicsi a ráhatása, ezeket szerződéses együttműködési megállapodásokkal igyekszik kompenzálni, és jelenleg nincs jogosultsága ellenőrzésre és szankcionálásra sem.

Prevenció és költségnövekedés

A szervezők által vállalt prevenció programok végrehajtása növeli a gondozásra szoruló betegek számát, és költségnövekedést generál. Olyan betegek kerülnek kiszűrésre és gondozásra, akikre korábban az egészségügy nem „költött”. A gondozásba vett betegek által generált költség a szervező kiadási oldalát terheli. A hosszú távú egészségnyereség – és az esetleges költségmegtérülés – a napi problémákkal küszködő szervezőt nem vigasztalja. Fennáll a veszélye a prevenció tevékenység elhanyagolásának, illetve prevenció „látszatevékenység” végzésének.

Az irányított betegellátás mikroszintű problémái

A bürokratikus szervezeti paradigmára épülő struktúra és kultúra csak kismértékben ad helyet változtatási folyamatok kreatív és dinamikus végrehajtásának. A környezet nyomása viszont oda fog vezetni, hogy hosszú távon csak azok a szervezetek lesznek képesek életben maradni, melyek „tanuló szervezeti” értelemben megszerezték a folyamatos változtatás képességét és készségét (2).

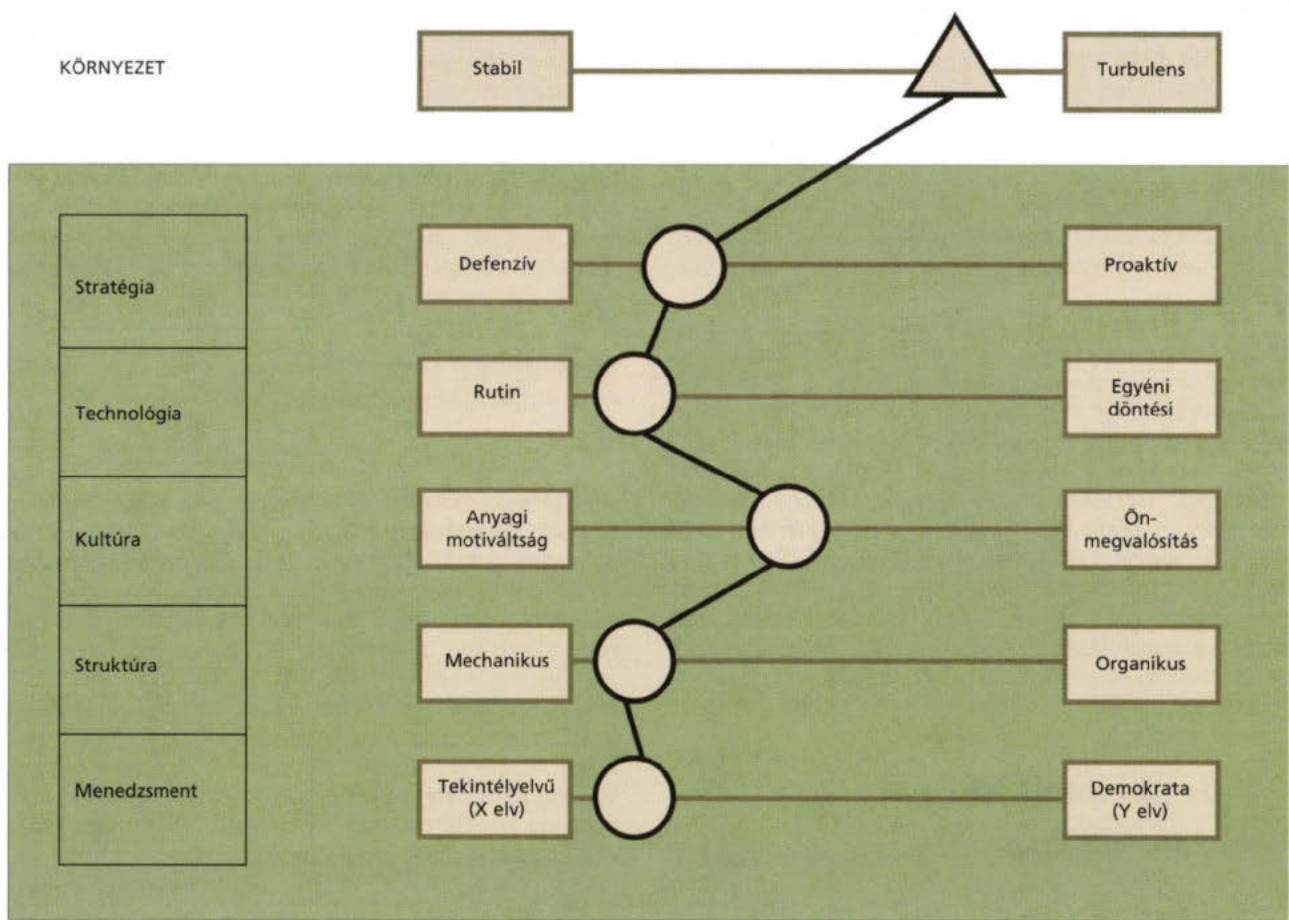
Napjaink egészségügyi szervezete nem alkalmazkodik megfelelő módon a környezeti változásokhoz. A szervezeti alrendszerek és a környezet között nagymértékű inkongruencia figyelhető meg, melyet *Burell és Morgan* modellje (4) alapján szemléltetünk a 2. ábrán.

Szervezeti jellegzetességek az egészségügyben

A modern társadalmak „szervezetek társadalmi”. A szervezetek a társadalmi élet szinte minden területén jelentős szerephez jutnak. Kereteik között jelentős következményekkel járó döntéseket hoznak, az emberek döntő többsége szervezetekben keresi meg a megélhetéshez szükséges pénzt, illetve szervezetek segítségével alakítja ki szabad idejét is. Szervezetekben állítanak elő termékeket és nyújtanak szolgáltatásokat, érdekeket kapcsolnak össze és ezeket más érdekekkel szemben érvényesítik, lehetőséget adnak a hatalomgyakorlásra és egyben konfliktusok helyszínei is (5, 7, 14). Az egészségügyben sincs ez másképp: szervezetek alkotják a rendszer működéséhez szükséges erőforrásokat, szervezetek keretében történik az alap-, járó-, illetve fekvőbeteg-ellátás, és szintén szervezetek ellenőrzik az egészségügyi rendszer működését.

Az üzleti szervezetek működése szempontjából irányadó a gazdasági siker, melynek jelenléte sok mindent eldöntő egyértelmű kritérium. Az egészségügyben nehéz meghatározni és mérni a sikert. Akkor sikeres-e a szervezet, ha minél több ott kezelt beteg meggyógyul, vagy akkor, ha nincsenek likviditási gondjai, nem halmoz fel óriási adósságállományokat?

A munka tárgyai a betegek, ami az input-output szemléletet számos tekintetben korlátozza: egyrészt a szervezeti szinten történő döntéseket nagymértékben befolyásolják a szigorú szakmai, etikai szabá-



2. ábra: Szervezetek alrendszerek közötti kongruencia-inkongruencia elemzés

1. táblázat: Napjaink egészségügyi szervezetének strukturális jellegzetességei

Munkamegosztás	Lineáris-funkcionális – homogén módon elkülönülő szakmai területek alapján – támogató és szolgáltató funkciók kialakítása
Hatáskörmegosztás	Egyvonalas szervezet – az alárendelt egységek/személyek csak egy felsőbb szervezeti egységtől/személytől kaphatnak utasítást – a függelmi és a szakmai irányítás nem különül el – döntési jogkörök centralizációja
Koordináció	Strukturális koordinációs eszközök – hierarchia/vertikális koordináció Technokratikus koordinációs eszközök – szabályok, szabályzatok, eljárások
Konfiguráció	Mélységi tagoltság – nagy számú hierarchikus szint Szélességi tagoltság – egy vezető közvetlen ellenőrzése alá sok munkatárs tartozik Egyes szervezeti egységek mérete – sok esetben nem racionális döntések

lyok, a biztonságosságra való törekvés, az innovatív technológiával szemben álló szűkös pénzügyi keretek, a politikától és a bürokráciától való függés, a rendszerben jelen levő számtalan stakeholder. Másrészt a munkafolyamat tárgyává, azaz a beteggel való együttműködés is meghatározó tényezője a sikeres kezelésnek (12). Ebből a személyzetre nézve nagyfokú motivációs potenciál fakad: az emberek

nek nyújtott segítség sokak szemében érdemes feladat. A demotivációt pedig többnyire a szervezeti keretfeltételek okozzák (11).

Melyek is ezek a keretfeltételek? Az 1. táblázatban foglaltuk össze napjaink egészségügyi szervezetének strukturális jellegzetességeit.

Az egészségügyi szervezetek merev, bürokratikus, lineáris-funkcionális szervezetek, leginkább Weber

bürokráciamodelljéhez (15) közel álló, a következő alfejezetben ismertetett *Mintzberg* gépmodelljébe (10) illeszkednek. A funkcionális szervezeti forma adott feltételek mellett természetesen képes hatékony működesre. *Grochla* és *Ansoff-Brandenburg* (1, 6) a következőképpen definiálja ezeket a feltételeket:

- stabil környezet,
- a vezetés által viszonylag könnyen áttekinthető szolgáltatási tevékenység, nem túl széles szolgáltatási skála.

Az egészségügyi szervezetek környezete viszont egyre dinamikusabban változik, a dinamikus változás pedig egyre nagyobb fokú szervezeti rugalmasságot követel meg. A konkurencia és a verseny növekvő szerepe már napjainkban is érezhető, a tudományos-technikai és technológiai feltételek pedig napról napra, ugrásszerűen fejlődnek, melynek következtében a „termelési tevékenység” egyre bővül és változatosabbá válik. A másik oldalon pedig ott van a szűkös erőforrások dilemmája, az erkölcsi kockázat, a piaci kudarc. Mindez a jelenlegi struktúrák alapos átgondolását teszi szükségessé a hatékonyabb és eredményesebb működés érdekében.

Vezetési modellek az egészségügyben

Az irányított betegellátási modell új szemléletmódot hozott a magyar egészségügybe. Az új ösztönzési rendszerek, új perspektívák még dinamikusabb változást követelnek az előző alfejezetben leírt merev, hierarchikus, bürokratikus szervezeteinktől. Különösen az ellátásszervezők azok, akiknek egyik pillanatról a másikra szembesülniük kell a megváltozott környezeti paraméterekkel, óriási felső vezetői kihívás a bürokratikus szervezeti struktúrát és kultúrát dinamikusabbá tenni úgy, hogy az egészségügyi szolgáltatások minőségét és a szervezet gazdasági helyzetét ne viselje meg különösebben a változás.

Egy egészségügyi szervezet vezetői szempontból csakis komplex módon értelmezhető, figyelembe kell venni egyaránt a makro-, mezo- és mikro-környezetet, orvosszakmai és gazdasági kritériumokat, az egészségügy jellegzetességeit, mely szempontokat integrálnunk kell vezetési modelljeinkbe. Az alábbiakban *Mintzberg* vezetési elveiből (10) kiindulva teszünk javaslatokat egy egészségügyi szervezetben alkalmazandó vezetési modellekre.

Egészségügyi szervezet, mint gépmodell

Mottó: „Ellenőrizz, ellenőrizz, ellenőrizz!”

A klasszikus funkcionális szervezet, illetve a *Mintzberg*-féle gépi bürokrácia reinkarnációja, amelyben a szervezeti jellemzőket szabályok, szabályzatok és előírások határozzák meg. Előnyeként a megbízhatóságot és a részrehajlás lehetőségének csökkentését, hátrányai között a rugalmatlanságot és az egyé-

ni kezdeményezésekkel szembeni gyenge válaszképességet hangsúlyozhatjuk.

Az egészségügyi szervezetben szükség van egy jól áttekinthető struktúrára, szakmai szabályokra, szabályzatokra és előírásokra, valamint ezek betartásának folyamatos ellenőrzésére. Ez biztosíthatja az orvosszakmai követelményeknek való szigorú megfelelést.

A magyar egészségügyi szervezetek túlnyomó többsége gépmodellként működik, ez egyfajta „történelmi hagyomány” is.

Egészségügyi szervezet, mint teljesítménykontroll-modell

Mottó: „Izolálj, tervezz, mérj!”

A teljesítménykontroll-modell a divizionális szervezet közszolgálati adaptációja, amelyben a jól elhatárolt egységek közötti munkamegosztás a legtisztább formában valósul meg.

Egy egészségügyi szervezethez könnyen hozzárendelhető egy divizionális struktúra, ahol az egyes osztályok/szakrendelések képezik az egyes „divízió”-kat. Ilyen struktúra mellett egyértelművé tehető egy felelősségi és elszámolási rendszer, mely ugyancsak hozzájárul a szervezeti hatékonyság növekedéséhez. Ugyanakkor arról sem szabad megfeledkeznünk, hogy az izoláltan kezelt „divíziók” miatt nem történik racionális erőforrás-gazdálkodás.

Egészségügyi szervezet, mint virtuális modell

Mottó: „Privatizálj, szerződj, tárgyalj!”

A virtuális modell a teljesítménykontroll-modell szélsőséges változata, amelyben számos divízió többé már nem a szervezet része, hanem számos szolgáltatás ellátása üzleti szervezetek által történik. Különösen Nagy-Britanniában, az Egyesült Államokban és Új-Zélandon divatos forma. Az alap gondolat elég jól tetten érhető a két közszolgálati menedzsment szaktekintély, *Gaebler* és *Osborne* megfogalmazásában is: „Kormányzást evezés helyett”.

Mint minden szervezetnek, az egészségügyi szervezeteknek is az alapvető kompetenciára (core competences) kell összpontosítaniuk, ezért az ezen kívül eső tevékenységeket kiszervezhetik (outsourcing). A hatékonyság növelésével járhat, ha egy kórház pl. a takarítást, mosást, főzést, stb. privatizálja. Természetesen meg kell vizsgálni ennek a hosszú távú hatásait is, nehogy a kiszervezett tevékenység költsége hosszabb távon nagyobb legyen, mint amíg szervezeti keretek között végezték.

Egészségügyi szervezet, mint hálózatmodell

Mottó: „Kapcsolódj, kommunikálj, kooperálj!”

A hálózati modell a gépmodell ellentéte: lazán szerveződő, a felmerülő problémáknak megfelelően folyamatosan átalakuló, interaktív és informális forma, a szervezet számos esetben projektek köré szer-

veződik. A hálózatmodell szükségessége indokolható a közszolgálati feladatok jellemzően több intézményt is érintő természetével, kialakítását pedig megkönnyítheti a közszolgálati szféra sajátos vertikális és horizontális intézményrendszere.

A jövő egészségügyi szervezetében igencsak felértékelődik a kommunikáció, a kooperáció és az együttes szervezeti tanulás. A hálózatmodell feltételezi a változásokhoz állandóan alkalmazkodni tudó készenléti állapotot, a környezeti változásokat mindig elemző, és *Child* stratégiai választás elmélete szerinti proaktív, esetleg preaktív szervezeti és vezetési magatartás meglétét.

Egészségügyi szervezet, mint normakontroll-modell

Mottó: „Szelektálj, szocializálj (szakmai-tapasztalati-értékrendi alapon) ítéldj!”

A normakontroll-modell *Mintzberg* szerint az egyetlen olyan modell, amely adekvát (lenne) a közszolgálati feladatok jellegével. A kontroll norma alapú, vagyis értékekben és meggyőződésekben gyökerezik. Tiszta formában ritkán bukkan fel a nyugati demokráciákban, bár nem szabad elfelejteni, hogy a gépmodell negatív hatásait bújtatottan – mindenekelőtt elkötelezett közszolgálati alkalmazottakon keresztül – sokáig képes volt ellensúlyozni.

A modell nagy hangsúlyt helyez a megfelelő értékrenddel és attitűddel rendelkező munkatársak kiválasztására, az elvi iránymutatásra, a belső inspiráción alapuló felelősségvállalásra, és a teljesítményeknek a tapasztaltabb kollégák és a szolgáltatások hasznélvezői általi megítélésére. A felső vezetés a technokratikus irányítás helyett normakontrollt gyakorol. Ez a keret lehetővé teszi, hogy a szervezet egyes egységei nagyobb hangsúlyt helyezzenek az egyenlőségre, a belső kezdeményezésekre és egy önálló küldetés követésére.

Az egészségügyi rendszer hatékonyságára is lényeges befolyással volna egy olyan szervezettípus, melyben tudatosan kialakított értékrend és meggyőződés ösztönözné a szervezeti tagokat. Egy hibás értékrend következménye például a hálapénz is az egészségügyben.

A vezetési modellek hozzájárulása az irányított betegellátás sikeréhez

Az irányított makro-, mezo-, illetve mikroszintű változtatások kulcsszereplői a mindenkori felső vezetők. A felső vezetők kompetenciája a változások forgatókönyvének kidolgozása, a változások kezdeményezése, megvalósítása és egy – a környezeti kihívásoknak a kiindulási állapothoz képest nagyobb mértékben megfelelő – célállapot szervezeti paramétereinek fenntartása.

Az irányított betegellátási modell makro-, mezo- és mikroszinten jelentkező problémáit integrált mó-

don kell értelmezni és kezelni. A javasolt vezetési modellek egyidejű alkalmazása kulcsfontosságú mind a szervezetek, mind a rendszer hatékonysága szempontjából. Integrált módon, egyformán szerephez kell jutnia a gépmodellnek, a hálózatmodellnek, a teljesítménykontroll-modellnek, a virtuális modellnek, valamint a normakontroll-modellnek. Az alábbiakban röviden áttekintjük, mely fontos kérdésekre adhatnak választ az egyes vezetési modellek az irányított betegellátási modellben.

Gépmodell

Az irányított betegellátási modell számos kritikus megközelítésében jogosan merül fel az a kérdés, hogy miközben az ellátásszervezők költséghatékonyságra törekkenek, nem hanyagolják-e el az egészségügyi ellátás minőségére vonatkozó kulcsfontosságú szempontokat.

A gépmodell koncepciója biztosítja azokat a kereteket, melyek segítségével fenntartható a költséghatékony működéssel párhuzamosan a minőségi betegellátás. Az esetkezelő protokollok, szakmai és működési előírások betartásával ellensúlyozhatók a megtakarításra való törekvés negatív mellékhatásai.

Jelenleg nincs szabályozás sem az elérhető megtakarítás nagyságára, sem pedig a veszteség kezelésére vonatkozóan. Makroszinten javasolható a megtakarítás maximalizálása, vagy degresszálása, és a veszteséges szervezők számára egy kockázati alpból meghatározott elvek szerint történő visszaosztás.

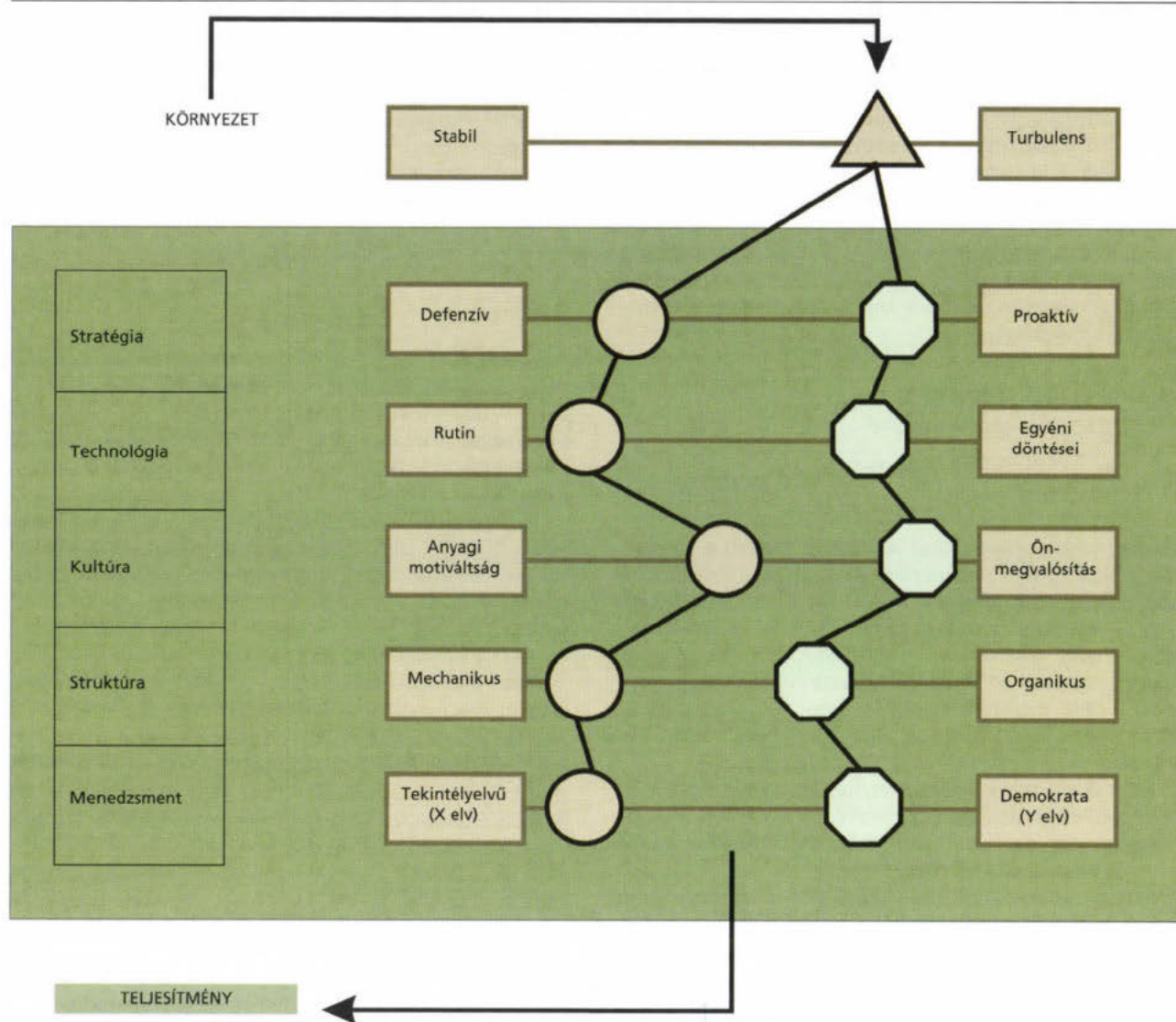
A prevenció programok működése következtében fellépő költségnövekedés problémája felveti annak a szükségességét, hogy további pénzügyi források mozgósítása történjen olyan célokra, amelyek elősegítik a prevenció tevékenység evidence based medicine alapú protokollokra helyezését és a népegészségügyi programba való beillesztését. Az irányelvek betartása az előző esettől eltérően nem a rendszer egészét negatívan befolyásoló túlzott mértékű megtakarítást, hanem túlköltségek szabályozását.

Teljesítménykontroll-modell

Jelenleg az irányított betegellátási modellt finanszírozási ösztönzők működtetik. Hároméves működés tapasztalata alapján nem is várható el egy tökéletes ösztönző rendszer kialakítása. Különösen azért sem valósítható meg, mert hiányoznak a megfelelő pénzügyi ösztönzők kialakításához szükséges input adatok.

Ezért kulcsfontosságú szerepe volna egy integrált vezetői információs rendszer létrehozásának, melynek egyes elemei input adatokat szolgáltatnának a makroszinten történő finanszírozási ösztönzők alaposabb kidolgozásához, a mezoszintű sikeres ellátásszervezői tevékenységhez, illetve szervezeti szinten a felső vezetés mindennapi döntéshozatalához, illetve a környezet kihívásainak való eredményesebb megfeleléshez.

Maga a pénzügyi kockázat mértéke is a sokat vitatott kérdések egyike. Ha teljes, vagy a jelenleginél



3. ábra: A szervezetek alrendszerek kettős szerepe – az optimális működés síkja

jóval nagyobb pénzügyi kockázattal akarjuk felruházni a szervezót, olyan eszközrendszert (pl. beutalás szabályozása, kapacitás befolyásolása, alternatív finanszírozási módok alkalmazhatósága) kell a rendelkezésére bocsátani, mellyel pénzügyi kockázatát kezelni tudja.

A teljes pénzügyi kockázat azonban számos szabályozandó problémát vet fel, és még több forgatókönyv elkészülését igényli, hiszen az ellátás biztonságát és folyamatosságát is biztosítani kell. Egy integrált controlling rendszer bevezetése a jelenleginél sokkal átláthatóbbá és egyértelműbbé tenné a rendszert.

Virtuális modell

A virtuális modell alkalmazása az egészségügyben csak akkor ajánlott, ha tényleges hatékonyságnövekedést eredményez a szervezeti működésben. Az ilyen irányú döntések alapos megfontolást igényelnek.

Hálózati modell

A hálózati modell dinamikája biztosítja a változásokhoz való mindenkori alkalmazkodás képességét. Annak szervezet- és vezetéseméleti jelentőségén túl, az irányított betegellátási modellben szerepe különösen felértékelődik, hiszen a hatékony működés alapfeltétele a rendszer szereplői közötti integrált kommunikáció, a betegutak követése, a betegekkel kapcsolatos információk kölcsönös kicserélése. Az egyes szereplők különböző szintű döntésekbe való minél nagyobb körű bevonása szintén a változásokhoz való eredményes alkalmazkodás, illetve az integrált szemlélet megvalósításának záloga.

Normakontroll-modell

A munkatársak elkötelezettsége nélkül szintén nehéz elképzelni az irányított betegellátási modell hatékony működését. Többségükben olyan mélyen

rögzültek a merev, hierarchikus, bürokratikus paradigmára épülő szervezet törvényszerűségei, hogy önmaguk erejéből aligha fognak túllépni ezeken a kereteken.

Az irányított betegellátás által képviselt új szemléletmódot képzések, tréningek sorozatával kell tudatosítani a munkatársakban, függetlenül attól, hogy jelenleg a szervezeti hierarchia mely szintén állnak.

Következtetések

Hatékonyan működő egészségügyi szervezetek nélkül nehezen képzelhető el az egészségügyi rendszer hatékony változása. Az egészségügyi szervezetek hatékonysága pedig döntően azon múlik, hogy milyen a struktúrájuk, hogyan illeszkednek egymáshoz működési folyamataik, milyen vezetési elveket és módszereket alkalmaznak, mennyire támogató jellegű a szervezeti kultúrájuk. Ezek azonban nagymértékben függenek a környezeti feltételektől és a hosszú távon viszonylag stabilnak tekinthető szervezeti adottságoktól.

A szervezetek teljesítményének „végső bírása” – és ugyanakkor működésének legnehezebben befolyásolható tényezője – maga a környezet. Az irányított betegellátási modell szemlélete egy dinamikus változó egészségügyi környezetbe integrálódik.

A merev, bürokratikus paradigmára épülő szervezetek hosszú távon képtelenek környezetük dinamikájával lépést tartani, előbb-utóbb a válság jeleit fogják megtapasztalni, amennyiben a jelenlegi viszonyokat szándékoznak fenntartani. Ezért irányított szervezeti változásokra, azaz a szervezeti felső vezetők tudatos beavatkozása nyomán bekövetkező változásokra van szükség egy esetleges válságállapot, illetve a válságállapot által kikényszerített válságvezetés megelőzése céljából.

Mint azt a 3. ábrán szemléltettük, egy hatékonyan és eredményesen működő egészségügyi szervezet esetében a szervezeti alrendszerek kettőségének megvalósítása az óriási felső vezetői kihívás. A mindenkori felső vezetőnek kell kijelölnie az optimális működés síkjának határait, hiszen a 2. ábrán bemutatott működést jelképező pontokat fel kell váltania az optimális működés síkjának, mint azt a 3. ábra is mutatja.

A tanulmányunkban bemutatott vezetési modellek értékes eszköztárat adnak a mindenkori felső vezetők számára, hogy az irányított betegellátási modellben makro-, mezo-, illetve mikroszinten felmerülő problémákat integrált módon kezelni tudják, és mind rendszer-, mind szervezeti szinten olyan válaszokat találjanak rájuk, melyek az irányított betegellátás hatékony és eredményes működését egyaránt biztosítják.

IRODALOM: 1. Ansoff, H. J., Brandenburg, R. G.: A Language for Organisational Design, Part I.-II., Management Science, 1971, 17, 705-731. – 2. Argyris, C., Schön, D. A.: Organizational Learning II.: Theory, Method, Practice, Addison-Wesley, London, 1996. – 3.

Baldor, R. A.: Managed Care Made Simple, Blackwell Science, London, 1996. – 4. Burrell, G., Morgan, G.: Sociological Paradigms and Organizational Analysis. Heinemann Educational Books, London, 1979. – 5. Gabriel, K.: Analysen der Organisationsgesellschaft. Ein kritischer Vergleich der Gesellschaftstheorien – Webers, N. Luhmans und der phänomenologischen Soziologie. Springer, Frankfurt/M., 1979. – 6. Grochla, E.: Grundlagen der organisatorischen Gestaltung, Poeschel Verlag, Stuttgart, 1982. – 7. Kieser A.: Szervezetelméletek., Aula Kiadó, Budapest, 1995. – 8. Kongstvedt, P. R.: The Managed Health Care Handbook., Aspen publication, Boston, 1993. – 9. Matejka Zs.: Az irányított betegellátás a szervező szemével. Egészségügyi Gazdasági Szemle, 2001, 39, 355-362. – 10. Mintzberg, H.: Managing Government – Governing Management. Harvard Business Review, 1996, 74, 75-83. – 11. Mintzberg, H., Ahlstrand, B., Lampel, J.: Strategy Safari. Prentice Hall, 1998. – 12. Orendi, B.: Veränderung der Arbeitssituation im Krankenhaus: Systemisch denken und handeln. In System Krankenhaus, Arbeit, Technik und Patientenorientierung. Szerk.: Badura, B., Feuerstein, G., Schott, T. Weinheim, München, 1993, 137-160. – 13. Robinson R., Steiner A.: Managed Health Care., Open University Press, Oxford, 1993. – 14. Schoemaker, P. J. H.: Strategic Decisions in Organizations: Rational and Behavioural Views. Journal of Management Studies, 1993, 30, 107-129. – 15. Weber, M.: Wirtschaft und Gesellschaft., 5. kiadás, Tübingen Universität, Tübingen, 1972.

(Csedő Zoltán dr., Budapest, Fővám tér 8. 1093)

Szerkesztői megjegyzés:

A szerzők a hazai egészségügy átszervezésével kapcsolatos új modellt mutatnak be. Az olvasók tájékoztatásán kívül a dolgozat közlésével Szerkesztőségünk célja, hogy a hazai szakemberek és gyakorló orvosok véleményüket és tanácsaikat kifejezzék, s ezzel segítséget nyújtsunk egy szakmailag elfogadható, gazdaságilag eredményes rendszer kialakulásához. A véleményeknek ezért az Orvosi Hetilap hátsólapján szívesen adunk teret.

Számos megválaszolandó szakmai kérdést vet fel a gazdaságcentrikus közlemény, melyek közül néhányat vitaindítóként felvetünk:

– Bár a kulcsszereplő a felső vezető (ami gazdaságilag igaz), a rendszer szakmai működésének alapja mégis a beteg sorsát közvetlenül kézben tartó háziorvos.

– Kimunkálást igényel a progresszív betegellátás működésének szakmai és finansziális vizsgálata a fenti rendszerben.

– Hogyan helyezhető el a rendszerben a ma még törvénytől biztosított szabad orvosválasztás?

– ki ellenőrzi az egymástól függetlenül működő modellek szakmai tevékenységét (hiszen a finansziális ellenőrzés biztosított az OEP részéről), a szakmai kollgiumok, az Orvosi Kamara stb.?

– Milyen biztosítási modellek várhatóak a rendszer működtetéséhez? (Marad egyedül az OEP vagy többlépcsős lesz a biztosítás? Mi tartozik a kötelező ellátás keretébe stb.)?

– Hogyan viszonyul egymáshoz a rendszerben a szakmai és a gazdasági vezetés. Úgy tűnik, a leírt rendszer célja és mozgatója egyedül a gazdasági nyereség lenne, hiszen ez osztható fel a működtetők között. A jelenlegi egy főre eső egészségügyi kiadások hazánkban jelentősen elmaradnak az EU országokétól, így fennáll annak a veszélye, hogy az elért „megtakarítás” ára további szakmai kompromisszum legyen.

Kérjük Olvasóinkat, véleményüket akár közlemény, akár Levél a Szerkesztőhöz formájában küldjék meg Szerkesztőségünkhez!



Orvosként bizonyára Ön is a legjobb megoldást keresi betegei számára. A terápiában a folyamatosság és a pontosság mellett a beteg szempontjából is fontos tényező a kíméletesség és az egyszerű alkalmazási mód. A Novartis olyan megoldást ajánl koleszterin problémákkal küzdő betegei számára, amely a hatékonyság mellett kényelmet és megbízhatóságot is nyújt.

Létrehoztuk

a világ első szabályozott hatóanyag-leadású statinkészítményét¹

► az Ön betegei számára.

- **HATÉKONY, ÁTFOGÓ LIPIDKONTROLL²**
- **24 ÓRÁS HATÁS¹**
- **KÉNYELMES, MEGBÍZHATÓ MEGOLDÁS¹**
- **MEGFIZETHETŐ ÁRON**

LESCOL[®] XL
80-mg
fluvastatin sodium extended release tableta

► technológia - erő - hatékonyság ◀

 **NOVARTIS**

Novartis Hungária Kft.
1027 Budapest, Horváth utca 14-24 • tel: 457 6500 • fax: 457 6600

További információért kérjük olvassa el az alkalmazási előíratot!

1. Stein; Curr. Ath. Rep, 2001 jan.
2. Ballantyne et al; Clin. Ther, 2001:23
(LES04/03JAN)

A metabolikus szindróma terápiája*

Magyar Diabetes Társaság Metabolikus Munkacsoportja**

A metabolikus szindróma genetikai predispozíció, helytelen életmód és táplálkozás hatására tünetszegényen, lappangva kialakuló anyagcserezavar, amely atheroscleroticus elváltozásokat okoz és korai cardiovascularis halálozással jár. A folyamat hátterében inzulinrezisztencia áll, amely hyperinzulinaemiával, hypertóniával, centrális elhízással, atherogen dyslipidaemiával, valamint glukóztoleranciával társulhat, de együtt járhat egyéb anyagcsere- és haemostasis zavarral is. Kezelésének hangsúlyos részét életmódbeli és étrendi tanácsok képezik. Az esetek nagyobb részében azonban – a nem farmakológiai intervenció mellett – gyógyszeres kezelés is szükségessé válik.

Életmódbeli és étrendi előírások

A rendszeres fizikai aktivitás, sportolás jelentősége

A rendszeres fizikai aktivitás, a sportolás – az inzulinrezisztenciára jellemző sejtszintű folyamatok előnyös befolyásolása révén – a legfiziológiásabb preventív és terápiás nem farmakológiai intervencióknak

* A Magyar Diabetes Társaság Metabolikus Munkacsoportja az Orvosi Hetilap hasábjain korábban közzétette állásfoglalását a metabolikus szindróma definíciójával, diagnosztikai kritériumrendszerével és szűrésével kapcsolatban (Orv. Hetil., 2002, 143, 785-788.). A Munkacsoport képviselői 2002. október 23-án, Lillafüreden társzszakmák szakértőit meghívva egy további munkaértekezletet tartottak abból a célból, hogy a metabolikus szindróma terápiája tárgyában hazai állásfoglalást alakítsanak ki.

**A kéziratot összeállította: Jermendy György dr. (Bajcsy-Zsilinszky Kórház, III. Belgyógyászati Osztály, Budapest).

A kézirat megírásában közreműködött: Gerő László dr. (Semmelweis Egyetem I. Belgyógyászati Klinika), Jermendy György dr. (Bajcsy-Zsilinszky Kórház III. Belgyógyászati Osztály, Budapest), Káplár Miklós dr. (Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum, I. sz. Belgyógyászati Klinika, Anyagcsere-betegségek Tanszék), Kautzky László dr., (Országos Korányi Tbc és Pulmonológiai Intézet X. Belgyógyászati Osztály), Pados Gyula dr. (Szent Imre Kórház IV. Belgyógyászati Osztály, Budapest), Paragh György dr. (Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum, I. sz. Belgyógyászati Klinika, Anyagcsere-betegségek Tanszék), Zajkás Gábor dr. (Országos Élelmezés- és Táplálkozásügyi Intézet, Budapest).

Az állásfoglalás kialakításában részt vettek még: Fülöp Tibor dr., Gaál Zsolt dr., Halmos Tamás dr., Hidvégi Tibor dr., Juhász Elek dr., Kerényi Zsuzsa dr., Korányi László dr., Suba Ilona dr., Szabó Judit dr., Reiber István dr., Tamás Gyula dr., Tóth Lajos Kázmér dr., Vándorfi Győző dr., Winkler Gábor dr., Zsoldos Enikő dr.

tekinthető a metabolikus szindróma, ill. az annak talaján fejlődő 2-es típusú diabetes kezelésében. Az egészségre kifejtett kedvező hatásain túl mellékhatás mentessége és viszonylagosan alacsony költségigénye is fontos tényező.

Több tanulmány igazolta a rendszeres fizikai aktivitás előnyös voltát a metabolikus szindróma kezdeti, vagy előrehaladottabb stádiumában. A közelmúltban olyan nagy klinikai tanulmányok láttak napvilágot, amelyek igazolták, hogy rendszeres fizikai aktivitással a 2-es típusú diabetes manifesztációja visszaszorítható.

O'Dea klasszikus vizsgálatát urbanizálódott ausztrál bennszülöttek körében végezte. Kiderült, hogy a korábbi, halászó-vadászó-gyűjtögető életmódra való 7 hetes visszatérés, gyökeresen megváltoztatott étrend, ill. jelentős testmozgás normalizálta az előzőleg elhízott, diabetoid anyagcseréjű egyének kóros paramétereit (36).

Tuomilehto és mtsai Finnországban átlag 3,2 évig követték csökkent glukóztoleranciájú egyéneket (n = 552), s azt találták, hogy az aktív, sportos életmódot folytató csoportban 4 év múlva 11% volt a diabetes-incidencia, szemben a kontrollcsoportban megfigyelt 23%-os incidenciával. Az életmódváltozás tehát a manifeszt 2-es típusú diabetes kialakulásának relatív kockázatát 58%-kal csökkentette (44).

Eriksson és Lindgrade a Malmö-tanulmányban – 41 cukorbeteg és 161 csökkent glukóztoleranciájú egyént bevonva – 6 évig folytatták az intenzív tréningprogramot. Az érintettek szénhidrátanyagcsere-helyzete számottevően javult, a korábban manifeszt 2-es típusú diabetesben szenvedők 28%-ában az anyagcsere normalizálódott, és további 26%-ban az anyagcserezavar csökkent glukóztoleranciává „szelídült”, ill. az eredetileg csökkent glukóztoleranciájú egyének 69%-ában az anyagcsere normalizálódott (16).

Kriska és mtsai 2321 pima indiánt és 2716 mauritiusi, diabetes kifejezett kockázatával rendelkező egyént vizsgáltak a fizikai aktivitás szintje alapján csoportosítva. Az aktív egyének éhomi, ill. 2 órás vércukor- és inzulinértékei szignifikánsan alacsonyabbak voltak a BMI-re való tekintet nélkül (29).

A Diabetes Prevention Program az USA-ban zajlott, a tanulmányban 3200 csökkent glukóztoleranciájú egyént (átlagos életkor 51 év) vett részt. Az egyik vizsgálati csoport tagjai szakemberek ellenőrzése mellett rendszeresen mozogtak, sportoltak. Egy másik csoport általános tanácsok mellett metformint kapott, ill. a kontrollcsoportban általános tanácsok mellett placebót szedtek a vizsgált személyek. Az átlagosan 2,8 évig tartó követés végére kiderült, hogy a 2-es típusú diabetes relatív kockázata intenzív fizikai aktivitás eredményeképpen 58%-kal csökkent, a metforminterápia mellett ez a számérték 32% volt, a kontrollcsoportéhoz viszonyítva (15).

A Nurse's Health Study során, 72 488 ápolónőt vizsgáltak és igazolható volt, hogy heti 3–4 órás gyors léptű gyaloglás 30–40%-kal csökkentette a cardiovascularis megbetegedések és a diabetes kockázatát. a mozgásszegény egyének kockázatához viszonyítva (24).

A Physicians' Health Study kapcsán 21 271 orvos morbiditását követték öt évig. A 2-es típusú diabetes előfordulása az alacsony fizikai aktivitást végzők csoportjában 369 eset/100 000 betegév, a rendszeresen (heti öt alkalommal) sportolók csoportjában pedig 214 eset/100 000 betegév volt (33).

Laaksonen és mtsai 107 férfi négyéves utánkövetése során azt tapasztalták, hogy a közepes, vagy intenzív aktivitású szabadidő sport fokozza a cardiorespiratoricus teljesítőképességet és jelentősen csökkenti a metabolikus szindróma kockázatát (30).

A számos vizsgálat alapján ma már egyértelmű, hogy a rendszeres testmozgás (diéta tartásával együtt) alapvető fontosságú a metabolikus szindróma kezelése, a 2-es típusú diabetes megelőzése terén. A prevenciót célzó gyógyszeres intervencióval kapcsolatos ismereteink ugyan bővültek, de a vizsgált készítményeknek (metformin, acarbose) a 2-es típusú diabetes megelőzésében betöltött végzős helye még nem tekinthető teljesen tisztázottnak (48).

A rendszeres fizikai aktivitás, sportolás vonatkozásában a metabolikus szindróma jellegzetességeivel rendelkezők számára az alábbi gyakorlati tanácsok adhatók: A testgyakorlást célszerű hetente 4–5 alkalommal, naponta 30–45 percig végezni, a kimelegedés, megizzadás szintjéig. A pulzusszám érje el a 110–120/min értéket. Figyelemmel kell lenni a beteg teljesítőképességére, meglévő egyéb betegségeire, szövődményeire, kockázati tényezőire. Bizonyos esetekben kardiológiai vizsgálat is szükséges lehet az intenzív testmozgás megkezdése előtt. A sportolás nemcsak fiatalok vagy középkorúak számára, hanem idősek számára is ajánlott és az – kellő óvatossággal végezve – számukra is előnyös lehet. Legcélszerűbb 50–70%-os intenzitással, tartós, lassú, ciklikus, izokinetikus mozgással járó tevékenységet végezni, ami azt jelenti, hogy gyaloglás, kocogás, kerékpározás, úszás, evezés, de egyszerű lépcsőjárás, szobai tornagyakorlatok is megfelelőek. Izometriás, erősportok nem javasoltak. Általában 5–9 MET értékű terhelés az ajánlatos [1 MET (metabolikus equivalens) = 3,5 ml/testsúlykg/perc oxigénfelvétel; pl. az egyszerű háztartási tevékenység 3 MET értékű]. Fontos, hogy az érintett egyén örömmel, meglegedettséggel (ha mód van rá csoportosan, esetleg családdal együtt) végezze a gyakorlatokat, s ne tekintse azt kényszernek. Társadalmi szinten meg kell teremteni a tömegsport, a szabadidősport megfelelő feltételeit, hogy az egyének már gyermekkorban elkezdve megszeressék a mozgást, „függővé” váljanak, és ezt az igényt megőrizték idősebb korokra is (28).

Az étrendi előírások szerepe

Miután a metabolikus szindrómában szenvedők túlnyomó része túlsúlyos, ill. elhízott, e betegek diétás tanácsadásának középpontjában a testtömeg csökkentésére alkalmas energiatartalom és táplálékminőség meghatározása áll (39).

A dietotériapia bevezetését (a fizikai aktivitás fokozásával egy időben) a 27 kg/m² BMI, ill. a visceralis

elhízás (derékkörfogot nők esetében > 80 cm, férfiak esetében > 94 cm) jelenléte indokolja (5, 31, 35). A terápiás cél általában a testtömeg 10%-os csökkentése, amelynek eredményeként javul a szénhidrát-anyagcsere helyzete és (mintegy 30–60%-kal) nő az inzulinérzékenység (5, 39). Ez a kedvező hatás mindaddig fennáll, amíg a beteg megőrzi a testtömegcsökkenés terén elért eredményt. Rövid távon ez a tény bizonyított, a hosszabb távú eredményességre vonatkozó bizonyítékok azonban még nem állnak rendelkezésre (5). Számos adat utal arra, hogy a komplex kezelés (táplálkozás, mozgás, magatartásterápia, rendszeres foglalkozás és oktatás) tartósan 5–7%-os testtömeg-csökkenést eredményez.

A táplálkozás alapelvei testsúlyfelesleggel rendelkező, metabolikus szindrómában szenvedők esetén

A napi szükségletnél 500–700 kcal-val kisebb energia-bevitelre van szükség, a fehérjebevitel ne haladja meg az egészséges ember számára ajánlott (0,8 g/testtömeg-kg – ami a hazai felmérések alapján a korábbiakhoz viszonyítva fehérjeszegény táplálkozásnak tűnik). A zsiradék- és szénhidrátbevitel az energiacsökkentésnek megfelelő arányban korlátozandó (a nagy zsiradék- és cukortartalmú, ún. „üres” kalóriákat el kell hagyni). A diéta alapja a bőséges zöldség-főzelék-, valamint gyümölcsfogyasztás.

A táplálkozás inzulinérzékenységet befolyásoló összetevői

Humán vizsgálatokból közvetett bizonyítékok állnak rendelkezésre, amelyek szerint a bőséges telített zsírsav bevitel az inzulinhatás csökkenését eredményezi (39). Ebből következően a metabolikus szindróma diétás kezelésében jelentős szerepe van a telített zsír bevitel csökkentésének (az energiabevitel legfeljebb 10%-a származhat telített zsirokból). A gyakorlati megvalósítás az állati zsirok kerülésével történik, ami nem csupán abban nyilvánul meg, hogy az ételkészítéshez és kenyérkenéshez növényi zsiradékot kell használni, hanem gondolni kell az ún. rejtett zsirtartalom (felvágottak, húskészítmények jelentős része, zsíros sajtok, tejszínes, vajos édességek, sütemények) kerülésére is.

A telített zsirok egyszer telítetlen zsírsavakkal (MUFA – mono-unsaturated fatty acids) történő helyettesítése az inzulinérzékenység jelentős javulásával jár együtt, ráadásul ez kedvezően befolyásolja a dyslipidaemiát is (39). Egyszer telítetlen zsírsavakban gazdag forrás az olívaolaj (összes zsiradéktartalom 60%-a MUFA), olajbogyó, repceolaj (56% MUFA), margarinok (40–60%), olajos magvak, diófélék (mogyoró: 74%, pisztácia: 66%, mandula: 60%, gesztenye: 51%, földi mogyoró: 46%, földimogyoróvaj: 47%, dió: 20%). A hüvelyesek közül a szójabab zsiradéktartalmának 22%-a MUFA, a napraforgómag zsiradéktartalmának 27%-a. A gyakorlat számára ez azt jelenti, hogy ételkészítéshez olíva-, illetve repceolaj, valamint margarin, kenyérkenéshez szintén margarin ajánlott, ezenkívül érdemes naponta többször is fogyasztani dióféléket, olajos magvakat (42).

Számos epidemiológiai, keresztmetszeti és prospektív vizsgálat igazolta, hogy az összes zsiradékbe-

vitel pozitív összefüggésben van a plazmainzulin-szinttel, és fordított összefüggésben az inzulinérzékenységssel, de ezeket az összefüggéseket döntően a testtömeg határozza meg. Néhány, az összes zsírbevitel és az inzulinérzékenység összefüggését a befolyásoló, zavaró tényező kiszűrésével végzett tanulmányból viszont kiderült, hogy a napi energiabevitel 20%-ának megfelelő zsírbevitel 40%-ra növelése nem befolyásolta jelentősebben az inzulinérzékenységet. Más szóval: ha nincs szükség testtömegcsökkentésre, akkor nem kell a fenti határok közötti összes zsíradéktartalmat korlátozni.

Meg kell jegyezni, hogy a húsok, húskészítmények, ill. a tojás zsírtartalmában nagyobb a MUFA, mint a telített zsírsavak aránya, például sertézsírban 47/43, tyúkszírban 50/48, kacsaszírban 45/35, tojásban 44/33% (42). Az előző arányokból következően az állati zsírok csökkentésével mind a telített, mind az egyszer telítetlen zsírsavak bevitelére csökken, de ez indokolt változtatás. Az érendben a MUFA-növelés leghatásosabb módja az olíva-, illetve repceolaj fogyasztásának növelése.

Az alkohol – egyes adatok szerint – kedvező lehet kis mennyiségben. Vannak, akik az alábbi köznapi megfogalmazás követését ajánlják: aki nem iszik, ne kezdje el, aki iszik, mértékkel tegye. A mérték nők számára 10 g/nap tiszta alkoholnak megfelelő mennyiség, azaz 1 dl bor, 2 dl sör, 2–3 cl tömény ital, férfiak számára ennek kétszerese jelent mérsékelt alkoholfogyasztást. Abban közmegegyezés van, hogy 30 g/nap tiszta alkoholnak megfelelő italnál több mindenképpen ártalmas. Az alkoholfogyasztás ellen szól étvágyjavító, energia-bevitelt növelő, zsíroxidációt gátló hatása.

A túlzott sóbevitel inzulinérzékenységet csökkentő hatását leírták, ezért is kerülendő az ételek túlzott sózása.

A kis glikémiás indexű/nagy élelmi rost tartalmú táplálékfogyasztás inzulinérzékenységre kifejtett kedvező hatása vitatott. Bizonyított tény, hogy az ilyen jellegű táplálékfogyasztásnak kedvező hatása van a vércukorszintre (főleg az étkezés után mért értékekre), de az inzulinérzékenységre kifejtett hatása egyelőre kellően nem alátámasztott, bár a kedvező hatás feltételezése ésszerűnek látszik.

Diéta és cardiovascularis kockázati tényezők

A bőséges szénhidrátbevitel növeli a vércukorszintet, az inzulinszintet, különösen postprandialis állapotban, de ezenkívül növeli a plazma trigliceridszintjét, csökkenti a HDL-koncentrációt, továbbá a fibrinolízis gátlásával és a PAI-1-szint emelkedésével jár együtt. Ez a hatás annál jelentősebb, minél nagyobb és gyorsabb a szénhidrátban gazdag táplálkozás következtében a metabolikus egyensúly felborulása. Ha a szénhidrátbevitel jelentős részben a lassabban emésztődő és felszívódó, nagy élelmi rost tartalmú, kis glikémiás indexű táplálékokból áll, akkor nem következnek be a felsorolt jelenségek.

A túlzott alkoholbevitelnek (> 30 g/nap) trigliceridszint- és vérnyomásemelő hatása is van. A tengeri halakban lévő n-3 zsírsavak, valamint a zöld leveles főzelékekben, olajos magvakban lévő n-3 zsírsav,

az alfa-linolénsav csökkenti a plazma trigliceridszintet, de a vérnyomásra gyakorolt kedvező hatásról szóló adatok ellentmondásosak. A zsíros tengeri halak – makréla, szardínia, hering, lazac, tonhal, továbbá számos, hazánkban ritkán elérhető hal és tengeri táplálék – heti kétszeri fogyasztása ajánlott. A főként zöldség-főzelékekkel, gyümölcsökkel szervesítettbe kerülő kálium szintén vérnyomáscsökkentő (DASH diéta), a telített zsírsavaknak azonban vérnyomásemelő hatása van. Közismert a túlzott sóbevitel és a vérnyomásemelkedés közötti összefüggés.

A metabolikus szindrómához társuló szív- és érrendszeri betegségek kezelésében az egyik fő cél a szérum össz- és LDL-koleszterinszint csökkentése, ebben a telített zsírbevitel csökkentése és a koleszterinbevitel korlátozása (< 300 mg/nap) játszik döntő szerepet. Ez utóbbi elsősorban a belsősegek kerülésével, ill. ritkán és kis mennyiségben történő fogyasztásával, továbbá hetente mindössze 3–4 tojás (1 tojás sárgája 200–220 mg koleszterint tartalmaz) fogyasztásával és az állati eredetű táplálékok fogyasztásának általános korlátozásával érhető el. Szerepe lehet a diétában a koleszterinfelszívódást igen hatásosan gátló fitosztanol tartalmú margarin alkalmazásának is.

Gyógyszeres intervenció

Metabolikus szindrómában a farmakológiai intervenció kiterjedhet az elhízás, a lipideltérések, a haemostaseológiai zavarok és a hipertonia kezelésére. A metabolikus szindróma talaján kialakuló 2-es típusú diabetesben gyakran szükség van antihyperglykaemiás gyógyszeres kezelésre is.

Az elhízás gyógyszeres kezelése

Fontos körülmény, hogy az elhízás gyógyszeres kezelésének szükségességét önmagában nem a testsúly határozza meg, hanem minden esetben a klinikai status és az esetleges további kockázati tényezők mérlegelésével kell dönteni – különböző testsúlyhatárok figyelembevételével – a teendőkről.

Bizonyított, hogy a cardiovascularis mortalitás már 25 kg/m² BMI felett jelentősen emelkedik, így a coronaria-betegek, perifériás vagy agyi érbetegségben szenvedők testtömegindexét 25 kg/m² alatt tartva számíthatunk a legjobb életkilátásokra. Utóbbi években hasonló kockázati állapotnak, egyesek szerint szintén „cardiovascularis betegségnek” tekintik a 2-es típusú diabetest (ill. értelemszerűen a metabolikus szindrómát) is, tehát ezek fennállása esetén 25 kg/m² BMI felett már szintén orvosi kezelés, szükség esetén gyógyszer adása javasolt. Amennyiben a fenti betegségek nem igazolhatók, de legalább két rizikófaktor csatlakozik az elhízáshoz, akkor 27 kg/m² BMI felett indokolt az orvosi kezelés. Orvosi értelemben vett elhízás (BMI > 30 kg/m²) esetén a társrizikófaktorok hiánya, vagy egy társrizikófaktor jelenléte is elég az orvos által vezetett gyógykezelés

indikációjának megállapításához. Elhízásban az ab-
dominális típus az atherogén, ezért a haskőrfogat-
nak nagy jelentősége van. Túlsúly (BMI 25–30
kg/m²) esetén férfiakban 94 cm-es, a nőkben 80 cm-
es haskőrfogat felett nő a kockázat, így ezek lehet-
nek az adott BMI-értékek melletti antropometriás
határok. Szövődménymentes elhízásban (BMI > 30
kg/m²) rizikófaktor nélkül, vagy 1 rizikófaktor mel-
lett csak 102 cm-es, ill. 88 cm-es haskőrfogat esetén
nő a kockázat, így ilyen esetben ezeknél a határoknál
indokolt az orvosi kezelés.

Az orvosnak a kezelést indokló antropometriai
adatok figyelembevételével, az adott egyén minden
körülményét mérlegelve kell eldöntenie, hogy die-
tetikus (ideális esetben esetleg pszichológus vagy
mozgásterapeuta) bevonása mellett a gyógyszeres
kezelés célszerűnek ígérkezik-e, vagy sem. Farma-
kológiai intervenció számára jelenleg két gyógyszer
érhető el, a sibutramin és az orlistat.

A sibutramin fő hatása a telítettségérzés növelése és a
thermogenesis mérsékelt fokozása. Noradrenalin- és sero-
tonin-reuptake gátlóhatással rendelkezik, nem kötődik do-
paminerg receptorokhoz. Napi adagja 10–15 mg. Haté-
konyságát több klinikai tanulmány igazolta (8, 43). Mellék-
hatásként a betegek több mint 10%-ában szájszárazság, al-
vásvavar, székrekedés jelentkezhet, a tachycardia, a vér-
nyomásemelkedés és az anxietas előfordulása 10% alatt
van. A sibutramin forgalmazását 2002 márciusában Olasz-
országban felfüggesztették, két fiatal, extrém fokban elhí-
zott, súlyos betegségekkel terhelt nőbeteg halála miatt, akik
inadekvátan sibutramint is szedtek. Ennek kapcsán – főleg
az Egyesült Államokban – még 28 halálesetet jelentettek si-
butramin szedése mellett. Az európai illetékes egészségügyi
hatóságok ezt követően felülvizsgálták a sibutramin
risk/benefit arányát és azt kedvezőnek ítélték meg, így a
gyógyszer forgalomban maradt. Felhívták azonban a figyel-
met az alkalmazási előírások pontos betartására.

Az orlistat 1997-ben (hazánkban 1999-ben) került for-
galomba. Teljesen más hatásmechanizmusú, nem centrális
ható, a bélhuzamból nem felszívódó gyógyszer. Sze-
lektív lipázinhibitor, a bélben hat, hatására az elfogyasztott
zsírok mintegy 30%-a távozik a széklettel. Az étvágyat, tel-
lítésérzést nem befolyásolja. Központi idegrendszeri
hatása nincs. Csak diéta mellett alkalmazható, mert ha a
táplálékban a zsírok aránya az összenergia-felvétel 30%-át
meghaladja, a távozó zsírok gastrointestinális mellékhatá-
sokat okozhatnak. Közvetlen hatása miatt csak akkor ér-
demes bevenni, ha az aktuálisan elfogyasztott reggeli,
ebéd, vacsora érdemleges mennyiségű zsírt tartalmaz. 120
mg-os tabletták formájában forgalmazzák. A zsírban oldódó
vitaminok felszívódása zavart szenvedhet, ezért hosszú tá-
vú kezelésnél azok szupplementációja szóba jön. Haté-
konyságát megfelelően kivitelezett tanulmányok igazol-
ták, diabeteses populációban is (14, 23, 34, 41). Legújab-
ban orlistatkezelés mellett az újonnan kialakult 2-es típu-
sú diabetes kockázatának számottevő csökkenését is meg-
figyelték, a testsúlyredukcióval párhuzamosan (21).

A gyógyszeres kezelés mérlegelésekor figyelembe kell
venni, hogy cardiovascularis betegségekben, valamint nem
kellően kezelt hypertóniában (> 145/90 Hgmm), tachycar-
diában (> 80/min) a sibutramin ellenjavallt, így ezekben az
esetekben a szóba jövő gyógyszer csak az orlistat lehet. A
felsorolt betegségek nélkül diabetesben, ill. metabolikus
szindrómában (normális vérnyomás mellett) sibutramin és
orlistat is alkalmazható. A két gyógyszer teljesen eltérő ha-
tásmechanizmusa alapján elvben kombinálható is.

Összefoglalva: Az elhízás gyógyszeres kezelésében
jelenleg a telítettségérzetet fokozó sibutramin és a
zsírfelszívódást gátló orlistat áll rendelkezésünkre.
Cardiovascularis megbetegedések, diabetes vagy
metabolikus szindróma fennállása esetén már 25
kg/m² BMI és 94 cm-es, ill. 80 cm-es haskőrfogat
(ffi, nő) felett szóba jöhet gyógyszer adása az orvosi
kezelés részeként, 30 kg/m² BMI, nagyfokú kocká-
zatot jelző haskőrfogat (férfi: 102 cm, nő: 88 cm)
esetén pedig e betegségek hiányában is. Cardiovas-
cularis betegségekben, hypertóniában orlistat javasolt.

A lipidetérések gyógyszeres kezelése

Metabolikus szindrómában észlelhető lipidetérések
esetén leggyakrabban fibrát-készítményt vagy sta-
tint alkalmazunk, ritkábban más antilipaemiás szer
használatára is sor kerülhet.

A fibrátok a májban a PPAR- α -receptoron (peroxisoma
proliferációt aktiváló receptor- α) keresztül fejtik ki hatá-
sukat. A PPAR- α az RXR-receptorral közösen heterodimer
képez, és ez a heterodimer szabályozza azon fehérjék
képződését, melyek rendelkeznek ún. PPRE-tel (peroxiso-
ma proliferated response element). A lipidanyagcserében
jelentős szerepet játszó apo-CIII, lipoproteinlipáz és a HDL
fő apolipoprotein-termelésének transzkripcionális szabá-
lyozása ezen az úton történik, és így módon a fibrátok fo-
kozzák a lipoproteinlipáz, az apo-AI termelődését és csök-
kentik az apo-CIII produkcióját. Ezenkívül a fibrátok hat-
nak a szénhidrát-anyagcserére is azáltal, hogy csökkentik
a leptin és a tumornecrosis faktor-alfa termelődését, így ja-
vítják az inzulinérzékenységet, valamint a zsírsavtransz-
port-protein aktiválásával fokozzák a zsírsavak sejt általi
felvételét és az acil-koA-szintáz enzim aktiválásának foko-
zásával a zsírsavak metabolizmusát. Ezek eredményeként
fokozódik a sejtek glukózfelvétele. Ezenkívül a fibrátok
csökkentik a fibrinogénszintet, amit az apolipoprotein A
módosításával, valamint a máj fibrinogénszintézisének
gátlásával hoznak létre (17).

A statinok lipidcsökkentő hatásukat az intracelluláris
koleszterinszintézis kulcsenzimének gátlásán keresztül fej-
tik ki, ezáltal rákényszerítik a sejteket arra, hogy a szá-
mukra szükséges koleszterint az extracelluláris térből ve-
gyék fel. A HMG-CoA-reduktáz blokkolása azt eredmé-
nyezi, hogy csökken a diabetesben, metabolikus szindró-
mában amúgy is fokozott mevalonátszintézis. A mevalonát
metabolizmusa során képződik a farnezilpirofoszfát és
geranilgeranilpirofoszfát, melyek a fehérjékhez kötődve
létrehozzák azok prenilizációját. Ez a kötődés azt eredmé-
nyezi, hogy a prenilizált fehérjék kovalens kötéssel a sejt-
membránhoz rögzülnek. A sejtmembránhoz történő kap-
csolódás szükséges ezen fehérjék aktivitásához. Ezen pre-
nilizált fehérjék (Ras, Rho) jelentős szerepet játszanak a
sejtek differenciálódásában és proliferációjában. Amennyi-
ben csökken a mevalonátszint, csökken a prenilizáció, en-
nek eredményeként csökkent a sejtek proliferációja is. A
statinok alkalmazása gátolja a neointimalis hyperplasiát,
mely gátló hatás a mevalonát adásával felfüggeszthető.
Ennek eredményeként a statinok a lipidcsökkentő hatá-
son kívül a polymorphonuclearis sejtek, fibroblastok, si-
maizomsejtek proliferációjának gátlásával is hozzájárul-
nak ezen többszörösen veszélyeztetett betegcsoportban az
atherosclerosis progressziójának gátlásához (10, 12, 13,
37, 40).

A statinok farmakokinetikája különböző. A mellékha-
tások szempontjából fontos a vesén keresztül történő ürü-

lés mértéke, ezenkívül a citokróm-P450 isoformon történő metabolizáció. A hazánkban forgalomban lévő statinok közül az atorvastatin 2%-ban ürül a vesén keresztül, a fluvastatin 6%-ban, a simvastatin 13%-ban. A fluvastatin inaktív metabolitja ürül a vesén keresztül, ezért beszűkült vesefunkció esetén nem kell tartani a gyógyszer akkumulációjától. Az atorvastatin, simvastatin, lovastatin a citokróm-P450 3A4 izoenzimen, míg a fluvastatin citokróm-P450 2C9-en keresztül metabolizálódik. Kerülni kell azon gyógyszerek együttes alkalmazását, amelyek ugyanezeket a metabolikus utakat veszik igénybe, hiszen ezek jelentős mértékben fokozhatják a statinok vérszintjét és ezáltal a mellékhatások gyakoriságát (38).

A dyslipidaemia kezelésében az elsődleges cél az LDL-koleszterin-szint csökkentése, másodlagos cél a HDL-koleszterin-szint emelése, harmadlagos cél a trigliceridszint csökkentése (6). Fontos körülmény, hogy a 2-es típusú diabetesben szenvedők cardiovascularis kockázata azonosnak tekinthető a nem cukorbeteg egyének post-infarctusos kockázatával, ezért 2-es típusú diabetesben a lipid-célértékek vonatkozásában a szekunder prevencióban elfogadott ajánlások érvényesíthetők.

Az LDL-koleszterin-csökkentés elérése érdekében az első választandó szer a HMG-CoA-reduktáz-gátlók, második választandó szer az ioncserélő gyanták csoportjának valamelyik tagja. A HDL-szint emelése érdekében a testsúlycsökkentés, a fizikai aktivitás fokozása, a dohányzás abbahagyása, a megfelelő glycaemiás kontroll alapvető, de ha ezekkel nem érjük el a célértéket, fibrátok és acidum nicotinicum alkalmazása jön szóba. A trigliceridszint csökkentése érdekében elsősorban a megfelelő glycaemiás kontroll elérésére, a testsúly csökkentésére, az alkoholfogyasztás abbahagyására kell törekedni. Amennyiben ez sem hozza meg a kívánt eredményt, mérsékelt trigliceridszinttel rendelkező egyéneknél a statin elsődleges alkalmazása is szóba jön. Az LDL-célérték < 2,6 mmol/l (megfelelő összkoleszterin-érték < 4,3 mmol/l), ha nagyérbetegség, vagy egynél több cardiovascularis kockázati tényező igazolható; társuló kockázati tényezők hiányában a célérték < 3,0 mmol/l. A triglicerid-célérték 1,7 mmol/l alatt van. Ha a beteg nem éri el ezt a célértéket, akkor szükséges az ún. nem HDL-célérték elérése, amelyet az összkoleszterin mínusz HDL-koleszterin alapján számolunk ki. Ennek a célértéke 3,4 mmol/l. Férfiaknál 1,0 mmol/l feletti, nőknél 1,2 mmol/l feletti HDL-koleszterin elérése javasolt.

A haemostaseologiai eltérések kezelése

A thrombocytahyperfunctiót csökkentő (ún. „antiplatelet”) kezelés első lépéseként aspirin (lehetőleg szerint enterosolvens formában) adandó, aspirinallergia vagy -intolerancia esetén ticlopidin vagy clopidogrel adása jön szóba. Nem kevés (kb. 20% körüli) az aspirinkezelés nem reagálók – non-responderek – aránya. Amennyiben lehetőség van az aspirinhatás monitorozására, és kimutatható a thrombocytaaggregáció-gátlás elmaradása, szintén indokolt a ticlopidinre vagy clopidogrelre való áttérés (46, 47). Az aspirin napi dózisa 75–325 mg, ticlopi-

dinből napi 2 × 250 mg, clopidogrelből 1 × 75 mg adható.

Metabolikus szindróma talaján fejlődő 2-es típusú diabetes esetén az artériás thrombosis prevenciója egyértelműen indokolt a szekunder prevenció keretén belül (myocardialis infarctus, stroke után, perifériás obliteratív atherosclerosis esetén) (1, 3, 49). A primer prevenció terén (a kórelőzményben nem szerepel myocardialis infarctus, stroke vagy perifériás obliteratív atherosclerosis) csak a cardiovascularis szövődmény fokozott kockázatával rendelkezők kezelése látszik indokoltnak (3, 45). Fokozott kockázatot jelent e vonatkozásban a dohányzás, a családban előforduló coronariabetegség, a hypertonia, az obesitas, a micro- vagy macroalbuminuria, a dyslipidaemia (szérum összkoleszterin > 5,2 mmol/l, vagy HDL-koleszterin < 1,0 mmol/l, vagy triglicerid > 1,7 mmol/l) és az előrehaladottabb (egyesek szerint 30 év feletti) életkor. A fokozott kockázat (nők és férfiak esetén külön-külön meghatározható módon) az AHA (American Heart Association) ajánlása szerint is becsülhető (1). Ez az ajánlás lényegében a jól ismert cardiovascularis kockázati tényezők jelenléte és annak súlyossága alapján kategorizálja az adott egyént. A számolás – egy megadott pontozásos rendszer alapján – kissé nehézkes, de az az internet segítségével pillanatok alatt megvalósítható a honlap elérhetősége:

www.intmed.mcw.edu/clincalc/heartrisk.html

Kifejezett kockázattal rendelkeznek azok az egyének, akiknek a fenti pontozásos rendszer alapján a 10 évre számított cardiovascularis megbetegedés rizikója $\geq 6\%$ (ez esetben tehát a primer prevenció indokolt).

A hypertonia kezelése

Hypertonia állapítható meg, ha az adott beteg vérnyomása, standard körülmények között, higanyos vérnyomásmérővel mérve, s ellenőrizve $\geq 140/90$ Hgmm (32).

A hypertonia kialakulásában a hyperinsulinizmusnak több vonatkozásban szerepe van. Dokumentált, hogy a hyperinsulinizmus a nátriumreabsorptio fokozódásához vezet a vesetubulusokban. A hyperinsulinizmus a sympathicus idegrendszer aktivitását fokozza, ez a periférián vasoconstrictiót, következményes vérnyomás-emelkedést eredményez. A sympathicus tónusfokozódás következtében emelkedik a nyugalmi szívfrekvencia, nő a perctérfogat is.

Metabolikus szindrómában, manifeszt 2-es típusú cukorbetegségben az elérendő célvérnyomás < 130/80 Hgmm. Ha előrehaladott renalis érintettség kíséri az állapotot (fehérjeürítés > 1g/die), akkor az elérendő célvérnyomás 125/75 Hgmm (7).

Metabolikus szindrómában és 2-es típusú cukorbetegségben az antihypertensiv kezelés jellegzetessége, hogy monoterápiával csak ritkán, s rövid ideig biztosíthatók a kívánatosnak tartott vérnyomásértékek, a kórfejlődés során általában kombinált kezelésre, olykor hármas, vagy négyes kombinációra kényszerülünk (9, 26). Ezen okok miatt nem lehet nehezményezni a primer kombinációs kezelés indítását sem. A

tartós kezelés során előnyben részesítendőek azok az antihypertensiv szerek, amelyek napi egyszeri adagolással alkalmazhatók. A betegek időszakos ellenőrzése nemcsak eseti (rendelőintézetben, vagy otthon megvalósított) vérnyomásmérést, hanem időnkénti ABPM-vizsgálatot is magában foglal (27, 31).

Tekintettel arra, hogy diabetes és hypertonia esetén a cardiovascularis kockázat jelentősen fokozott, életmódbeli-étrendi tanácsok adásával egyidőben gyógyszeres kezelést kell indítani akkor, ha a vérnyomás eléri, vagy meghaladja a 140/90 Hgmm-t. Ha az adott egyénnél csak magas normális vérnyomás állapítható meg, akkor kb. 3–4 hónapig életmódbeli-étrendi előírások betartását kell szorgalmazni. Ha a vérnyomás a nem farmakológiai intervenció eredményeképpen nem csökken a kívánatosnak tartott < 130/80 Hgmm-re, akkor a magas normális vérnyomásértékkel rendelkezők esetében is antihypertensiv szer adása válik szükségessé. Micro- vagy macroalbuminuria önmagában indokolja az antihypertensiv szer (ACE-gátló vagy ARB) adását, a vérnyomásértéktől függetlenül (4).

A hypertonia kezelésében rendelkezésre álló hatástani csoportok:

ACE-gátlók – diabeteses nephropathia esetén, társuló cardialis érintettség esetén előnyben részesítendőek. A szérumkreatinin és -kálium időszakos ellenőrzése kívánatos. Mellékhatásként impudiktív köhögés jelentkezhet. E hatástani csoport valamennyi tagja megbízható vérnyomáscsökkentő, egyesekről (pl. captopril) az inzulinérzékenységet növelő hatást is leírták. Az anyagcsere-semlegesség fontos körülmény. Egyes készítmények (pl. captopril, ramipril) alkalmazásakor a diabetes manifesztációjának (az újonnan felismert diabetes gyakoriságának) csökkenését is dokumentálták.

Béta-receptor-blokkolók – nem nélkülözhetők a myocardialis infarctus szekunder prevenciójában, angina pectorisban, bizonyos ritmuszavarokkal és tachycardiahajlammal rendelkezők kezelésében. Csak cardioselectiv szert célszerű választani. Társuló perifériás vérőrbetegség esetén kerülendőek. A lipidprofil ellenőrizendő, erectilis diszfunkciót okozhatnak. A hypoglykaemia tüneteit egyes esetekben elfedhetik.

Calcium-antagonista szerek – elsősorban kombinációs kezelés céljaira alkalmasak a hosszú hatástartamú dihidropiridinszármazékok és a phenylalkilamin szerek. Idősebb korban, az izolált systolés hypertoniát jól befolyásolják. Lábszárödémát, obstipatiót okozhatnak. A rövid hatású dihidropiridinek nem alkalmazhatók tartós kezelés céljaira.

Diuretikumok – a tiazid típusú diuretikumok alacsony dózisban, elsősorban kombinációban hasznosíthatók. Idősebb korban, izolált systolés hypertonia, ill. társuló cardialis elégtelenség esetén választandók. Anyagcserehatásuk kedvezőtlen is lehet. Szexuálisan aktív férfiaknál kerülendő. A kacsidiuretikumok jól használhatók előrehaladott veseszövődmény kezelésekor.

Alfa-1-adrenerg-blokkoló szerek – egyes képviselői (pl. doxazosin) metabolikus szindróma talaján fejlődő hypertonia kezelésében jól hasznosíthatók, mert az inzulinérzékenységet növelik, s anyagcsere-semlegesek. Inkább kombinációban választandók. Előnyös lehet társuló prostatahypertrophia esetén. Orthostaticus hypotoniát okozó diabeteses autonóm neuropathiában kerülendő, cardialis elégtelenség esetén nem javasolt.

Angiotenzin-II-receptor-blokkoló (ARB) szerek – diabeteses nephropathia kezdeti, vagy előrehaladottabb stádiumában

egyes képviselői bizonyítottan előnyösek. Cardiovascularis érintettség esetén előnyben részesítendőek. Az anyagcsere-semlegesség metabolikus szindróma esetén fontos körülmény. Egyes képviselői (pl. losartan) alkalmazásakor a 2-es típusú diabetes manifesztációjának visszaszorulását dokumentálták. Nincs közvetlen adat arra nézve, hogy az ACE-gátlókhoz viszonyítva rendelkeznek-e többletelőnnyel. ACE-gátló mellékhatás (pl. köhögés) és RAS (renin-angiotenzin-szisztéma) blokkolásának szükségessége esetén kézenfekvő választás lehet.

Imidazolin-1₁-receptor-agonista szerek – sympathicus túlsúly esetén, enyhe-középsúlyos hypertoniában jól alkalmazhatók.

A szénhidrátanyagcsere-zavar kezelése metabolikus szindrómában

A metabolikus szindróma kórfejlődésének kezdetén, a kompenzált inzulinrezisztencia stádiumában sem manifeszt cukorbetegség, sem annak előfázisai nem mutathatók ki, ezért gyógyszeres kezelés ekkor nem indokolt, csupán egészséges életmód, ill. a normális testsúlyra való törekvés ajánlható. A csökkent glükóztolerancia (IGT) stádiumában is csak életmódváltoztatás (kalóriaszegény, növényi rostokban és egyszerűen telítetlen zsírsavakban dús diéta, rendszeres testmozgás) ajánlható. Noha újabb megfigyelések szerint gyógyszeres kezelés (acarbose, metformin) kivédte az IGT diabetes mellitus átalakulást a vizsgált egyének egy részében (2, 11, 15), e két készítmény hazánkban ilyen indikációval jelenleg nincs regisztrálva.

A metabolikus szindróma kórfejlődése során kialakult manifeszt szénhidrátanyagcsere-zavar kezelése gyakorlatilag megegyezik a 2-es típusú diabetes kezelésével (9). Tekintettel arra, hogy e betegek szinte kivétel nélkül testsúlyfelesleggel rendelkeznek, s a háttérben az inzulinrezisztencia dominál, a készítmény megválasztásakor – az életmódbeli, étrendi előírások változatlan hangsúlyozása mellett – előnyben részesülnek az ún. nem inzulinszekretógóg szerek (alfa-glukozidáz-gátlók, biguanidok, tiazolidindionok).

Az alfa-glukozidáz-gátlók (hazánkban: acarbose) első szerként alkalmazhatók olyan elhízott 2-es típusú cukorbetegknél, ahol a domináló anyagcsere-eltérést a postprandialis vércukorszint emelkedése jelenti. Az acarbose a vékonybélben kompetitív módon gátolja az összetett szénhidrátok emésztését. Emiatt az absorptio elhúzódik, az étkezés utáni vércukorcúcs ellaposodik (ún. smoothing effect). A kisebb mértékű vércukorszint-emelkedés egyúttal kisebb mennyiségű inzulint mobilizál, így e kezelésnek béta-sejt protektív hatása is van.

A biguanid vegyületcsoport világszerte leggyakrabban alkalmazott tagja a metformin. A metformin első szerként ajánlható elhízott, hyperinsulinaemiás 2-es típusú cukorbetegeknek, ha az éhomi vércukorszint, vagy az éhomi és a postprandialis vércukorszint egyaránt kóros. A biguanidszármazékok fő hatása a hepaticus glukózprodukción (és ezen belül elsősorban a glukoneogenesis, kisebb mértékben a glycogenolysis) gátlása. Minimális szénhidrát-fel szívódást gátló effektusuk is van. A vegyületcsoport fő képviselője, a metformin fokozza a posztreceptorális inzulin-jelátvitel („signal transduction”) korai lépését, a foszfatidil-inozitol-3’-kináz anyagcsereutat. Ez magya-

rázhatja azt az előnyös terápiás hatást, amit az inzulinrezisztencia néhány különleges formájában (acanthosis nigricans, hyperandrogenismus, polycystás ovarium szindróma, összefoglalóan: A típusú inzulinrezisztencia) metforminkezelés mellett megfigyeltek.

A tiazolindionok (glitazonok) jelenleg érvényes alkalmazási előírata szerint monoterápiában nem használhatók a 2-es típusú diabetes kezelésében (noha ez meglehetősen logikus lenne inzulinrezisztens állapotokban). A glitazonok (hazánkban elérhető képviselője: rosiglitazoin) alkalmazása jelenleg csak kombinációs kezelésben (zajló metformin-, vagy sulfanylureakezelés mellett) valósítható meg. A tiazolindionok fő hatása a zsírsejtekben található nukleáris receptorfehérje, a PPAR- γ (peroxisoma proliferációt aktiváló receptor-) stimulálásán át valósul meg: módosítják a zsírsejtek érési folyamatát, és így az inzulinra érzékenyebb „prae-adypocyták” keletkeznek. Az inzulin hatására csökken a lipolysis, és ezáltal csökken a szabad zsírsav kínálat. Mindezek következtében az izomsejt az energiaigényt csak a glukóz oxidációjából képes fedezni, az izomzat glukózfelvétele tehát nő, a vércukorszint csökken. Ezen túlmenően a glitazonok elősegítik az inzulinreceptor autofoszforylációját, másrészt poszt-receptorális hatással fokozzák az intracelluláris inzulin-jelátvitelt. Növelik az izomsejtekben a GLUT-4-expressziót. Lipidcsökkentő hatásuk is bizonyított (25).

A 2-es típusú diabetes progressziója kapcsán a korai inzulinválasz gyakorlatilag megszűnik, és egy idő múlva csökken a késői inzulinszekréció is. A betegségnek ebben a fázisában indokolttá válhat az inzulinszekréciót fokozó gyógyszerek (sulfanylureák, prompt hatású inzulinszekretagóg szerek) adása is. A bővülő választék lehetővé teszi az egyénre szabott terápia megvalósítását (50).

A sulfanylureák az antidiabetikus gyógyszerek „klasszikus” családját képezik, világszerte a legerjedtebb orális antidiabetikumok. A béta-sejt-membrán specifikus, ATP-dependens K-csatornához kötődve fokozzák az inzulináramlását. Hatásukra (a készítmények egyedi tulajdonságaitól változóan) elhúzódnak az inzulináramlás-fokozódás jön létre. A glibenclamid a leghosszabb hatású szer, egyúttal a legolcsóbb készítmény is. Mikronizált formájának jobb a biohasznosulása. A glibepirid szintén elhúzódnak hatású, de jelentős extrapancreaticus hatásokkal is rendelkezik, és minimális a negatív cardiovascularis hatása. A gliclazidnak gyakorlatilag nincs negatív cardiovascularis hatása, ugyanakkor előnyös hemoreológiai és antioxidatív tulajdonságokkal bír. A gliquidon előnye, hogy veseelégtelenségben is adható. A glipizid viszonylag gyors korai hatással rendelkezik.

A prompt hatású inzulinszekretagóg szerek két képviselője a repaglinid és a nateglinid (19). Az előbbi vegyület az ún. meglitinid család tagja, az utóbbi egy aminosav (D-fenil-alanin) származék. Mindkét vegyület a béta-sejtek ATP-dependens K-csatornához (azaz a szulfanylureákkal azonos receptorokhoz) kötődve fokozza az inzulinválasztást, de a receptor más alegységéhez kötődnek, mint a sulfanylureák. A kötődés ideje nagyságrenddel rövidebb, a készítmények hatástartama 2–3 óra. Ebből következik, hogy az étkezés utáni inzulinválaszt jelentősen fokozzák, ugyanakkor gyakorlatilag nem befolyásolják a késői inzulinválasztást. Előnyként jelentkezik, hogy hypoglykaemiát ritkábban okoznak, testsúlynövelő mellékhatásuk is kevésbé kifejezett és a beteg számára flexibilisebb életvitelt biztosítanak.

A 2-es típusú diabetes progressziója során, késői sulfanylurearezisztenciában indokolt lehet az inzulinterápia bevezetése. Sor kerülhet „bed-time” inzulin adására, gyakori választás lehet a kétszeri premix inzulin adása, de alkalmazható természetesen az intenzív konzervatív inzu-

linkezelés is. Egyes esetekben előnyös lehet az ultragyors hatású inzulinalóg is.

Az antidiabetikus kezelés vércukor és HbA_{1c}-célértékeit nemzetközi, ill. hazai szakmai ajánlások tüntetik fel (9, 18).

A metabolikus szindrómában szenvedők holisztikus szemléletű kezelésvezetése

A metabolikus szindróma igazi veszélyét az akcelerált atherosclerosis kialakulása jelenti. Fontos körülmény, hogy egy adott beteg esetében a lehetséges összes kockázati tényezőt tárjuk fel, s eltérés esetén a megfelelő kezelést – a fentiekben részletezettek alapján – időben, s kellő eréllyel kezdjük el, s azt folytassuk is kitartóan. Az ilyen holisztikus szemléletű kezelés, gondozás a célszervkárosodások visszaszorítását, a cardiovascularis szövődmények csökkentését eredményezheti (20, 22). Erre hazánkban ma indokolt kellő hangsúlyt fektetni.

IRODALOM: 1. *AHA guidelines for primary prevention of cardiovascular disease and stroke: 2002 update.* Consensus panel guide to comprehensive risk reduction for adult patients without coronary or other atherosclerotic vascular diseases. Szerk.: Pearson, T. A., Blair, S. N., Daniels, S. R. és mtsai. *Circulation*, 2002, 106, 388-391. – 2. *American Diabetes Association Position Statement: The prevention or delay of type 2 diabetes.* *Diabetes Care*, 2002, 25, 742-749. – 3. *American Diabetes Association: Aspirin therapy in diabetes.* *Diabetes Care* 2002, 25 (Suppl 1), S78-S79. – 4. *American Diabetes Association: Diabetic nephropathy.* *Diabetes Care*, 2002, 25 (Suppl 1), S85-S89. – 5. *American Diabetes Association: Evidence-based nutrition principles and recommendations for the treatment and prevention of diabetes and related complications.* *Diabetes Care*, 2002, 25, 202-212. – 6. *American Diabetes Association: Management of dyslipidemia in adults with diabetes.* *Diabetes Care*, 2002, 25 (Suppl 1), S74-S79. – 7. *American Diabetes Association: Treatment of hypertension in adults with diabetes.* *Diabetes Care* 2002, 25 (Suppl 1), S71-S73. – 8. *Audovszky M., Pados Gy., Pintér T.: Különböző mértékű restrictió diéta és sibutramin (Reductil) hatása túlsúlyos-elhízott betegekben. Táplálkozás Anyagcsere Diéta*, 2000, 5, 2-7. – 9. *Belgyógyászati Szakmai Kollégium Diabetes Munkabizottság (Fővényi J., Hiávégi T., Jermendy Gy., Kempler P., Pados Gy., Pogátsa G.): A diabetes mellitus kórismézőse, a cukorbetegség kezelése és gondozása a felnőttkorban (módszertani levél).* *Diabetologia Hungarica* 2002, 10, 49-67. – 10. *Carlberg M, Hjertman M, Wejde J. és mtsai: Mevalonate is essential for growth activation of human fibroblasts: evidence for a critical role of protein glycosylation in the prereplicative period.* *Exp. Cell Res.*, 1994, 212, 359-366. – 11. *Chiasson, J. L., Josse, R. G., Gomis, R. és mtsai: Prevention of type 2 diabetes mellitus by acarbose: the STOP-NIDDM randomised trial.* *Lancet*, 2002, 359, 2072-2077. – 12. *Corsini A, Mazzotti M, Raiteri M. és mtsai: Relationship between mevalonate pathway and arterial myocyte proliferation: in vitro studies with inhibitors of HMG-CoA reductase.* *Atherosclerosis* 1993, 101, 117-125. – 13. *Corsini, A., Pazzucconi, F., Pfister, P. és mtsai: Inhibitor of proliferation of arterial smooth-muscle cells by fluvastatin.* *Lancet* 1996, 348, 1584. – 14. *Davidson, M. H., Hauptman, J., DiGirolamo, M. és mtsai: Weight control and risk factor reduction in obese subjects treated for 2 years with orlistat: a randomized controlled trial.* *JAMA*, 1999, 281, 235-242. – 15. *Diabetes Prevention Program Research Group: Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin.* *N. Engl. J. Med.*, 2002, 346, 393-403. – 16. *Eriksson K, Lindgrade F.: Prevention of type 2 diabetes mellitus by diet and physical exercise: Six year Malmö feasibility study.* *Diabetologia* 1991, 34, 891-898. – 17. *Ernst, H., Resch, K. L.: Fibrinogen as a cardiovascular risk factor: a meta-analysis and review of the literature.* *Ann. Intern. Med.*, 1993, 118, 956-963. –

18. *European Diabetes Policy Group 1999*: A desktop guide to type 2 diabetes mellitus. *Diabetic Med.*, 1999, 16, 716-730. – 19. *Gerő L.*: Prandiális vércukorszint-szabályozás: új perspektíva a 2-es típusú diabetes kezelésében. *Diabetologia Hungarica* 1999, 7, 233-240. – 20. *Halmos T., Jermendy Gy.*: Metabolikus x-szindróma az ezredfordulón. (Elméleti vonatkozások és gyakorlati teendők). *Orv. Hetil.*, 2002, 141, 2701-2709. – 21. *Heymsfield, S. B., Segal, K. R., Hauptman, J. és mtsai*: Effects of weight loss with orlistat on glucose tolerance and progression to type 2 diabetes in obese adults. *Arch. Intern. Med.*, 2000, 9, 160-167. – 22. *Hídvégi T., Jermendy Gy.*: Az x-szindrómától a metabolicus szindrómáig. *Magyar Alapellátási Archívum*, 2002, 5, 17-32. – 23. *Hollander, P. A., Ebein, S. C., Hirsch, I. B. és mtsai*: Role of orlistat in the treatment of obese patients with type 2 diabetes. A 1-year randomized double-blind study. *Diabetes Care*, 1998, 21, 1288-1294. – 24. *Hu, F. B., Manson, J., Stampfer, H. és mtsai*: Diet, lifestyle and risk of type 2 diabetes mellitus in women. *N. Engl. J. Med.*, 2001, 345, 790-797. – 25. *Jermendy Gy., Csermely P.*: Tiazolidindionok – az orális antidiabetikumok új hatástani csoportja. *Orv. Hetil.*, 2001, 142, 1547-1554. – 26. *Jermendy Gy.*: Az antihyperglykaemiás és antihypertensív kezelés jelentősége nem-inzulín-dependens diabetes mellitusban – a UKPDS főbb eredményei. *Diabetol. Hung.*, 1998, 6 (Suppl 3), 9-18, 1998. – 27. *Jermendy Gy.*: Metabolicus szindróma. In *A hypertonia kézikönyve*. Szerk.: Farsang Cs. Melania Kiadó, Budapest, 2002, 506-528. old. – 28. *Kautzky L.*: Fizikai aktivitás diabetesben. In *Diabetes mellitus. Elmélet és klinikum*. Szerk.: Halmos T., Jermendy Gy. Medicina, Budapest, 2002, 719-726. old. – 29. *Kriska, A. M., Pereira, M. A., Hanson, R. L. és mtsai*: Association of physical activity and serum insulin concentrations in two populations at high risk for type 2 diabetes but differing by BMI. *Diabetes Care*, 2001, 24, 1175-1180. – 30. *Laaksonen, D., Lakka, H., Salonen, H. és mtsai*: Low levels of leisure time physical activity and cardiorespiratory fitness predict development of the metabolic syndrome. *Diabetes Care*, 2002, 25, 1612-1618. – 31. *Magyar Diabetes Társaság Metabolikus Munkacsoportja (Halmos T., Hídvégi T., Jermendy Gy., Káplár M., Korányi L., Pados Gy., Paragh G.y, Zajkás G.)*: A metabolikus szindróma definíciója, diagnosztikai kritériumrendszere és szűrése. *Orv. Hetil.*, 2002, 143, 785-788. – 32. *Magyar Hypertonia Társaság Szakmai Irányelvek „ad hoc” Bizottsága*: A hypertonia ellátásának szakmai és szervezeti irányelvei. *Hypertonia Nephrologia*, 2001, 5 (Suppl 1), 1-44. – 33. *Manson, J. E., Nathan, D. M., Krolewski, A. S. és mtsai*: A prospective study of exercise and incidence of diabetes among US male physicians. *JAMA*, 1992, 268, 63-67. – 34. *Melia, A. T., Koss-Twardy, S. G., Zhi, J.*: The effects of orlistat, an inhibitor of dietary fat absorption, on the absorption of vitamins A and E in healthy volunteers. *J. Clin. Pharmacol.*, 1996, 36, 647-653. –

35. *National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute*: 3. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults – The Evidence Report. *Obes. Res.*, 1998, 6 (Suppl), 51-210S. – 36. *O’Dea, K.*: Marked improvement in carbohydrate and lipid metabolism in diabetic Australian Aborigines after temporary reversion to traditional lifestyle. 1984, 33, 596-603. – 37. *O’Donnell, M. P., Kasiske, B. L., Kim, Y. és mtsai*: The mevalonate pathway: importance in mesangial cell biology and glomerular disease. *Miner. Electrolyte Metab.*, 1993, 19, 173-179. – 38. *Paragh Gy., Balogh Z.*: A citokróm rendszer szerepe a statinok metabolizmusában. *Táplálkozás, Allergia, Diéta*, 1998, 5-6, 12-16. – 39. *Ricardi, G., Rivellese, A. A.*: Dietary treatment of the metabolic syndrome – the optimal diet. *Brit. J. Nutr.*, 2000, 83 (Suppl 1), S143-S148. – 40. *Saisho, Y., Morimoto, A., Umeda, T.*: Determination of farnesyl pyrophosphate in dog and human plasma by high-performance liquid chromatography with fluorescence detection. *Anal. Biochem.*, 1997, 252, 89-95. – 41. *Sjöström, L., Rissanen, A., Anderson, T. és mtsai*: Randomised placebo-controlled trial of orlistat for weight loss and prevention of weight regain in obese patients. *European Multicentre Orlistat Study Group. Lancet*, 1998, 352, 167-172. – 42. *Souci, S. W., Fachmann, W., Kraut, H.*: Food composition and nutrition tables. *Medpharm, Stuttgart*, 2000. – 43. *TORM Study Group*: Effect of sibutramine on weight maintenance after weight loss: a randomised trial. *Lancet*, 2000, 356, 2119-2125. – 44. *Tuomilehto, J., Lindström, J., Eriksson, K. és mtsai*: Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N. Engl. J. Med.*, 2001, 344, 1343-1350. – 45. *U.S. Preventive Services Task Force*: Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: Recommendation and rationale. *Ann. Intern. Med.*, 2002, 136, 157-160. – 46. *Udvardy M., Káplár M., Pfliegler Gy.*: Diabeteses angiopathia és haemostasis. In *A klinikai endokrinológiai és anyagcsere-betegségek kézikönyve*. Szerk.: Leövey A. Medicina, Budapest, 2001, 923-926. old. – 47. *Udvardy M.*: Az antithromboticus kezelés újabb útjai. In *Klinikai hemostazeológia*. Szerk.: Boda Z., Rák K., Udvardy M. Springer, Budapest, 2000, 255-266. old. – 48. *Uusitupa, M.*: Lifestyles matter in the prevention of type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2002, 25, 1650-1651. – 49. *Wilson, P. W., D’Agostino, R. B., Levy, D. és mtsai*: Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation*, 1998, 97, 1837-1847. – 50. *Winkler G.*: Van-e helye sulfanylureák adásának a ma orális antidiabetikus kezelésében? *Diabetologia Hungarica*, 1998, 6 (Suppl 3), 30-34.

(Jermendy György dr., Budapest, Maglódi út 89-91. 1106
e-mail: gyjermedy@mail.datanet.hu)

MEDICINA Könyvkiadó Rt.

1054 Budapest, Zoltán utca 8.
Levélcím: 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



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 könyvtárusító 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



Diovan HCT

VALSARTAN + HYDROCHLOROTHIAZID

**A legszelektívebb*
KOMBINÁLT
ARB készítmény
Magyarországon**

 **NOVARTIS**

NOVARTIS HUNGÁRIA Kft.
Budapest, Horvát u. 14-24. • H-1027
Tel.: (06-1) 457-6500 • Fax: (06-1) 457-6600

* J. Kirk. American Family Physician, 1999, 59 (11): 3140-3148

**KOMBINÁCIÓ HATÉKONYSÁGA
A MONOTERÁPIA
TOLERABILITÁSÁVAL**

MEDICINA KÖNYVKIADÓ

ajánlata



Belgyógyászati ultrahangdiagnostika

Szerkesztette: **Dr. Szebeni Ágnes**

Második, átdolgozott és bővített kiadás

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

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

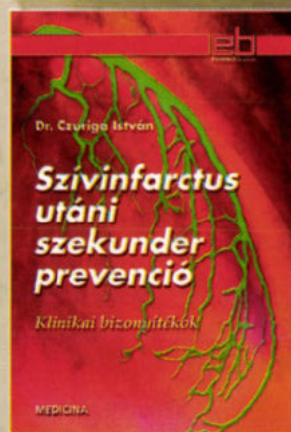
Formátum: 168 × 238 mm Terjedelem: 380 oldal Bolti ár: 6800 Ft

Czuriga István

Szívinfarctus utáni szekunder prevenció

A szívinfarctus utáni szekunder prevenció a klinikai kardiológia egyik legintenzívebben vizsgált és legtöbb bizonyítékkal rendelkező területe. A felmérések szerint a számos pozitív bizonyíték ellenére a jelenlegi szekunder prevenció tevékenység sok kívánnivalót 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 prevenció stratégia jelenlegi gyakorlatát. A könyvet egyaránt haszonnal forgathatják kardiológusok, belgyógyászok és háziorvosok, mindazok, akik a szívinfarctust elszenvedett betegek ellátásával foglalkoznak.

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



MEDICINA KÖNYVKIADÓ RT.

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

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

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

Aneszteziológia

A sürgősségi aneszteziológiai ellátás standardjai. Gray, A. (Norfolk & Norwich Hospital, Brunswick Road, Norwich NR1 3SE, Anglia): *J. R. Soc. Med.*, 2001, 94 (Suppl. 39), 323-325.

Az aneszteziológusok nem kizárólag műtői anesztéziával foglalkoznak, hanem ellátják az intenzív osztályok és intenzív őrzők betegeit, végzik a szülészeti fájdalomcsillapítást és anesztéziát, valamint az újraélesztő teamek aktív résztvevői. A sürgősségi aneszteziológiai ellátás nehézségeit a többi szakmai részterülethez hasonlóan a nagy munkaterhelés, az ellátást illető társadalmi elvárások, a korlátozott lehetőségek és a gyakornokok szakmai járatlansága jelentik. Szükségesnek tűnik tehát a sürgősségi aneszteziológiai ellátás minimumstandardjainak felállítása és bevezetésük a gyakorlatba, majd annak megvizsgálása, hogy hogyan érvényesülnek a standardok az ország egészségügyi ellátásában.

Az ideális standardoknak az aneszteziológiai szolgálatok kimeneteleket minőségileg és mennyiségileg befolyásoló eredményeit elemző tanulmányok tapasztalatain kellene alapulniuk. A kimenetel és a halálozások száma azonban nem jó jellemzői az anesztézia hatékonyságának, ugyanígy a nagy aneszteziológiai komplikációk ritka előfordulásuk miatt, a kisebb szövődmények pedig szubjektív megítélésük folytán szintén alkalmatlanok e célra.

Az alábbiakban ismertetésre kerülő feltételeket az igények figyelembevételével állították fel. Bár sokan nem fogadják el a konszenzus alapján hozott döntéseket, a gyakorlatban azonban mégis hasznosnak bizonyultak. Jelen állásfoglalásuk a Királyi Aneszteziológus Kollégium 1999-es irányelveit tartalmazza, és egyaránt foglalkozik az infrastruktúra és a személyi ellátottság feltételeivel.

Működési feltételek:

Az anesztéziát is igénylő betegeket fogadó kórházaknak rendelkezniük kell:

- 24 órás műtői szolgálattal,
- állandó aneszteziológiai asszisztenciával,

- megfelelően felszerelt és ellátott 24 órás ébredő helyiséggel,

- 24 órás teljes laboratóriumi és radiológiai szolgálattal, valamint

- intenzív osztályos és intenzív őrzői ágyakkal.

A betegeket a nap 24 órájában fogadni kell, ellátásuk feltételeinek folyamatosan elérhetőnek kell lenniük. Az aneszteziológus asszisztens munkája ugyanolyan fontos, mint a sebész számára a műtősnő segítése. Az ébredő elengedhetetlen abból a célból, hogy a betegnek biztosíthatóság a megfelelő ellátást és obszervációt a perioperatív időszakban a stabil cardiovascularis állapot eléréséig és a védekező reflexek visszatértéig, amikortól a beteg általános osztályra helyezhető. Amennyiben a beteg állapota nem stabilizálható, úgy intenzív osztályra vagy intenzív őrzőbe kell szállítani. A Királyi Aneszteziológus Kollégium állásfoglalása tartalmazza a sürgősségi ágyak elérhetőségét is: egyetlen elektív beteget sem szabad egyenlő többször visszautasítani, és az esetek több mint 95%-ában lehetőséget kell biztosítani az azonnali sürgősségi betegelhelyezésre.

Személyi feltételek:

- az általános sürgősségi ellátásnak aneszteziológiai háttérrel kell rendelkeznie,

- 24 órás elérhetőséggel sürgősségi osztály és csak oda beosztott orvos álljon rendelkezésre,

- több mint egyéves szakmai gyakorlattal rendelkező aneszteziológus legyen bármikor azonnal elérhető szülészeti sürgősség esetére,

- a nagyobb traumatológiai eseteket legalább szakorvosi szinten kell tudni ellátni és legalább egy traumatológiai aneszteziológusnak állandóan a kórházban kell tartózkodnia,

- a szakmai felettséggel való konzultáció állandó lehetőségét meg kell szervezni,

- a műtői érzéstelenítéshez egy aneszteziológusnak rendelkezésre kell állnia.

Mi valósult meg a feltételekből? Egy 1999. novemberi felmérés adatai szerint sürgősségi dokumentációval az ortopédiai esetek 93%-a, az általános sebészeti betegeknek mindössze 77%-a rendelkezett. Szakképzett aneszteziológus asszisztens minden esetben rendelkezésre állt. Az elektív

és sürgősségi esetek csak 82%-ában volt 24 órás ébredős megfigyelés. A kórházak 97%-a rendelkezik intenzív osztállyal, de csak 50%-uknak van őrzője. Arról, hogy hány sürgősségi betegátvételt kellett elutasítani, nincsenek adatok.

A 24 órás műtői ellátás (a szülészetet kivéve) kielégítő voltát illetően egy 1997-ben végzett felmérés adataira utalnak. A jelentett 200 esetből mindössze 1 műtétet végeztek éjjel és reggel 8 óra között. Más szemszögből nézve, csak azokban a kórházakban fordult elő legalább 1 éjszakai eset, ahol legalább napi 200 műtétet végeztek [??? Ref.J. A 355-ből mindössze 105 kórházban volt naponta 40-nél több műtét, a kórházak többsége nem élt az éjjel utáni műtét lehetőségével.

Általános a vélemény, hogy az ügyeleti hívásokat minimalizálni kell. Az Egyesült Királyságban az ügyeket gyakornokok látják el. Hat gyakornok kell egy ügyeleti rend felállításához a valamilyen okból távollevő kollégák pótlásával együtt. Három ügyeleti sor kialakítása egy aneszteziológiai részleg legalább 18 gyakornokot igényel. Általában a legtöbb kórház nem tud ennek megfelelni, és a rezidensek alkalmazása sem oldja meg a problémát limitált jártasságuk miatt.

Egyaránt növekszik a császármetszések és a sürgősségi ágyak száma, és egyre nehezebben tudják ellátni munkájukat azok az aneszteziológusok, akiknek – főleg kisebb kórházakban – a sürgősségi feladatokat és a szülészeti is egyaránt el kell látniuk. A kisebb kórházaknak egyre több beteget kell nagyobb centrumba küldeniük. Azonban ezek a súlyos állapotú betegek aneszteziológiai felügyeletet igényelnek a szállítás idejére is. Akár a küldő, akár a fogadó intézmény orvosa kíséri a beteget, kiesik az ottani munkából és pótolni kell az ő személyét is.

Következtetések. A konszenzuson alapuló ajánlás gyakorlati alkalmazására nyomtatékosan felhívják a figyelmet. A feltételek jelenleg még nem teljesülnek. A nagyobb létszámmal dolgozó nagy kórházak nagyobb változtatások nélkül képesek a standardoknak megfelelni, főleg a konzultációs rendszert kell jobban megszervezniük. A kisebb kórházak nem ren-

delkeznek elég létszámmal az ügyeleti forgó rendszer ellátásához, csak nagyobb befektetések és átszervezések árán képesek a túlélésre és a sürgősségi betegek ellátására.

Király Ágnes dr.

Családorvostan

A járóbeteg-ellátó orvosok szakképztségének és az infarctuson átesett idős betegek C3-mortalitásának összefüggése. Ayanian, J. Z., Landrum, M. B., Guadagnoli, E., Caccione P. (Dept. of Health Policy, Harvard Medical School, 180 Longwood Ave., Boston, MA 02115, USA): N. Engl. Med., J. 2002, 347, 1678-1686.

A szívinfarctus (továbbiakban AMI) későbbi kimenetelét befolyásolhatja a járóbeteg-ellátó orvosok tevékenysége. A szerzők 35 520, 64 évnél idősebb, AMI miatt hospitalizált beteg kórtörténetét tanulmányozták. 7 szövetségi államban, 1994-1995. folyamán kezelt betegek dokumentumait vizsgálták, azokat, akik legalább 3 hónappal túléltek a kórházi elbocsátást. Biztosítói (Medicare) visszatérítési igénylések alapján azonosították az orvos-beteg találkozásokat kardiológusokkal, belgyógyászokkal és családorvosokkal. Klinikai, demográfiai jellemzők és a kórházi ellátás mikéntje alapján, kontrollcsoportokat képezve és azokhoz viszonyítva, elemezték a különböző kezeléseket és a 2 év alatt bekövetkező halálozást.

Az eredmények szerint a kórházi elbocsátást követő 3 hónapon belül kardiológushoz forduló betegek fiatalabb, nagyobb arányban fehér rasszhoz tartozó férfiak voltak, kevesebb egyéb betegségben szenvedtek és nagyobb számban végeztek rajtuk az előző kórházi kezelése során invazív kardiológiai beavatkozásokat – azokkal összehasonlításként, akik „csak” belgyógyászhoz vagy családorvoshoz (összességében generalistához – szerzők szóhasználata) fordultak ugyanezen időszakban. A kardiológusokat felkereső betegek nagyobb valószínűséggel estek át kardiológiai beavatkozásokon és rehabilitáción az elbocsátás után. Ugyanők az AMI-t követő 2 év során kisebb halandóságot mutattak azokkal összehasonlítva, akik generalista ellátóikat keresték fel. Azok a betegek viszont, akik mind kardiológus, mind generalista ellátóikkal találkoztak, kisebb halandóságot mutattak azokhoz képest, akik csak kar-

diológushoz fordultak. A betegeket tovább követve – 1996/1997. során – kiderült, hogy számos beteg, bármelyik ellátó kezelése alatt álltak is, nem kapott hatékony cardiovascularis gyógyszeres kezelést vagy tanácsot.

A kapott adatokból a szerzők arra következtetnek, hogy a kardiológushoz forduló betegek nagyobb arányban részesültek speciális kardiológiai kezeléseket és kevésbé haláloztak el AMI után. Ha betegek egyidejűleg belgyógyász vagy családorvos kezelése alatt is álltak, tovább csökkent a halálozási arányszám. A későbbi követéssel kapcsolatosan pedig arra utalnak, hogy az AMI utáni kezelésnek – bármelyik ellátó működését vizsgálva – még jelentős szakmai tartalékai vannak.

[Ref.: Az adatok és az azokból levont következtetések érvényességét erősíti meg a hiteles betegdokumentumok alapos elemzése és a körültekintő kontrollcsoport-állító módszertan. A tanulmány külön érdeke, hogy rávilágít a kardiológus és generalista szakemberek által párhuzamosan (ideális körülmények között együttműködve) nyújtott ellátások nyilvánvaló előnyeire, de fogyatékosságaira is.]

Hajnal Ferenc dr.

Csecsemő- és gyermekgyógyászat

A nagy motoros funkciók prognózisa agykárosodásban. Kinsman, S. L. (Department of Pediatrics, 225 Greene St., Baltimore, MD 21201, USA): JAMA, 2002, 288, 1399-1400.

Az agykárosodás különböző motoros megnyilvánulások szindrómája, amelyek a gyermekkorban manifesztálódnak. Világgrajövetel előtti tényezők: agyi fejlődési rendellenességek, méhben történt sérülések. A koraszülések és ikerterhességek is jelentős szerepet játszanak az agykárosodások kifejlődésében.

Az agykárosodások bel- és ideggyógyászati osztályozása a végtagokra és tónusabnormalitásokra, mint spasticitás, choreoathetosis és dystonia összpontosul. A kórismét megállapító orvos a szülőkkel beszélve gondosan kerülje az agysérülés vagy olyan kifejezést, ami helytelen prognosztikai információt hordoz. A gyógyító beavatkozások idővel javulhatnak. Az idősebb agykárosodott gyermekeknek időre van szükségük a szociális, intellektuális és emocionális képesség kifejlődéséhez.

Az orvosnak az agykárosodott gyermek családját technikailag és tu-

dományos szakértelemmel segítenie kell, de kerülve a hamis reménykeltést, hogy minden problémájuk el fog tűnni. Fontosabb követelmény segíteni őket reményeik átforgalmazásában.

Jakobovits Antal dr.

Genetika

Terápia következtében keletkezett myelodysplasia és akut myeloid leukaemia genetikai pályái. Pedersen-Bjergaard, J. és mtsai (Cytogenetic Laboratory, Section of Hematology/Oncology, Department of Clinical Genetics, the Juliane Marie Center and the Laboratory of Gene Therapy Research, the Laboratory Center, Rigshospitalet of Copenhagen, Dánia): Blood, 2002, 99, 11909-1912.

A legtöbb humán tumor malignus transzformációjához vezető genetikai folyamatok többé-kevésbé rejtve maradnak. Néhány rosszindulatú folyamatban viszont specifikus génmutációkat sikerült kimutatni, többek közt hereditaer coloncarcinomában.

Újabb vizsgálatok szerint myelodysplasia (MDS) gyakran transzformálódik akut myeloid leukaemiába (AML), viszont legtöbbször de novo keletkezik igazolt leukaemiás noxák nélkül. Tény viszont, hogy a betegek 10-20%-ában a kórkép előzetes kemoterápia következtében jön létre. Mivel a terápiával kapcsolatos MDS (t-MDS) és AML (t-AML) rizikója igen nagy, ezeket olyanoknak kell tekinteni, hogy a kórképet citosztatikus szerek indukálják. MDS és AML betegek 50-60%-ában ismeretlen etiológiájú kromoszómarendellenességek találhatóak, és igazolt AML-ban sem találják mindig az MDS praeleukaemiás fázisát. Az is tény, hogy t-MDS és t-AML betegek 85-90%-ában ugyanazok a kromoszómaanomáliák találhatóak, mint az ugyanolyan típusú, de novo MDS-ben és AML-ban és a citogenetikai elváltozásokat megelőző, kémiai ismert citosztatikus szerekkel hozható kapcsolatba, melyek effektusának mechanizmusa ismert. Igazolt t-AML-ban a t-MDS praeleukaemiás fázisát gyakran a folyamat korai stádiumában ismerik fel, első sorban a kemoterápia utáni sorozatos laboratóriumi kontroll következtében.

Már 20 éve ismert, hogy az 5q és 7q kromoszóma deletiója v. vesztese és monoszómiaja gyakran alkáláló szerekkel végzett terápiával kapcsolatos, t-MDS formájában kerül felismerésre.

Ezek a leggyakoribbak, és primer elváltozásnak tekintik. Néhány év múlva egy másik típusú t-AML vált ismertté, mégpedig a 11-es kromoszóma hosszú karjának az elváltozásával, amit a t-AML epidodophyllotoxin terápiája után észleltek. Ezt követően kiegyensúlyozott transzlokációk változatait találták a 11q23 vagy 21q22 kromoszómasávokban, t-MDS-ben és t-AML-ban, mégpedig topoizomeráz II inhibitor terápia után. Ebből kiindulva a t-ADS és t-AML két fő csoportja különböztethető meg. Mivel a két típusú t-MDS-ről és t-AML-ről újabb információk láttak napvilágot, újabb modellre vizitot javasolnak.

A különböző genetikai pályák rideál modelljének első szakaszába azok az esetek tartoznak, ahol a 7q deletiója v. vesztése v. monoszómiája mutatható ki normális 5-ös kromoszómával; ezt alkiláló szerek alkalmazása után észlelték, gyakran a sejtek szubklónjában a folyamat progressziója során. Éppen ezért ennek a szakasznak egyéb genetikai rendellenességei lényegesek. A t-MDS és t-AML a 7q kromoszóma deletiójával v. elvesztésével, ill. monoszómiájával újabb kromoszómaaberrációt jelenít meg, addicionális kromoszómaaberrációval sokszor kiegyensúlyozott t(3;21)-val, ami t-MDS-re jellemző. Az 1. szakasz betegeinek prognóza rossz, viszont t-MDS 7 monoszómiával, mint egyetlen elváltozással, ha a cytopenia kismértékű és nincs blasttúlsúly a csontvelőben, a túlélés akár több éves is lehet szupportív terápiával. Gyakran fordul elő a RAS gén mutációja és a p15 génpromotor metiláció, viszont ezek nem azonosak a leukaemiás transzformáció primer genetikai anomáliáival.

A II. szakaszba az 5q deletiója v. elvesztése és monoszómiája tartozik, melyet multikolor fluoreszcens in situ hibridizációval sikerült kimutatni az 5q kiegyensúlyozatlan transzlokációjával. Az 5. kromoszóma hosszú karjának defektusa a második leggyakoribb citogenetikai eltérés alkiláló szerek terápiája után, ami az összes mitózisokban megmutatkozott.

Ebben a szakaszban a p53 gén mutációi elég gyakoriak, mert 26 beteg közül 20 esetben fordult elő a normális 5. kromoszómával szemben, ahol 72 esetből 7-ben találtak. Marker kromoszómák néhány esetben 5. és 7. kromoszómadeletio formájában mutathatók ki a 11q23 kromoszómasáv duplikációjával v. amplifikációjával, ideszámítva a kiegyensúlyozatlan MLL gént. A betegség prognóza nagyon rossz.

A III. szakaszba a 11q23 kromoszómasáv kiegyensúlyozott transzlo-

kációját hordozó betegek tartoznak, egyéb elváltozás nélkül, tulajdonképpen a leggyakoribbak t-AML-ban epidodophyllotoxin terápia után, elsősorban gyermekekben. Intenzív antileukaemiás terápia hatására gyakori a komplett remisszió, de a relapsus is. Ebben a szakaszban a 11q23 MLL gén egyik partner génjével kimerikusan átrendezett. Előfordul a t(11;16) MLL-CBP fúzió, viszont p53 mutáció ritkán észlelhető.

Az előbbi modell IV. szakasza felnőttkori igazolt t-AML-ban fordul elő és t(8;21) különösen topoizomeráz II inhibitorok és anthracyclin terápiája után. Intenzív antileukaemiás terápia hatására ezek a betegek reagálnak a legjobban, élettartamuk pedig hosszú.

Az V. csoportba a terápia után keletkezett akut promyelocytás leukaemia tartozik t(15;17) kimeráátrendeződéssel a PKL és RARA gének között. Az első eseteket bimolan (razoxan-topoisomeráz inhibitor II) terápia után észlelték kínaiakon psoriasisban. Ezek a betegek intenzív antileukaemiás terápiára + retinsavra igen jól reagáltak.

A VI. szakaszba a legújabbban észlelt betegek tartoznak kiegyensúlyozott transzlokációval a 11p15 kromoszómasávban és különböző kiegyensúlyozott transzlokációval a NUP98 és különböző partner génei között. A betegek jó részében ezek a rendellenességek leginkább topoizomeráz II inhibitorok, etoposid és anthracyclin terápia után keletkeznek.

A VII. szakaszba a t-MDS és t-AML betegeknél 10–15 tartozik, ahol a karyotipus normális. Ez a leukaemiás alcsoport nincs kapcsolatban előzetes antileukaemiás terápiával, citogenetikai átrendeződés ritkán fordul elő, intenzív antileukaemiás terápiára jól reagál. Újabb az FLT3 tandem duplikációját mutatták ki az MLL génben. A belső tandem duplikációt már előbb is közölték, elsősorban de novo AML-ban normális karyotipussal; az MLL duplikáció az Alu ismétlődő szakaszok endogén rekombinációjának következménye.

A VII. szakaszba azok a betegek tartoznak, akiknél a különböző kromoszómaelváltozások nem jellemzőek; a betegek egy részében a betegség sporadikus és incidentális de novo AML, mutagen expozíció nélkül.

A III–V. szakasz egereknél is létrehozható kimerafúziós génekkel. Különböző módszerekkel ezeket a géneket csontvelői prekurzor sejtekbe in-szertálták, és az állatok nagy részében leukaemia keletkezett.

A t-MDS és t-AML citogenetikai és genetikai rendellenességeit figyelembe kell venni. Igaz, hogy rekurrens

kromoszómaaberrációkat már fel tudnak ismerni, de elég sok ismeretlen genetikai eltérés vár még kimutatásra. Többek közt a p15 promotor metiláció az egyetlen eltérés, ami t-MDS és t-AML betegek nagy részében fordul elő. Új módszerek, pl. microarray a génextpresszió vizsgálatában meg fogja könnyíteni az addicionális és gyakrabban előforduló genetikai elváltozások kimutatását MDS-ben és AML-ban.

Bán András dr.

Mikrobiológia és fertőző betegségek

Adatok a Global Advis. Comm. on Vaccine Safety 2002. június 20-21-i üléséről. Weekly Epid. Records. No. 47, 2002, 77, 389-404.

Az USA-ban már 1999-ben aggályok merültek fel több vakcina thiomersal konzerváló szerével kapcsolatban, mert az ismételt vakcinálás alkalmával felhalmozódva a metil-Hg túllépné az USA szabványban meghatározott határértéket.

A bizottság állásfoglalása szerint az aggály tévedésen alapult, a thiomersal ugyanis nem metil-, hanem etil-Hg vegyület. Ez jelentős különbség, mert míg a metil-Hg vegyületek felezési ideje 1,5 hónap, addig az etil-Hg vegyületeké kevesebb 1 hétnél.

E témában, a hepatitis B (HBV) vakcinával kapcsolatban 2002 áprilisában megjelent egy abstract, mely a thiomersal hatásának tulajdonítja 344 gyermek akut lymphocytás leukaemiáját.

A bizottság állásfoglalása: 1. az adatok statisztikailag nem elfogadhatók, 2. a minimális mennyiségben alkalmazott thiomersal 4–5 nap alatt kiürül, 3. nincs adat arra, hogy a higany, akár mérgező dózisban is, szerepet játszana carcinogenesisben.

A bizottság megvizsgálta a HBV-vakcinával kapcsolatos más aggályt is, mely Franciaországban merült fel. Ott ugyanis a 90-es években rendkívül kiterjedt HBV-vakcinálást folytattak – mintegy 20 millió egyént oltottak. Zömük gyermek volt, de vakcináltak rizikóval rendelkező fiatal felnőtteket is. A feltételezés az volt, hogy a vakcina indukálna a sclerosis multiplex kialakulását. Ez olyan hatást gyakorolt, hogy a francia hatóságok 1998-ban ideiglenesen leállították a felnőttek vakcinálását.

Az ellenőrző statisztikai analízis kizárta a vakcina és a sclerosis mul-

tiplex közötti összefüggést Franciaországban. Majd e statisztikai vizsgálatokat az USA-ban is elvégezték, azonos negatív eredménnyel.

Ugyancsak cáfolta a bizottság azt a feltevést, hogy egyes vakcinák alumíniumtartalma vezetne az ún. macrophag myofasciitishez. A feltevés alapja az volt, hogy a *M. deltoideus*ból vett biopsziás mintákban alumíniumot mutattak ki.

Kétyi Iván dr.

Enterovírusok – a serosus meningitis visszatérő okozói. Kimmig, P., Oehme, R., Hassler, D. (Stuttgart, Kraichtal, Németország): Dtsche. Med. Wochenschr., 2002, 127, 2604.

Az Enterovírusok genus a Picornaviridae családba tartozik, így kis (20–40 nm) RNS-vírusok. Miután nincs lipid envelopjuk, stabilak, s ez különösen igaz az enterovírusokra, melyek heteken, hónapokon át perzisztálhatnak.

Epidemiológiai szempontból nyári szezonális csúcs jelentkezik, már csak azért is, mert terjedésük döntően fekális, többnyire ivóvíz vagy élelmiszer közvetítésével, de terjednek cseppfertőzéssel is, és ilyenkor a szaporodás a légzőtraktusban történik. Szigorúan humán patogének.

A patogenitás jellemzője a szisztémás infekció, mint pl. a „nyári grippe”, melyet inkább a jellegtelen lázas állapot jellemez, ill. szervspecifikus folyamatok, mint myocarditis, légúti megbetegedések, nyálkahártya-gyulladások exanthemák kíséretében és meningitis, esetleg encephalitis. Németország hasonlóan az USA-hoz, a serosus meningitiseknek legalább $\frac{2}{3}$ -a enterovírusfertőzésre vezethető vissza a központi idegrendszer enterovírusfertőzései csecsemőkben súlyosak, nagyobb gyermekek, felnőttek esetében ez kivételes. A klinikai képre jellemző a hirtelen fellépő magas (38–40 °C) láz, a lefolyás lehet bifázisos – az első magas láz a viraemia alkalmával, második fázisa a meningismus tüneteivel együtt. Fialalokban a lefolyás tartama rövidebb 1 hétnél, felnőtteknél hosszabb. Az encephalitis ritka, rosszabb prognózisú, számolni kell visszamaradó károsodásokkal.

Szerológiai próbával csak a genus, a típus nem meghatározható. Az utóbbit klasszikusan neutralizációs próbával határozták meg. Ma gyors és típusmeghatározást is lehetővé tevő módszer a PCR.

Terápia csak tüneti.

Kétyi Iván dr.

Populációs bázison végzett tanulmány a kanyaró, mumps és rubeola elleni vakcinálás és az autizmus kapcsolatáról. Madsen, K. M. és mtsai (Danish Epid. Sci. Center, Dept. Epid. and Soc. Med., Aarhus, Dánia): N. Engl. J. Med., 2002, 347, 1477-1482.

Korábban azt feltételezték, hogy a kanyaró-mumps-rubeola (MMR-) vakcina felelős az autizmusért. Ennek ellenőrzésére végeztek a szerzők vizsgálatokat valamennyi Dániában 1991 és 1998 között született gyermekek. Az adatok a vakcinájáéra vonatkozóan a National Board of Health-től származtak, míg az autizmusra vonatkozókat a Dán Psychiatric Central Register szolgáltatta.

Az adatok szerint az 537 303 vizsgált gyermek közül 440 655 (82%) részesült MMR-vakcinában. E populációból 316 gyermeknél diagnosztizáltak autizmust és 422 tartozott egy autizmuspektrumhoz sorolt rendellenességcsoportba. A statisztikai elemzés szerint a vakcinált gyermekek – összevetve a nem vakcináltak – autizmusrizikója 0,92, míg a közeli rendellenesség vonatkozásában 0,83 volt. Nem találtak összefüggést a gyermekek kora a vakcinációs idejében, az azóta eltelt idő és az autizmus rendellenesség kifejlődése között.

A tanulmány erős bizonyítékot nyújt azon hipotézissel szemben, hogy az MMR-vakcinálás autizmust okozna.

[Ref.: A sokszor cáfolt hipotézis alapján rosszul értelmezett statisztikán alapult, és ezen alapon cáfolja számos közlemény is. A hipotézis kiindulópontjában azonban az is szerepelt, hogy az autista gyermekek béltraktusában megtalálták volna az attenuált kanyaróvírust – míg az egészségesekben nem. Jó lenne ezt az adatot is ellenőrizni.]

Kétyi Iván dr.

Varicella-zoster vírus (VZV). Schnauffer, M., Braun, R., Hassler, D. (Bretten, Stuttgart, Kraichtal, Németország): Dtsch. Med. Wochenschr., 2002, 127, 2496.

A VZV az alfa-herpesvírusok csoportjának tagja, kétfonális DNS-genommal, nukleokapsziddal rendelkezik és átmérője kb. 200 nm. Kontagiózitása extrém magas, cseppfertőzéssel terjed. A zoster forma kevésbé kontagiózus. Inkubációs idő 9 naptól 24 napig terjed. A varicella terhesekben kb. a 23. hétig jelent problémát, ekkor a transplacentarisan átjutó vírus a congenitalis varicellaszindrómát válthatja ki, magas – 30%-os – letalitással.

Védőoltás rendelkezésre áll az OKA attenuált törzs formájában, melyet gyermekeknek 9 hónapos és 13 éves kor között adnak dózisban, míg fiataloknak, felnőtteknek hathetes intervallumban két dózist adnak. Kontakt esetekben lehetőség van a vakcinával megelőzésre – 96 órán belül, Rendelkezésre állnak még különböző humán immunglobulin-készítmények is, specifikus passzív immunizálásra.

A vakcina mellékhatása nem jelentős – egyetlen valódi kontraindikáció a masszív immunosuppresszív kezelés, ill. besugárzás.

[Ref.: A VZV vakcinával kapcsolatban még kevés tapasztalat gyűlt össze. Miután a VZV is, mint a herpesvírusok, latensen megmaradnak a szervezetben, célszerűnek tűnik bevezetése a korai gyermekkorban. Eltekintve a ritka congenitalis kórképtől, az igazi gondot a zoster jelenti, mely akár egy évig tartó fájdalmas megbetegedés, esetenként paresisekkel. A zoster azonban zömmel 70 éves kor után jelentkezik, így csak gondos és a T-sejtes immunitásra irányuló immunológiai elemzés után lehet majd a revakcinálási időpontokat meghatározni.]

Kétyi Iván dr.

Nefrológia

A diuretikumok kapcsolata a mortalitással és a tartós dialízis-dependencia kialakulásával heveny veseelégtelenségben. Mehta, L., Pascual, M. T., Soroko, S., Chertow, G. M. (Dept. of Medicine Research, University of California San Francisco, UCSF Laner Heights, Suite 430, 3333 California St., San Francisco, CA 94118-1211, USA [Glenn M. Chertow, M. D.]): JAMA, 2002, 288, 2547-2553.

Az akut veseelégtelenség (AVE) miatt kórházban kezelt betegeknek gyakran adnak diuretikumot a renalis só- és vízexcretio forszírozása érdekében, hogy az egyébként oliguriás AVE-t a viszonylag jobb prognózisú nonoliguriás AVE formává „konvertálják”. Az oliguria hiánya – patomechanizmusát tekintve – enyhébb AVE-t jelez, ilyenkor ritkábban szorulnak a betegek dialízisre. A diuretikum adásával azonban csak mesterségesen utánozzuk a nem oliguriás formát, nemegyszer esetlegesen káros hatásuk is lehet, például radiokontrasztanyag alkalmazása előtt adva növelik a nephrotoxicitást.

A diuretikumok adását kritikus állapotú betegnél több, korábbi randomizált tanulmányban vizsgálva előnyös hatásukat egyértelműen nem

tudták bizonyítani. A tanulmány szerzői azt vizsgálták, vajon az AVE-ben alkalmazott diuretikum társul-e előnyös vagy hátrányos végkimenetellel. Összesen 552 beteget tanulmányoztak, akiket 4 akadémiai orvosi centrumban kezeltek 1989 október és 1995 szeptembere között Kaliforniában.

Az egyes esetek elemzésekor számos kísérőbetegséget és a betegek első nefrológiai konzultációjakor észlelhető statusának körülbelül 30 féle adatát (pl. demográfiai mutatók, kórelőzmény, karbamid- és kreatininértékek, az AVE etnológiája, napi diuresis, fiziológiai paraméterek) vették figyelembe a multivariációs regressziós (SAS versio 8) kapcsán.

A betegek 59%-a kapott diuretikumot az első nefrológiai konzultáció időpontjában, és további 12% ezen időpont utáni napokban. A vízajtóhasználat idősebb, nephrotoxicus etiológiájú AVE-betegekben, akut légzési elégtelenségben és kórelőzményben szereplő congestív cardiomyopathia esetén volt gyakoribb. A klinikai adatokból a diuretikumhasználatot valószínűsítő score-t számoltak, többféle támadáspontú diuretikum egyidejű hatását is értékelték. Defináltak egy diuretikus válaszkészségi indexet, melyet az adott vízajtó furosemiddózis ekvivalensének és a napi vizelet ml-ben kifejezett hányadosaként (mg/ml) adtak meg.

A statisztikai korrekciók elvégzése után azt találták, hogy a diuretikumhasználat szignifikáns korrelációt mutatott a kórházi mortalitással és a vissza nem térő vesefunkcióval. A jelenség magyarázata direkt toxikus hatás lehet, nem zárható ki azonban az sem, hogy ilyenkor később kerül sor nefrológiai konzultációra, dialíziskezeltésre. Mindezek ismeretében – a diuretikumok kritikus állapotú AVE-betegen kifejtett hatását bizonyító ellentétes eredményű tanulmányok hiányában – a vízajtók adása ezen betegekben a továbbiakban nem támogatható.

Mácsai Emília dr.

Orvoscépzés

Alkalmasságvizsgálatok az orvosi pályára. Az orvosegyetemi felvételi tesztek változása. McGaghie, C. (Office of Medical Education and Faculty Development, Northwestern University, Feinberg School of Medicine, 3-130 Ward Bldg, 303 E Chicago Ave, Chicago, USA IL 60611-3008): JAMA, 2002, 288, 1085-1090.

A közlemény az amerikai orvosegyetemi felvételi vizsgák kialakulását és fejlődését tekinti át.

Az Egyesült Államokban a 20. század első évtizedeiben az orvostanhallgatók lemorzsolódási aránya közel 50% volt. Az egyetemi felvételt az 1910-es években a 2–4 évig tartó középiskola érdemjegyeitől, néha egyszerűen az érettségi bizonyítványtól, valamint az ezt kiegészítő életrajztól és ajánlólevéltől függött. Az egyetemek oktatási színvonala különböző volt, enyhébben, vagy szigorúbban osztályozták. Vízválasztót az 1910-ben megjelent Flexner-jelentés jelentett. Ez leszögezte, hogy „egy valóban modern orvosegyetemi felvételhez megfelelő kémiai, biológiai (beleértve a botanikát is) és fizikai ismeretanyag szükséges. Ha ettől az alaptól eltérünk, az magát az orvosképzést károsítja. Az orvosképzésbe való belépés előfeltételét ezért meg kell határozni, olyan feltételekkel, amelyek egyértelmű pedagógiai és időrendi viszonyokat alakítanak ki orvosegyetemek és más nevelőintézetek között: ide tartoznak a standardizált tesztek is.” Ezért hozták létre a felvételi vizsgakérdések rendszerét.

A *Medical College Admission Test* (MCAT) első változatát 1928-ban Moss orvostudományi és munkatársai dolgozták ki. Ez az ún. „Moss-teszt” eldöntendő: helyes-helytelen, valamint kiválasztásos („multiple-choice”) kérdéseket tartalmazott és 8 „szubtesztből” állt. A részfeladatok a vizuális és tartalmi memóriát, a tudományos terminológia és a definíciók helyes használatait, az olvasottságot, az összehasonlítási és logikai készséget vizsgálták. A Moss-teszt megfelelt a 20-as és 30-as évek követelményeinek, hiányzott azonban belőle a pályázó intellektuális, társadalmi és esztétikai érdeklődésének, az alkotóképességnek, a manipulációs, és adatértékelési készségnek megítélése. Thorndike, az akkori idők prominens pszichometrikusa szerint ez a teszt pedáns, de túlspecializált vizsgálat volt, ami tulajdonképpen egyedül az emlékezőtehetségre helyezte a hangsúlyt, lényegében csak az első két egyetemi év teljesítményére lehetett belőle következtetni, a későbbi évek, vagy az egész orvosi pálya várható alakulására azonban nem. Mindenestre a 40-es évekre az orvosegyetemi lemorzsolódás 7%-ra csökkent.

1946-ban, a II. világháború utáni új viszonyoknak megfelelően az MCAT-et módosították. A korábbi Moss-teszt egyszerűsödött, az alkérdés-csoportokat 8-ról 4-re csökkentették. Ezek most már a szóbeli kifejezőkészséget, a kvantitatív tudást, a tudományos is-

mereteket vizsgálták. A legfontosabb különbség az volt, hogy bevezették a modern társadalmi ismeretek vizsgálatát. Az egyetemek olyan orvosokat akartak képezni, akik saját tudományukon kívül széles liberális, társadalmi, bölcsészeti ismeretekkel is rendelkeznek. A jelölttől megkívták, hogy jártas legyen a történelemben, közgazdaságtanban, közigazgatásban, szociológiában. A humanisztikus magatartás került előtérbe, a „jóságos orvos” típusának kialakítása.

1962-ben megint átalakították a felvételi vizsgát. A modern társadalmi ismeretek fejezetét kiszélesítették, ez a szekció új elnevezést kapott: „általános információk” néven, tartalmában pedig széles, liberális, intellektuális ismereteket kívánt a pályázóktól.

1977-ben immár a negyedik változást hozták létre az MCAT-ben. A felvételi vizsga tartalmában szélesebb tájékozottságot kívánt a tudományos elvek, az olvasottság és a mennyiségi tudás tekintetében, ugyanakkor elhagyták az általános bölcsészeti vonatkozású ismereteket. Az MCAT továbbra is 4 szubtesztből állt: tudományos ismeretanyag, tudományos problémák, olvasottságvizsga, kvantitatív tudás. A teszt értékelése is megváltozott: míg korábban 200-tól 800-ig lehetett a vizsgakérdéseket pontozni, most 1-től 15 pontig terjedt az osztályozás. Kizárólag kiválasztásos kérdéseket használtak. Az új teszt célja a kognitív jártasság és az orvosképzés valamennyi fázisában lényeges képességek vizsgálata volt. A vizsga kizárólag természettudományi kérdésekre korlátozódott. A társadalmi és humán ismeretekre vonatkozó tudás vizsgálata elmaradt, ez pedig a jól képzett orvosok általános műveltségéhez hozzátartozik.

1991-ben hozták létre a jelenleg is érvényben lévő MCAT-et. A vizsga 4 szekcióra oszlik. Ezek: szóbeli okfejtés, biológiai tudományok, fizikai tudományok, írásbeli dolgozat. A vizsgakérdések nem tartalmaznak bölcsészettudományokra vonatkozó kérdéseket, sem számadatokat, noha mennyiségi adatok tudása szükséges néhány biológiai és fizikai feladat megoldásához. Lényeges újdonság volt a dolgozatírás bevezetése. Mit tartalmaznak az egyes kérdéscsoportok?

A szóbeli okfejtés szekciójában humán, társadalmi, és természettudományokkal kapcsolatos rövid leírások vannak, amelyeket kiválasztásos kérdések követnek. A kérdéseknek az a célja, hogy értékeljék a szöveg-összehasonlítást, az adatok elemzését, az érvek felmérését, az adott fejezetre vonatkozó ismeretanyag alkalmazását, más összefüggésben.

A biológiai szekció problémamegoldó kiválasztásos kérdéseket tartalmaz, valamint önálló kérdéseket, biológiai és biokémiai alapismeretek értékelésére.

A fizikai szekció a biológiai szekcióhoz hasonlóan. Feltételezi az alapismereteket, vizsgálja az adatok megértését és interpretálását, amiket táblázatokban, grafikonokon vagy diagrammokon tüntetnek fel.

Az írásbeli dolgozat témája olyan információra vonatkozik, ami a többi szekcióban nem található meg. Két, egyenként 30 perces esszé kell írni, amelyekben egy központi elképzelés jelenlétét, a szintetizáló elveket, a kohezív ötletek bemutatását, a logikai felépítést és az írás tisztaságát vizsgálják.

A felvételi bizottságok számára irányelveket dolgoztak ki. Ajánlják a súlyozott részosztályozást, a válaszok felépítésének vizsgálatát, a teszt osztályozása mellett egyéb adatok figyelembevételét. A középiskolai érdemjegyek és az MCAT eredménye külön-külön is jelezheti, együttes figyelembevételük pedig még inkább előrejelzi a várható egyetemi teljesítményt.

Természetesen az MCAT jelenlegi formáját is számos kritikai megjegyzés éri. Főleg azt kifogásolják, hogy ez a felvételi vizsga túlhangsúlyozza az akadémikus tudásismereteket, ugyanakkor nem veszi figyelembe az egyéni jellemvonásokat. A felvételi bizottságok szerint azonban kérdéses, hogy milyen személyes tulajdonságokat kellene figyelembe venni, és a személyes beszélgetések alapján kialakított vélemény meglehetősen szubjektív, korántsem megbízható. A karakterológiai tulajdonságok – így a szenvedély, a helyzetmegoldó, és döntéshozó képesség, az interprofesszionális viszonyok figyelembevétele, a reális önértékelés, az interperszonális kapcsolatok iránti érzékenység, a kitartás – fizikai és motivált tényezők, amelyek az adott helyhez és klinikai szituációhoz kötöttek. Beépítésük a felvételi vizsgába nehéz, de folyamatban van.

Mindenesetre az MCAT mint szűrővizsga hasznosnak bizonyult. A lemorzsolódás napjainkban minimális. Az amerikai orvosegyetemeken napjainkban csaknem mindegyik hallgató megszerzi az orvosi diplomát, elindul az orvosi pályán.

Sándor Tamás dr.

Osteoporosis

Denzitometria klinikai alkalmazása. Bates, D. W., Black, D. M. és Cummings, S. R. (Division of General

Medicine and Primary Care, Brigham and Women's Hospital, 75 Francis St., Boston, MA 02115, USA): JAMA, 2002, 288, 1898-1900.

A csonttrikulás komplex betegség. Tünetmentes a törés megjelenéséig, meddig is sokan figyelmen kívül hagyják. A betegség szűrésére vonatkozóan meglehetősen összetett, időnként ellentmondó ajánlások ismertek.

Az egyes denzitometriás eredmények értékelése és értelmezése a terápiás gyakorlat szempontjából nem egységes. Bizonyos szerek csak egyes csontok törését csökkentik, sok esetben az alkalmazott terápia egyéb szervrendszereket is érint. Ezek alapján, néhány példán keresztül mutatják be, hogy kit érdemes vizsgálni, kinél érdemes denzitometriát végezni.

Első eset. 68 éves 50 kg súlyú nő esetén az Amerikai Osteoporosis Társaság javasolja a szűrővizsgálatot. Ezen korcsoport ellátása számára algoritmust közöltek, mely alapján a populáció csaknem 80%-a szűrővizsgálatra szorul. Általánosságban elmondható, hogy 65 évnél fiatalabb asszonyok esetén is javasolt a denzitometria, ha valamilyen rizikótényező van jelen, pl. ha az anamnézisben bármilyen felnőttkori csonttörés szerepel, vagy akinek 3 hónapnál hosszabb kezelés történt vagy történik mellékvesekéreg-szteroiddal, akiknek testsúlya 56 kg alatt van, dohányoznak, hosszan tartó krónikus betegségben szenvednek, függetlenül attól, hogy férfiak vagy nők.

Második eset. 49 éves, egészségtelen életet élő rendszertelenül menstruáló nő, kezdeményezi denzitometriás vizsgálatát. Azon pácienseknél, akiknél a csonttrikulás kockázata fennáll, gyakran találkozunk ilyen igényekkel. A vizsgálatnak csak akkor van értelme, ha annak eredménye a beteg életmódjában, életstílusában, életvitelében változást hozhat. Felesleges – egyébként – egészséges osteopeniás személyben betegségutdatot kiváltani. Ugyanakkor, a már csonttrikulásban szenvedő páciensek figyelme felhívható arra, hogy hatékony kezelési módok állnak rendelkezésre.

Milyen vizsgálat szükséges? *Harmadik eset.* 77 éves, gyaníthatóan csonttrikulás betegnél milyen vizsgálatot végezzünk? Általánosságban a csípő denzitometriás vizsgálata a legjobb prediktív értéket adó teszt. Olyan esetekben, ha alkar-, ujj- vagy sarokdenzitometria osteoporosisra utal a diagnózis megerősítése céljára a terápia megkezdése előtt csípőtáji denzitometriával. Az egyéb helyeken mért értékek referenciaszintnek te-

kinthetők, törési prediktív értékük alacsonyabb.

Negyedik eset. 55 éves fehér asszonynál – 1,8 T-score-t mértek egy reklámkampányhoz csatlakozó ultrahangos denzitometriás vizsgálatnál. Ez esetben terápiás konzekvenciái a vizsgálatnak feltehetően nem lesznek, de ha a beteg figyelmét az egészséges életmódra felhívja, az mindenképpen előnyös. Az ultrahang általában „alámér” a denzitometriának, és csak elsődleges tájékozódó jellegű vizsgálatnak fogadható el.

Kezelést követő vizsgálat? *Ötödik eset.* 66 éves nő ismert osteoporosis miatti kezelés mellett egy év után elvégzett vizsgálat 3%-os denzitációs csökkenést mutatott. A követő vizsgálat általában megerősíti az orvost és betegét a terápia hatékonyságáról, helyénvalóságáról. Sokan hisznek abban is, hogy a kezelés objektív követése a compliance vonatkozásában előnyös. Jelen esetben, mikor a kezelés ellenére csökken a csontdenzitás, felmerülhet, hogy terápiareszisztens esetről van szó.

Az is lehetséges, hogy igen súlyos osteoporosis gyors progressziójával állunk szemben, melyet az adekvát terápia lassított, ugyanakkor az eredmény utalhat arra, hogy a beteg nem az utasításoknak megfelelően alkalmazta a kezelést. Ezek azonban csak akkor jöhetnek szóba, ha a két vizsgálat azonos gépen történt, és kizárható a vizsgálat varianciájából adódó hibák, melyek sokszor az 5%-ot is elérlik.

Hatodik eset. 58 éves, 52 kg testsúlyú nő, akinek T-scoreja – 0,8, érdeklődik, mikor kell következő vizsgálatra jelentkeznie. A konkrét esetben feltehető, hogy súlyos osteoporosis 5 éven belül nem alakul ki, ezért a betegnek az újabb vizsgálatot 5 év múlva javasolják.

Hogy használjuk a denzitometriát? Sajnálatos, de meg kell állapítani, hogy a legtöbb csípőtáji törés után sem történik denzitometriás vizsgálat. Egyes felmérések szerint az amerikai családorvosok 72%-a sohasem küldi betegeit denzitometriára. Az okok között a költség, tájékoztatlanység, klinikai értékek értelmezési problémái, terápiás tájékoztatlanység szerepelnek. Ha a leletek nemcsak számszerű eredményt, de egyben klinikai értékelést is tartalmaznak, nagymértékben javulhat a kezelőorvos hozzáállása is. Sajnálatos, hogy a felismert csigolyafracturák, illetve tartós kortikoszteroidkezelésben részesülő páciensek kicsiny hányadánál történik denzitometriás vizsgálat.

Hogyan növelhető a szűrési arány? Csoportpraxisban többnyire megjelenik a szűrővizsgálat iránti igény,

ugyanakkor a félelem is az ebből adódó felelősségtől. Fontos lenne, hogy elsősorban ortopédsebészek, belgyógyászok, nőgyógyászok kezdeményezzék és javasolják az általuk magas kockázati tényezővel rendelkezőknek ítélt denzitometriás vizsgálatát. Az eredmények klinikai értelmezése a vizsgálatot végző denzitometriás centrum segítségével kell alapuljon. A különböző útmutatók pontosabb tájékoztatást kellene, hogy adjanak a vizsgálat értékéről, gyakoriságára, következményeire vonatkozóan.

Marton István dr.

A resuscitatio kérdései

A BLS (Basic Life Support) és ALS (Advanced Life Support) oktatása az Egyesült Királyság orvosi képzésében (kérdőív felmérés alapján). Phillips, P. S. and Nolan, J. P. (Faculty of Medicine, Southampton University, Southampton General Hospital, Southampton, SD16 6YD, Anglia): BMJ, 2001, 323, 22-23.

A frissen végzett orvosoktól elvárják, hogy akár már az első naptól fogva részt vegyenek az újraélesztésben. Az Általános Orvosi Tanács leszögezi, hogy már a felvételizőknek kellene oktatni a BLS-t, az ALS gyakorlatát pedig az első tanévben hallgatnák a diákok. Az orvosi egyetemeken számára azonban semmiféle kötelezettség nem létezik, hogy felállítsák a resuscitatio oktatás standardjait. Az Orvosok Királyi Kollégiuma úgy foglal állást, hogy az ABL-t a felkészítő év során kell oktatni, az elsőéveseknek pedig már alkalmazni kell tudniuk a magasabb fokú újraélesztésről tanultakat. A jelen vizsgálat szerint a kérdéseket megválaszoló 16 orvosegyetem közül mindössze 4 felel meg a királyi kollégiumi ajánlásoknak.

A felmérés során internetes fórum révén kérdezték meg minden Egyesült Királyság-béli orvosegyetem hallgatóit. További információval szolgáltak a dékánok. Alapszintű életmentésként definiálták a fento-

mon végzett cardiopulmonalis újraélesztés gyakorlását. Nem hivatalos magasabb szintű újraélesztés oktatóként hívták, amikor kötelezően gyakorolták a légútbiztosítást, lélegeztetést, mellkaskompressziót, alapszinten a defibrillátor használatát és bevezetőt kaptak a szívritmuszavarokról és a gyógyszerek használatáról. Ezek a nem hivatalos tanfolyamok fél-, egynaposak voltak. A hivatalos Resuscitatio Tanács ALS-tanfolyama szervezett oktatás, mely 2 vagy 3 napig tart, és a végén „megfelel”, ill. „nem felelt meg” minősítést kapnak a résztvevők.

A megkérdezett 27 iskola közül 23 válaszolt. Az eredményeket megküldték mind a 27 iskola dékánjának. 10 iskola válaszolt, köztük egy olyan is, aki a kérdőívre nem reagált. Másik 3 iskola nem válaszolt sem az eredetileg kiküldött felmérőlapra, sem a két hónappal később küldött emlékeztetőre, sem a dékánhoz írt levélre. A válaszok feldolgozása során a következő eredményre jutottak:

Az eredmények tanúsága szerint valamilyen kötelező ALS-oktatás folyik az orvosi egyetemeken. Mégis az egyetemeken 8%-án nincs semmiféle kötelező oktatás. A képzés a többi iskolában is eléggé változatos. Ez azt mutatja, hogy még bőven van javítanivaló ezen a téren.

Az orvosoktól elvárják, hogy az újraélesztési készséget a tanulmányok során sajátítsák el, ahol meglehetősen kevés lehetőség nyílik erre, valamint arra, hogy nem kielégítő technikájukon javítsanak. Ha a hallgatók egyszer kórházi orvosok lesznek, már kevés alkalmuk van a szervezett gyakorlásra. Azok, akik rendszeresen részt vesznek ALS-tanfolyamokon, saját idejükből és saját költségükön teszik ezt. A legtöbb kórházi gyakorló részére a munkahely csak félnapos, nem szabványos ALS-tanfolyamot szervez.

Ezért, és mert sok fiatal orvos nem alkalmas effektív cardiopulmonalis resuscitatio végrehajtására, standardizálni kellene az ALS oktatását és minden orvosi egyetemen kötelezően tanítani kellene.

Az alapvető kérdés az, hogy milyen előkészítő tanfolyam „teszi képessé resuscitatio elvégzésére” a hallgatókat

– ahogyan az Orvosok Királyi Kollégiuma fogalmaz. A megkérdezettek közül 3 iskola oktatja az újraélesztést 2 vagy 3 napos tanfolyam keretén belül, de semmi biztosíték nincs arra, hogy ez célravezetőbb, mint a rövidebb tanfolyamok. További munkát igényel még tehát az orvostanhallgatók újraélesztés tanfolyamának megtervezése.

Király Ágnes dr.

Szív- és keringési betegségek

A fizikai aktivitás kedvező hatása a hypertonia és 2. típusú diabetes cardiovascularis szövődményeire. Egy kézenfekvő lehetőség a cardiovascularis rendszer állapotának javítására. Stewart, K. J. (Johns Hopkins Heart Health, Johns Hopkins Bayview Medical Center 4940 Eastern Ave, Baltimore, MD 21224, USA): JAMA, 2002, 288, 1622-1631.

A szerző tanulmányában a 2. típusú diabetes mellitus és a hypertonia káros cardiovascularis szövődményeit tekinti át. A fizikai aktivitás ezen szövődményekre gyakorolt kedvező hatását mutatja be a rendelkezésre álló irodalmi adatok alapján.

Bár a vezető egészségügyi szervezetek a fizikai tréninget számon tartják, mint a 2. típusú diabetes terápiájának részét, a legtöbb tanulmány a vércukorkontrollra helyezi a hangsúlyt. Ismert, hogy a testmozgás csökkenti a vérnyomást, de kevésbé ismert a fizikai tréning hatásába a cardiovascularis rendszer egyes részeire és funkcióira azon betegek körében, akik 2. típusú diabetesben és hypertoniában szenvednek.

A szerző tanulmányában a MEDLINE adatbázisából azon angol nyelvű, 1985 januárja és 2002 júniusa között megjelent – összesen 235 – cikket tekintette át, amely fizikai terheléssel, a 2. típusú diabeteszsel és a hypertoniával foglalkoztak.

Az USA-ban az 1997-es évre számolva 98 milliárd dollárra becsülték a 2. típusú diabetes mellitus okozta egészségügyi költségeket, és ez várhatóan egyre nőni fog, tekintve, hogy a diabetes prevalenciája az 1990-es 4,9%-ról 7,3%-ra nőtt 2000-re, ami 49%-os növekedést jelent. A legtöbb diabeteses beteg a macrovascularis szövődmények következtében hal meg (coronariabetegség, stroke). A cardiovascularis betegség kockázatát a 2. típusú diabetes 2–4-szeresére növeli.

Az oktatás típusa	Iskolák száma	%
Kötelező BLS	24	100
Kötelező, nem hivatalos ALS	19	79
Kötelező 2–3 napos ALS	3	13
Valamilyen ALS	22	92
Gyors ismertetés*	10	48

* Csak 21 iskola válaszolt erre a kérdésre

Mindkét fent említett betegség a cardiovascularis rendszer centrális és perifériás struktúráit egyaránt károsítja. Növekszik a bal kamra tömege, fala merevebbé válik, romlik a bal kamrai töltőfunkció, károsodik az endothel és nő az artériák falának merevsége. Például a Strong Heart vizsgálatban a bal kamra tömeg 6–14%-kal nőtt, a bal kamra funkció 5%-kal csökkent, az artériafal merevsége 12%-kal volt nagyobb azokban a betegekben, akiknek diabetesük volt, összevetve azokkal, akiknél a cukoranyagcsere zavara nem állt fenn.

A glikozilált hemoglobin szempontjából elemzett 14 vizsgálat metaanalízise azt mutatta, hogy a testmozgás 0,66%-kal csökkenti a HbA_{1c}-szintet. A tréning vérnyomás csökkentő hatása szintén jól dokumentált: 54 randomizált vizsgálat metaanalízise azt igazolta, hogy a fizikai aktivitás a hipertóniásokban 4,9/3,7 Hgmm-es vérnyomáscsökkenést eredményezett. A vérnyomáscsökkentő hatás független volt a testsúlytól és a populáció egyéb jellemzőitől (pl. kaukázusi, spanyol népesség, feketék stb.). Egy másik elemzés (47 vizsgálat) a fizikai aktivitás hatására 6/5 Hgmm-es csökkenést talált a hipertóniás, 2/3 Hgmm-es csökkenést a normotóniás egyéneknél. A fentiek alapján elfogadható, hogy a testmozgás jótékony hatású hipertónia és diabetes esetén, bár ilyen kérdésfeltevésű prospektív, randomizált tanulmányt eddig nem végeztek és az is kérdéses, hogy a tréning kedvező hatása milyen mechanizmusokon keresztül érvényesül.

A diabeteses szív leggyakoribb működési rendellenessége a diastolés diszfunkció, melyet a csökkent táglékonyság, ill. a megnyúlt relaxáció jellemez. Így a bal kamrai diastolés diszfunkció (LVDD) a diabeteses cardiomyopathia korai jele lehet. A hipertónia szintén bal kamrai telődési zavart okoz. Egy kis betegszámú vizsgálat, mely a mitralis beáramlás pszeudonormalizációját vizsgálta (ez a paraméter a bal kamrai diastolés diszfunkció korai jelet) felveti, hogy diabetesesek körében az LVDD prevalenciája nagyobb lehet a korábban becsült 32%-nál. A diszfunkció hátterében pedig latens globális myocardiumischaemia, ill. metabolikus zavar egyaránt állhat. Megfigyelések szólnak amellett, hogy a rendszeres testmozgás fokozza a bal kamrai telődést, javítja a diastolés funkciót, nem ismert azonban ennek pontos mechanizmusa. A diastolés diszfunkció esetében is randomizált vizsgálatok elvégzése lenne szükséges a fenti megfigyelések megerősítéséhez.

Az endotheldiszfunkció mind a macro- mind a microvasculatúrát érinti. Nitrogén-oxid (NO) által mediált folyamat egyaránt szerepet játszik a hipertóniás és diabeteses betegek szövődményeinek kialakulásában. A terhelés növeli a véráramlást az aktív izmokban, ez stimulust jelent az endothel által mediált NO-felszabadulás számára, mely simaizom-relaxációt, vasodilatációt vált ki. Az endothel által mediált vasodilatáció szisztémás hatás következménye, nem tekinthető lokális válaszreakciónak.

A kor előrehaladtával és a hipertónia megjelenésével az artériák progresszív degenerációja figyelhető meg, ennek során az erek mediájában megnő a kollagén- és a kalciumtartalom. Ez a nagy artériák dilatációjához, az artéria falának hypertrophiájához vezet. Az ARCS vizsgálat adatai szerint a 2. típusú diabetes fennállása esetén a fenti folyamat felgyorsul. A tréning kedvező hatását bizonyító humán vizsgálatok hiányoznak ugyan, de állatkísérletes adatok szerint – a 16 hetes megfigyelés során – a tréning hatására az aorta compliance javulását figyelték meg.

Women's Health Study vizsgálatban az emelkedett C-reaktív protein és az interleukin-6-szint független prediktora volt a 2. típusú diabetes kialakulásának. A kutatók azt feltételezik, hogy az immunrendszer krónikus aktivációja a diabetes és a hipertónia közös, kedvezőtlen hatása lehet. Egy nagy betegszámú vizsgálatban (Cardiovascular Health Study n = 5888) a testmozgás – a megfigyelés 9 hónapja során – csökkentette a C-reaktív protein szintet, nemőtől, kortól, cardiovascularis vagy egyéb betegség (hypertónia, diabetes) fennállásától függetlenül. Ezen adatok arra utalnak, hogy a tréningnek antiinflammatoricus hatása is van.

Ismert, hogy az abdominalis elhízás és a diabetes, a hipertónia kialakulásának független prediktora. Egy nemrég befejeződött vizsgálat a centrális obesitas és a coronariaartériák kalciumlerakódása között talált összefüggést. Eszerint az abdominalis elhízás a hipertónia jelenlététől, az LDL-, a triglicerid-, az inzulinszinttől függetlenül prediktora a coronariaartériák kalciumlerakódásának. Egy másik vizsgálat hasonló összefüggést talált az endotheldiszfunkció és az elhízás között. Bár az adatok itt is hiányosak, úgy tűnik, hogy a mozgás és ebből következően a testtömeg csökkenése, a zsíreloszlás kedvező változása csökkenti a vérnyomást, javítják a glukózkontrollt. Nemzetközi konszenzus van a tekintetben, hogy a diabeteses, hipertóniás betegek keze-

lésének részét képezze a rendszeres testedzés. Az Amerikai Diabetes Társaság külön kézikönyvben foglalta össze a fizikai aktivitásra vonatkozó ajánlásait.

Összefoglalva, célszerű ha a fizikai tréning részét képezi a diabeteses, hipertóniás betegek kezelésének. Ugyanakkor a tréning jótékony hatásainak pontos mechanizmusai egyelőre nem tisztázottak. A bal kamrai diastolés funkció és az endothelfunkció javulása inkább alátámasztott, míg az artériafal merevségének csökkenése, a gyulladáscsökkentő, ill. a bal kamra tömegének csökkentésére kifejtett hatás további vizsgálatokat kíván.

Bárczy György dr.

Az izolált diastolés szívelégtelenség patofiziológiai jellemzése a systolés szívelégtelenséggel összehasonlítva. Kitzman, D. W., Little, W. C., Brubaker, P. és mtsai (Forest University School of Medicine, Medical Center Boulevard, Winston-Salem, NC 27157-1045, USA): JAMA, 2002, 288, 2144-2150.

A congestív szívelégtelenség az USA-ban fő oka a mortalitásnak, valamint vezető oka az idős betegek kórházi kezelésének. Számos mostanában végzett epidemiológiai tanulmány kimutatta, hogy a szívelégtelenségben szenvedő betegek több, mint 50%-a jó systolés bal kamra funkcióval rendelkezett. Ezt a szindrómát nevezték el diastolés szívelégtelenségnek (továbbiakban DHF).

A klinikai kritériumok (panaszok) nem specifikusak a szívelégtelenségre, mivel számos más időskorban gyakran előforduló állapot okozhat hasonló tüneteket. Tovább nehezítik a kérdést a korral járó fiziológiai cardiovascularis változások, valamint az egyszerű, definitív diastolés funkció teszt és a patofiziológiai ismeretek hiánya. Mindezek felvetik a kérdést, hogy a DHF valódi szívelégtelenség-e?

Annak eldöntésére, hogy a DHF valódi szívelégtelensége-e, ill. a kóreltani folyamatok vizsgálatára 3 betegcsoportot hoztak létre: 1. a szívelégtelenség tüneteit mutató idős betegek normál ejekciós frakcióval (továbbiakban EF), akik tüneteit más jól meghatározott kórállapot nem magyarázza, 2. egészséges kontroll csoport, valamint 3. klasszikus szívelégtelenségben szenvedő betegek (EF ≤ 35%). A részletes tesztet a klasszikus szívelégtelenség 4 kulcsfontosságú területére vonatkozták: bal kamra szerkezet és funkció, terhelhetőség, neurohormonális rendszer, életminőség.

A DHF definíciója a következő volt: szívelégtelenség tünetei normális EF-val, valamint egyértelmű coronaria-, billentyű-, infiltratív, pericardium- és pulmonológiai megbetegedés hiánya. A szívelégtelenség klinikai diagnózisa klinikai score-rendszerek segítségével történt (NHANES I, valamint *Rich és mtsai* kritériumrendszere). A vizsgálatokat a Wake Forest University Medical Centrum, Winston Salem végezte. 147 vizsgált egyén közül 59 szenvedett izolált DHF-ben, 60 betegnek volt SHF-je és 28 egészséges önkéntes alkotta a kontrollcsoportot.

A terheléses protokoll során kerékpár-ergometria történt, folyamatos vérnyomás-monitorozással és szív-ultrahangvizsgálattal, valamint a kilégtetett levegő és a vénás laktátszint analízisével. A terheléses teszt előtt, legalább 15 perc teljes nyugalom után végzett vérvételekből a plazma C-terminális atrialis natriureticus peptid (ANP), brain natriuretic peptid (BNP), valamint catecholamin meghatározás történt. Az életminőséget a Medical Outcomes Study Short-Form Survey (SF-36), valamint a Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (ML-FHQ) segítségével mérték fel.

A vizsgált csoportok átlagos életkora azonos volt, a DHF csoportban a nők magasabb aránya megegyezett más populációsintű vizsgálatok adataival. A NYHA-stádiumok megoszlása hasonló volt a csoportokban, de a DHF csoportban szignifikánsan nagyobb volt a hipertonia előfordulása, valamint a systolés, diastolés és pul-

zusnyomások magasabbak voltak a kontroll és SHF csoporthoz képest. A bal kamrai tömeg/térfogat arány szignifikánsan nagyobb volt a DHF csoportban. A maximális terhelhetőség kifejezetten csökkent mind a két betegcsoportban, de az SHF csoportban a csökkenés nagyobb mértékű volt. A szubmaximális terhelés eredményei, az anaerob küszöb és a csúcs laktátszint – melyek viszonylag függetlenek a terheléstől – szintén elmaradtak mind a két betegcsoportban a kontrollhoz képest. A DHF és SHF csoport közötti különbség nem bizonyult szignifikánsnak. A maximális terhelés csúcsán mért pulzusnyomás szignifikánsan emelkedett volt a DHF csoportban a másik két csoporthoz képest. Valamennyi vizsgált neurohormon – norepinephrin, C-terminális ANF és BNP – szintje szignifikánsan magasabb volt, mind a DHF és SHF csoportban az egészséges kontrollokhoz képest.

A vizsgálatban tapasztaltak szerint a bal kamra funkció lényeges különbsége ellenére az idős betegekben feltételezett DHF esetén a klasszikus szívelégtelenségben szenvedő betegekhez hasonló patofiziológiai változások igazolhatóak: csökkent terhelhetőség, neurohormonális aktiváció, csökkent életminőség. Ezen adatok azt a hipotézist támasztják alá, mely szerint az izolált DHF valódi szívelégtelenséget takar. Míg számos vizsgálat történt a SHF specifikus terápiájának meghatározására, ilyen tanulmányok hiányoznak a DHF esetében. A patofiziológiai

változások területén észlelt hasonlóságok arra engednek következtetni, hogy az SHF terápiáját sikeresen alkalmazhatjuk a DHF kezelésében is.

A vizsgálatba bevont DHF-s betegek demográfiai és egyéb adatai hasonlóak más, populációsintű vizsgálatba bevont betegek adataival, így a vizsgálat eredményei általános érvényűek lehetnek. Az SHF patogenezisének megismerésében és a terápiában is jelentős szerepet játszott a „neurohormonális elmélet”. Ebben a vizsgálatban a két legszélesebb körben vizsgált hormon a norepinephrin a BNP szintje emelkedett volt mind a DHF, mind az SHF csoportban. A norepinephrinszint emelkedése hasonló volt a két csoportban, ezzel ellentétben a BNP-szint szignifikánsan nagyobb volt az SHF csoportban. Ezek az adatok azt igazolják, hogy a SHF kialakulásában kulcsszerepet játszó neurohormonális aktiváció jelen van az izolált DHF-ben is. Az életminőséget tekintve azt mondhatjuk, hogy az SF-36 score-rendszer eredménye hasonló volt, míg a fizikai állapotot és a tüneteket tükröző MLFHQ kevésbé súlyos károsodást mutatott a DHF csoportban.

A vizsgálat eredményei azt sugallják, hogy az SHF kezelésében sikeresen alkalmazott terápiát alkalmazhatjuk a széles körben elterjedt DHF kezelésében is. A jövőben további randomizált klinikai vizsgálatok szükségesek a betegek optimális kezelésének megismeréséhez.

Homoródi Nóra dr. és Édes István dr.

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 hűsően és azok nagy felfedezéseinek keresztül mutassam be az érdeklődő olvasónak.”

Formátum: 142 × 197 mm Terjedelem: 320 oldal Bolti ár: 1690 Ft





**Az ez évi Sanofi-Synthelabo
egészségügyi díj eredményhirdetése:**

Szakmai díjat kapott:

Dr. Andréka Péter, Gottsegen György Országos Kardiológiai Intézet,
„Bucindolol Displays Intrinsic Sympathomimetic Activity in Human Myocardium”.

Dr. Ruzicska Éva, Semmelweis Egyetem, II. Belgyógyászati Klinika,
„The cardiac gene expression of atrial- and B-type natriuretic peptide is altered in streptozotocin-induced diabetes during angiotensin-induced pressure overload”.

Megosztott díjat kapott:

Hóh Henriette, Békés Megyei Képviselőtestület Pándy Kálmán Kórháza, Gyula, „A cardiovascularis betegségek megelőzése és kezelése a gyógytornász szemszögéből”.

Szegedi Jácint Enikő, Békés Megyei Képviselőtestület Pándy Kálmán Kórháza, Gyula, „Szekunder prevenció a betegágnál”.

Életmű-díjat kapott:

Prof. dr. Farsang Csaba és prof. dr. Nagy Zoltán
Kiemelkedő egészségügyi szervező-, tudományos munkájáért és humánus gyógyító tevékenységéért.

Szívből gratulálunk a díjazottaknak!

sanofi-synthelabo

Pályázati felhívás a 2004. évi Sanofi-Synthelabo egészségügyi díjra

A Szakmai díj

(45 évnél fiatalabb szerzők munkáit várjuk)

1. Tudományos dolgozatokat (de nem Ph.D. értekezéseket), ami egy évnél nem régebben megjelent, vagy megjelenés alatt álló – döntően hazai munkán alapuló – publikációkból áll, illetve erre a célra külön készült dolgozatokat várunk az alábbi témakörökben:

- **atherothrombosis**
- **hypertonia**

2. Az egészségügy legszélesebb területén végzett gyógyító-, szűrő-, diagnosztikus-, epidemiológiai-, stb. vizsgálat, kezdeményező tevékenység és eredményeinek leírása

- **a cardiovascularis betegségek területén**

(orvosoknak és egészségügyi dolgozóknak)

A Díjról független bírálóbizottság dönt, amelynek összege:
nettó 500 000 – 500 000 Ft.

Az Életmű-díj

Összege: nettó 1 000 000 Ft.

A Sanofi-Synthelabo Rt. vezetősége dönt az életmű-díjról, amelyet egy egészségügyben dolgozó közösség javaslata alapján olyan személy nyerhet el, akinek iskolateremtő szerepe, konkrét terület átalakulását eredményező széles körű szervező és tudományos aktivitása, országos elismertsége kiemelkedő volt.

Az elbíráláskor a korábbi évek pályázatait is figyelembe vesszük.

Kérjük a pályázatokat **2003. december 15-ig** - szakmai önéletrajz kíséretében -, két példányban elküldeni.

A pályázat eredményét **2004 első félévében** ugyanazon lapokban jelentetjük meg, mint ahol a pályázati kiírás megjelent.

Cím:

Sanofi-Synthelabo Rt.
Kommunikáció
1045 Budapest,
Tó u. 1-5.

Telefon/fax:

(1) 369-22-16

Orvoslás és történelem

T. Szerkesztőség! Az Orvosi Hetilap 46. sz.-ában lehozott „Orvoslás és történelem” c. cikkhez szólok hozzá. Sok évtizedes tapasztalataim, ill. ismereteim nyomán úgy vélem, nézetem megfogalmazása nem felesleges.

1. A cikk mostani megjelenésének aktualitását nem érzékelem. Egyébként a német orvosok náciizmus idején mutatott magatartásáról rengeteg objektív, megfelelő írás jelent meg.

2. Ugyanígy az 1920-as numerus clausus az elmúlt évtizedekben sokszor került bírálattá tárgyaként különböző írásokba. Ezek az akkori társadalmi-gazdasági viszonyok ismeretében készültek.

3. Az 1945 utáni számonkérés módja, célja a cikkíró számára – úgy tűnik – nem eléggé ismeretes. Minden egyetemen, intézetben stb. „igazoló bizottság”-ok működtek az akkor alakuló, demokratikus elveknek megfelelően. Munkájukat 60 év után sommásan „elítélni” (2602. old. alsó bekezd.) illuzórikus.

4. Az meg anakronizmus, hogy a mai Orvosi Kamarán kéri számon az 1945 előtti hasonló elnevezésű szervezet tevékenységét!

5. Zsidó évfolyamtársainkat méltányossággal és tisztelettel vettük körül. Ők nem panaszkodtak, élményeik borzasztó hatásairól nem beszéltek, így mi se kérdeztük őket... Úgy ismerem az ezt követő évtizedeket, hogy a zsidó kollégák igen megbecsült tisztségeket töltöttek be – elhallgatásról szó sincs!

6. Viszont ha az író a „gyógyítás”, ill. „hatalmi politika” ügyét kívánná tisztázni (2603. old. harmadik bek.), akkor Sántha Kálmán prof.-tól elkezdve szintén lényeges témát kellene történeti vizsgálódás nyomán „helyrehozni”.

Meláth Ferenc dr.

T. Szerkesztőség! Mindenekelőtt megkövetni szeretném mindazokat, akik az írásomból Meláth doktorhoz hasonlóan támadást véltek volna kiol-

vasni, ez ugyanis a legkevésbé sem állt szándékomban. Az legfeljebb a történelem tragikus alakulásának róható fel, ha az események bármily szenvtelen felemlgetése is óhatatlanul indulatokat gerjeszt.

Ami a téma megkérdőjelezett aktualitását illeti: ennek a megítélésében valóban szubjektív. Meglehet, tévedtem, amikor az idevonatkozó nemzetközi orvosi szakirodalom mennyiségét látva, és azt a hazai – a történelmi szerepvállalásunkhoz és a veszteségeinkhez képest – különösen szegényes „felhozattal” összehasonlítva, időszerűnek ítéltém a kérdéssel való foglalkozást. Ám, hogy ezzel a tévedéssel korántsem állok egyedül, nemcsak a legutóbbi évek több, kiemelkedő sikerű művészeti alkotása, vagy a svéd Akadémiai idei irodalmi Nobel-díj döntése tanúsítja. A Max Planck Társaság Tudománytörténeti Munkacsoportjának idevonatkozó tevékenységét az Orv. Hetil., 2001, 51. számában ismertettem. Legfrissebb adalékként pedig idéznék a Berliner Zeitung 2002. nov. 2-i híradásából:

„A berlini Kasszaorvosok Egyesülete a holokauszt után 57 évvel elismerte a felelősségét a náci időkben elkövetett visszaélésekben. Ez az első, és mindeddig egyetlen eset, hogy egy németországi szakmai szervezet, követe a Németországi Zsidó Orvosok Szervezetének felhívását, felvállalja, hogy foglalkozik múltjának sötét fejezetével. El kell ismerjük, hogy az egyesület tevékenyen hozzájárult a zsidó orvosok egzisztenciális ellehetlenítéséhez, majd az elpusztításukhoz – nyilatkozta az elnök. Az „árja” orvosok túlnyomó többsége a hitleri uralom első napjaitól kezdve aktív részese volt, buzgón tett eleget a nemzeti szocialista egészségpolitika elvárásainak. A berlini egyesület korabeli elődje oly radikálisan teljesítette túl a törvényi előírásokat, hogy a Birodalmi Munkaügyi Minisztériumnak kellett közbeavatkoznia a zsidó orvosok elleni foglalkoztatási korlátozások enyhítéséért. A történet tudományos igényű feldolgozása csak most veszi kezdetét. (...) A megkésett szembenézés oka, hogy a náci időszak egyesüle-

ti vezetői a háború után is megőrizték a pozíciókat. Még a nyolcvanas években is kemény ellenállással találták szemben magukat, akik a múlttal való nyílt leszámolásért szálltak síkra.”

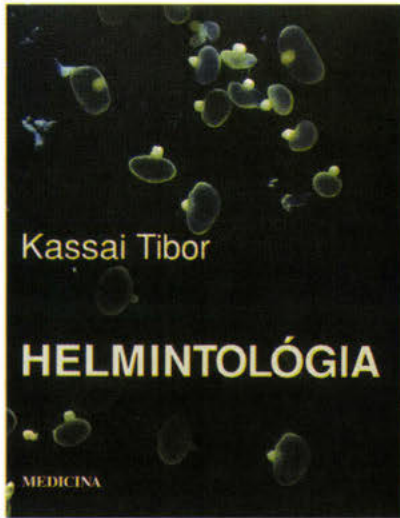
Dacára a könyvtárnnyira rúgó számtalan publikációnak, a korszak történettudományi feldolgozása sem tekinthető máig befejezettnek. Az viszont tagadhatatlan, hogy szinte teljesen hiányzik a hazai tudománytörténeti, orvostörténeti fejezet. A Meláth doktor szerint általam „sommásan elítélt” igazoló bizottságok tevékenysége sem a történeti, sem a morális értékelést nem helyettesítheti. Egyszerűen más, politikai feladatuk volt a maguk idejében. Ahogyan a történeti vagy morális megítélés szükségességének indokául nem szolgálhat az sem, hogy az események elszennvedői történetesen kifejezték-e rosszállásukat, „panaszkodtak-e”. (Hogy közben, vagy utólag nem tapasztalt ilyet, ez a hozzászólásából nem derül ki. Az én olvasmányaim és személyes élményeim ennek az ellenkezőjéről szólnak.) A „numerus clausus” miatt a pályáról kizsárolottakat nem kárpótolja, a törvényileg másodrendűvé degradált sok százezer magyar állampolgár, köztük jeles tudósok, orvostársaink sorsát nem semlegesíti, nem teszi meg nem történeti az, hogy – mint bírálóm felrója – a háború után mindebben nem volt többé részük, sőt „megbecsült tisztségeket tölthettek be”. (Miért is ne, ha érdemesek voltak rá?)

Az Orv. Hetil. múlt évi 36. számában a munkaszolgálatos orvos-század 1944-es pusztavám melletti lemészárlásáról szóló megemlékezés; a 168 óra c. hetilap 2002. dec. 12-i számában, az Auschwitzot náciellenes magatartásáért megjárt, keresztény dr. Mansfeld Géza professzort méltató sorok mutatják, hogy köztünk vannak még a túlélők is, akik szintén úgy érzik, hogy a történeti elégtételt illetően jócskán vannak még lerovandó adósságaik. Ezen mit sem változtat az, ha a törleszteni valók egy része – amint arra a hozzászólás is figyelmeztet – már a következő történelmi időszak öröksége.

Gábor Zsuzsa dr.

**Kassai Tibor: HELMINTOLÓGIA
Az állatok és az ember
féregélősködők okozta bántalmai**

*Medicina Könyvkiadó Rt., 2003.
369 oldal, táblázatokkal, diagramokkal;
összefoglaló táblákkal, fekete-fehér és
színes ábrákkal*



A közelmúltban napvilágot látott könyv korábban angol (1999), majd spanyol (2002) nyelven jelent meg. A magyar kiadás a szerző angol nyelvű munkájának (Veterinary Helminthology, Butterworth-Heinemann, Oxford, 1999) magyarra fordított, bővített és átdolgozott változata.

Kassai Tibor professzor az állatorvosi parazitológia hazai és nemzetközi szaktekintélye, itthon és külföldön szerzett fél évszázados oktatói-kutatói tapasztalata alapján kitűnően foglalja össze az állatorvosi és orvosi helmintológia ismeretanyagát. Ebben a témakörben hasonló átfogó munka magyar nyelven nem áll rendelkezésünkre.

A szigorúan vett féregtan mellett, a szerző könyve alcímének megfelelően, tárgyalja az állatok és az ember féregélősködők okozta bántalmait is. Az átdolgozás során a magyar nyelvű változatot kiegészítette azokkal az adatokkal, amelyek szükségesek a nálunk és a közép-európai országokban előforduló férgek elleni védekezés korszerű gyakorlatához, de továbbra is felöleli a könyv a távoli régiókban honos helminthosisokat is. Így kielégíti az uniós csatlakozásunkkal várhatóan bővülő igényeket mind az orvosi és állatorvosi alapképzés, mind a posztgraduális képzés területén.

Joggal illeti a szerző a könyv szerkesztési módját az „olvasóbarát” jelzővel, szerkezete nagy didaktikai tapasztalatot tükröz, áttekintést, megértést és tanulást segítő megoldásokat alkalmaz. Hat részre tagozódik a könyv.

A bevezető fejezet a féregfertőzések szakirodalmában található szak kifejezések szótárát, a férgek osztályozását és az alkalmazott rövidítéseket tartalmazza.

A II. rész a kórokozók rendszertana szerinti sorrendben írja le a férgek okozta bántalmakat és ismerteti a kórokozó féregfajokat, életciklusukat, a bántalmak járványtanát, klinikumát, diagnosztikáját, a gyógyítás, a megelőzés módszereit és az egyre nagyobb jelentőségű immunológiai vonatkozásokat. Ebben a fejezetben a célzott tájékozódást teszi lehetővé a humán vonatkozású részek zöld tónussal való kiemelése.

A III. rész a féregfertőzések gyógyítását és megelőzését tárgyalja, foglalkozik az antihelminticus kezelésekkel kapcsolatos problémákkal, a szerek hatékonyságának vizsgálatával és a nem kemoterápiás védekezési módszerekkel.

A IV. rész a féregfertőzések megállapítására szolgáló laboratóriumi eljárások széles skáláját ismerteti, köztük a humán diagnosztikai hálózatban használt módszereket is, a kivitelezéshez szükséges receptszerűen pontos leírásokban, és összefoglalja a legújabb molekulárbiológiai módszereket.

Az V. rész jól áttekinthető, a féregpeték rajzait is bemutató, összefoglaló táblákat tartalmaz a peték és lárvák kimutatására szolgáló módszerekről a különböző állatfajok élősködőinek és az ember élősködőinek megfelelő bontásban.

A VI. részben a szakirodalomban új, ötletes és jó szolgálatot jelentő független zárja könyvét a szerző, összevethetően párhuzamosan szedésben közli a fontosabb féregfajok hétnyelvű szótárát, a taxonnevek mellett azok magyar, angol, német, francia olasz és spanyol köznyelvi megnevezését. A forrásmunkák és az ajánlott szakirodalom jegyzékét követően a szokásosnál gazdagabb tárgymutató található, ami megkönnyíti az eligazodást, a humán vonatkozások kiemelését.

Elismerést érdemel a Kiadó igényes munkájának köszönhetően a könyv tartalomhoz méltó formája.

Összefoglalóan megállapítható, hogy a könyv szép magyar nyelven, jól áttekinthető szerkezetben, megértést segítő szótárakkal, táblázatokkal, kiváló minőségű színes ábrákkal, tömören foglalja össze a házi, a vadon élő és a társállatokban, továbbá az emberben élősködő férgekre vonatkozó alapvető ismereteket. Az állatok féregfertőzöttsége az állategészségügy mellett a humán egészségügy területén is egyre több gondot jelent. Ezért egyaránt ajánlható a munka humán és állatorvosoknak, klinikai laboratóriumi szakembereknek, kutatóknak és oktatóknak, a környezet- és népességügyben dolgozóknak, akik kézikönyvként forgathatják, és jól szolgálhatja az alapoktatást és a posztgraduális képzést is az orvosi, állatorvosi- és biológusképzés során.

A könyv alkalmas lehet arra is, hogy jól érthető, élvezetes olvasmányt jelentsen azoknak, akik egy számkra új, de érdeklődésüket felkeltő területen kívánnak belőle tájékozódni.

Szeri Ilona dr.

„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

Meghívó

A Fővárosi Önkormányzat Uzsoki utcai Kórház (1145 Budapest Uzsoki u. 29.) Központi Laboratóriuma **2003. június 11-én (szerda) 14 órakor** tudományos ülést tart a kórház új (C) épület földszinti előadótermében.

Elnök: *Dr. Szalay László*

Program:

1. *Dr. Papp Erika*: A Központi Laboratórium munkájáról 1993–2002.
2. *Dr. Palócz Krisztina, Dr. Pogány Éva, Dr. Iván Mária*: Mire jó a mennyiségi CRP meghatározása?
3. *Dr. Tomai Erzsébet, Dr. Palócz Krisztina*: A retikulocita analízis új lehetőségei
4. *Dr. Iván Mária, Dr. Kovács Mária, Dr. Palócz Krisztina*: Magas homocystein-szint, mint rizikófaktor
5. *Dr. Kovács Mária, Dr. Tomai Erzsébet, Dr. Palócz Krisztina*: Nosocomialis

fertőzések megelőzése és terjedésének megakadályozására irányuló törekvések

A Fővárosi Szent János Kórház Tudományos Bizottsága tudományos előadást rendez **2003. június 19-én (csütörtökön) 14 órakor** a Kórház Auditoriumában.

A tudományos konferencia témája: *Újabb eredmények a cerebrovasculáris betegségekből*

Üléselnök: *Prof. Dr. Lipsey Attila*

Program:

- Fiatalkori cerebrovasculáris kórképek
Dr. Folyovich András
Dr. Vastag Ildikó
Transcranialis Doppler-vizsgálatok cerebrovasculáris betegségekből
Dr. Vastag Ildikó
Dr. Folyovich András

Meghívó

a **Magyar Sebkezelő Társaság VI. Kongresszusára**

Ideje: **2003. október 9–10.**

Helye: Grand Hotel Hungária, Budapest

Szervezőbizottság: *Balaton Ernőné, Hanga Péter, Jóbai Zsolt, Dr. Hunyadi János, Dr. Mészáros Gábor, Dr. Molnár László, Rising Károlyné, Salczerné Hok Mária, Dr. Sugár István*

Fő témák:

1. A lézer szerepe és jelentősége a gyógyításban
2. Sebkezelés a legkorszerűbb bőrgyógyászati szemlélettel
3. A lymphologia helye és szerepe a medicinában
4. Háziorvosok szerepe a sebkezelésben
5. Egyebek

Részletes információ a

<http://www.tar.hu/mskt> oldalról letehető, illetve az É+L Kongresszus és Kiállítás-szervező Kft.-től (1081 Budapest, Kiss József u. 4., 1364 Budapest 4., Pf. 354., Tel./Fax: 313-2027, e-mail: epulsi@mail.datanet.hu Internet: Egészségügy + Üzlet tematikus portál – <http://www.euuzlet.hu>) kérhető.

Naphegy utcában orvosi rendelőknek, lakásnak egyszerre használható kétszintes 120 nm-es öröklakás kiadó. Tel: 375-2077, (06-20) 511-002

Az Orvosi Hetilap 2003, 144, 888. oldalán megjelent OH-QUIZ-re (CXXXIV. sorozat) helyes megfejtés nem érkezett.

PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK

Nagykanizsa Megyei Jogú Város Kórháza (8800 Nagykanizsa, Szeke-res József út 2–8.) főigazgatója pályázatot hirdet az intézmény *Központi Laboratóriumának osztályvezetői* állására. Pályázati feltétel: Magyarországon szerzett orvosi diploma és szakorvosi képesítés, többéves szakmai gyakorlat, magyar állampolgárság. Előnyt jelent vezetői gyakorlat és idegen nyelv ismerete. Pályázathoz csatolandó: részletes szakmai önéletrajz, orvosi diploma, szakorvosi bizonyítvány másolata, MOK tagság igazolása, OONY-ba vételről igazolvány másolata, működési nyilvántartásba vételről szóló igazolás és három hónapnál nem régebbi erkölcsi bizonyítvány. Kiemelt bérezés + vezetői pótlék.

Pályázatot Nagykanizsa Megyei Jogú Város Kórháza, *Dr. Szabó Csaba* főigazgatónak címezve az Egészségügyi Közlönyben való megjelenést követő 30 napon belül lehet benyújtani.

A pályázat elbírálásának határideje: a benyújtási határidő lejártát követő két héten belül.

Az állás betöltésének időpontja: az elbírálást követően azonnal.

Nagykanizsa Megyei Jogú Város Kórháza (8800 Nagykanizsa, Szeke-res József út 2–8.) főigazgatója pályázatot hirdet *Onkológia gondozó vezető orvosi* állásra. Az állásra *onkológus szakorvos* kolléga pályázatát várjuk. Pályázati feltétel: általános orvosi

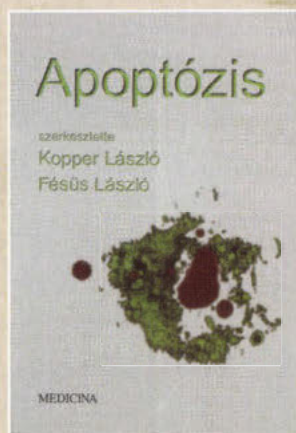
diploma, szakorvosi szakképesítés. Pályázathoz csatolandó: szakmai önéletrajz, orvosi diploma, szakorvosi képesítés másolata, MOK tagság igazolása, OONY-ba vételről igazolvány másolata, működési nyilvántartásba vételről igazolás és három hónapnál nem régebbi erkölcsi bizonyítvány. Bérezés Kjt. szerint + vezetői pótlék. Pályázatot Nagykanizsa Megyei Jogú Város Kórháza, *Dr. Szabó Csaba* főigazgatónak címezve az Egészségügyi Közlönyben való megjelenést követő 30 napon belül lehet benyújtani.

A pályázat elbírálásának határideje: a benyújtási határidő lejártát követő két héten belül.

Az állás betöltésének időpontja: az elbírálást követően azonnal.

MEDICINA KÖNYVKIADÓ

ajánlata



Apoptózis

Szerkesztette: Kopper László, Fésüs László

Az utóbbi évek biomedicinális kutatásainak egyik "sztárja" a programozott sejthalál: az apoptózis. Kiderült, hogy a sejttrendszer, 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 feleslegessé 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.

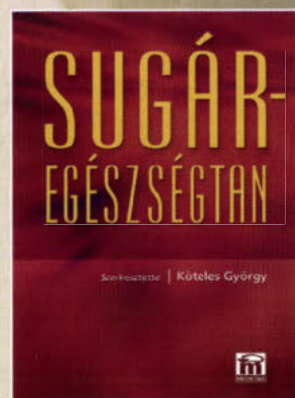
Formátum: 168 × 238 mm Terjedelem: 474 oldal Bolti ár: 4780 Ft

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



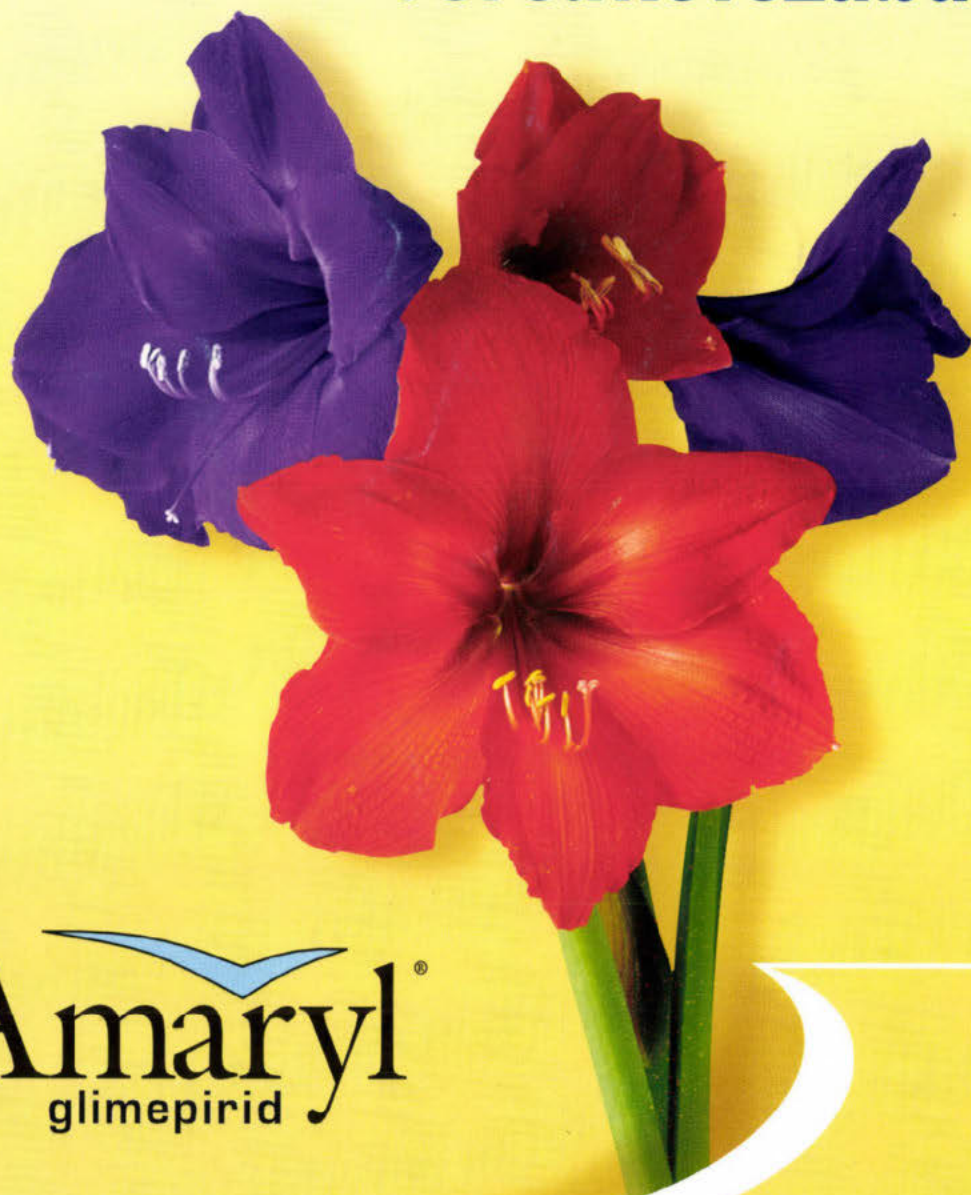
MEDICINA KÖNYVKIADÓ RT.

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

Fiziológiás inzulintakarékos vércukorszabályozás^{1,2}




Amaryl[®]
glimepirid

Irodalom: 1. Massi-Benedetti M., Herz M., Pfeiffer C. The effect of acute exercise on metabolic control in type II diabetic patients treated with glimepiride or glibenclamide. *Horm. Metab. Res.* 1996 Sep;28(9):451-5 2. Draeger KE, Wernicke-Panten K, Lomp HU, Schuler E, Roskamp R. Long term treatment of type 2 diabetic patients with the new oral antidiabetic agent glimepiride (Amaryl): a double blind comparison with glibenclamide. *Horm. Metab. Res.* 1996 Sep;28(9):419-25

További információért forduljon irodánkhoz: Aventis Pharma Kft.
1036 Budapest, Lajos u. 48-66. • Tel.: (1) 4545 400 • Fax: (1) 4545 401
E-mail: hungary@aventis.com • Web: www.aventis.hu

ORVOSI HETILAP

A l a p í t v a 1 8 5 7 - b e n

144. évfolyam, 24. szám

2003. június 15.

560 Ft

A csontok óriássejtes tumoráról 1171

EREDETI KÖZLEMÉNYEK

Krónikus C-hepatitiszes betegekből izolált hepatitis C-vírus 1b
protein kináz kötő régiójának szerkezeti analízise és
ennek összefüggése az interferon kezelés eredményességével 1179

A SZÜLÉSZET IDŐSZERŰ KÉRDÉSEI

Az első trimeszterbeli vetélések morfológiai háttere 1185

TERÁPIÁS KÉRDÉSEK

A pitvarfibrilláció gyógyszeres kezelése 1199

FOLYÓIRATREFERÁTUMOK 1209

HÍREK 1220



**A MARKUSOVSZKY LAJOS ALAPÍTVÁNY
TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA**

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 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 endosonográfia, a Doppler és a színes Doppler, valamint a 3D-vizsgálat alapjaival. Indokolt a

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

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

Czuriga István

Szívinfarctus utáni szekunder prevenció

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

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



MEDICINA KÖNYVKIADÓ RT.

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

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

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

ORVOSI HETILAP

144. évfolyam 24. szám – 2003. június 15.



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., Oszváth 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
Rác Károly dr. és Regöly-Mérei János dr.

Szerkesztők • Editors
Betcó 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.
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 24. szám – 2003. június 15.

A MARKUSOVSKY LAJOS ALAPÍTVÁNY
TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

HUNGARIAN MEDICAL JOURNAL

June 15., 2003. Volume 144. No. 24.

OFFICIAL JOURNAL OF
MARKUSOVSKY LAJOS' FOUNDATION

A csontok óriássejtes tumoráról
Szendrői Miklós dr., Antal Imre dr., Kiss János dr. 1171

EREDETI KÖZLEMÉNYEK

Krónikus C-hepatitises betegekből izolált
hepatitis C-vírus 1b protein kináz kötő régiójának
szerkezeti analízise és ennek összefüggése
az interferon kezelés eredményességével
Gervain Judit dr., Czibula Ágnes,
Simon Judit dr., Kalmár Tibor 1179

A SZÜLÉSZET IDŐSZERŰ KÉRDÉSEI

Az első trimeszterbeli vetélések morfológiai
hátttere
Marton Tamás dr., Hargitai Beáta dr.,
Bőze Tamás dr., Tankó András dr., Csapó Zsolt dr.,
Szende Béla dr., Papp Zoltán dr. 1185

TERÁPIÁS KÉRDÉSEK

A pitvarfibrilláció gyógyszeres kezelése
Fazekas Tamás dr., Csanádi Zoltán dr.,
Varró András dr. 1199

FOLYÓIRATREFERÁTUMOK 1209

GYÓGYSZERHÍRADÓ 1219

HÍREK 1220

PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK 1223

Giant-cell tumor of the bone
Szendrői, M., Antal, I., Kiss, J. 1171

ORIGINAL ARTICLES

Structure analysis of the PKR-Binding Region of
HCV 1b samples from patients with chronic
hepatitis C and the correlation with IFN-sensitivity
Gervain, J., Czibula, Á., Simon, J., Kalmár, T. 1179

ACTUAL QUESTIONS OF OBSTETRICS

Fetal examination of first trimester abortions
Marton, T., Hargitai, B., Bőze, T., Tankó, A.,
Csapó, Zs., Szende, B., Papp, Z. 1185

THERAPEUTIC QUESTIONS

Drug treatment of atrial fibrillation
Fazekas, T., Csanádi, Z., Varró, A. 1199

FROM THE LITERATURE 1209

DRUG NEWS 1219

NEWS 1220

A csontok óriássejtes tumoráról

Szendrői Miklós dr., Antal Imre dr. és Kiss János dr.

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Ortopédiai Klinika, Budapest
(igazgató: Szendrői Miklós dr.)

Az óriássejtes csonttumor agresszív, jóindulatú, de potenciálisan malignus laesio, melynek biológiai viselkedése kiszámíthatatlan. Agresszivitása rendszerint növekszik a gyakori recidívák során és összefüggésben van a tumorsejtek mitotikus aktivitásával, aneuploiditásával, kromoszómarendellenességével, fokozott metalloproteináz és megváltozott onkogén termelésével. Statisztikailag kb. 80%-uk benignus lefolyást mutat, de 10–50%-ban recidiválhat, kb. 10%-uk malignusan transzformálódik, 1–4%-uk pedig benignus szöveti kép mellett is adhat tüdőben áttétet. Jelenleg nincs olyan prognosztikai tényező, ami alapján a kiújulás vagy malignus transzformáció biztosan prognosztizálható lenne. A gyakori kiújulások ellenére az óriássejtes csonttumoros betegek kb. 96–98%-ánál a kezelés gyógyulást eredményez, így primer tumoroknál és a recidíváknál egyaránt törekedni kell az ízület megőrzésére, a defektus gondos kikaparásával és adjuváns kezeléssel (csontcement, fenol) a kiújulások arányának csökkentésére. Resectio csak kiterjedt ízületi destrukció vagy malignitás esetén javasolható. Bár a modern készülékekkel végzett radioterápia a másodlagos malignizáció lehetőségét minimálisra csökkentette, mégis radioterápia csak sebészileg nehezen hozzáférhető esetekben (csigolya-, sacrum-, medencelokalizáció) javasolt.

Kulcsszavak: óriássejtes csonttumor, etiológia, kezelés, prognosztikai faktorok

Giant-cell tumor of the bone. The giant-cell tumor of bone (GCT) is an aggressive benign, potentially malignant lesion, which biological behaviour is unpredictable. Its aggressivity is usually increasing through the recurrences and is related to the mitotic activity, the excessive metalloproteinase expression and to the alterations in different oncogenes of the tumor cells. Statistically, 80% of the GCT-s have a benign course, with a local recurrence rate of 10–50%; about 10% of GCT-s undergo malignant transformation through their recurrences and 1–4% give pulmonary metastases even in case of a benign histology. Despite of the frequent recurrences, adequate treatment results in 96% to 98% cure in patients with GCT. The goal of surgery should be both in primary and recurrent cases: joint-sparing and careful curettage with use of adjuvants (bone cement and phenol, etc.) for decreasing the rate of recurrences. Resection is only in case of extensive joint destruction or malignancy indicated. Radiotherapy with modern supervoltage equipment minimized the occurrence of secondary malignant transformation, however, its use is only in locations difficult for surgery (vertebra, sacrum, pelvis) recommended.

Key words: giant-cell tumor of the bone, etiology, treatment, prognostic factors

Az óriássejtes csonttumor nem tartozik a ritka csonttumorközé: a jóindulatú csonttumorközé kb. 15%-át, az összes csonttumorközé kb. 3–8%-át teszi ki (49). Gyakorisága geografikus eltérést mutat, kínaiaknál (54) és Indiában gyakoribb, az összes csonttumor kb. 20%-a.

Korábban szinte minden osteoclastszerű sejteket tartalmazó tumort (chondroblastoma, chondromyxoid fibroma, osteoid osteoma, osteoblastoma, óriássejtekben gazdag osteosarcoma) és tumorszerű csontelváltozást (nem ossificálódó csontfibroma, óriássejtes reparatív granuloma, aneurysmás csontcysta, hyperparathyreosis okozta „barna tumor” stb.) óriássejtes csonttumornak, vagy „variánsának” (21), méginkább a csontok „barna tumorának” vagy ostitis fibrosának nevezték. Az óriássejtes csonttumor ma is érvényes definíciója és leválasztása az említett „variánsoktól” Jaffe és mtsai (27) nevéhez fűződik.

A csontok óriássejtes tumora (osteoclastoma) ma is az egyik legvitatottabb és ezért az egyik legintenzívebben vizsgált tumora a csontrendszernek. Nem kellően tisztázott a histogenesise, a szövettan nem utal a daganat biológiai viselkedésére, számos nyi-

tott kérdés marad a kezelésével kapcsolatban, hiányoznak informatív, a várható kimenetelt valóban befolyásoló prognosztikai faktorok.

A WHO klasszifikáció agresszív potenciálisan malignus laesióként említi, melynek biológiai viselkedése kiszámíthatatlan (50). Statisztikailag kb. 80%-uk benignus lefolyást mutat, de 20–50%-ban recidiválhatnak, kb. 10%-uk malignusan transzformálódik, 1–4%-uk pedig benignus szöveti kép mellett is adhat tüdőbe áttétet.

Patogenesis

Hagyományos mikroszkópos vizsgálattal osteoclastszerű óriássejteket és mononuclearis sejteket különböztetünk meg. Az óriássejtek vagy a mononuclearis sejtek fúziójából, vagy azok amitotikus sejtosztódásából keletkeznének, melyet nem követ a cytoplasma osztódása (49). Az óriássejtek megjelenésükben és funkciójukban az osteoclastokhoz hasonlítanak: átlagosan kb. 60 µm méretűek, a számos sejtmag a cytoplasma közepén helyezkedik el, pozitív reakciót adnak savanyú foszfatázzal, naftil-alfa-észterázzal. (15).

A szerkesztőség felkérésére írt tanulmány.

Calcitoninkötő receptorokkal rendelkeznek, ami osteoclast fenotípusra jellemző markernek felel meg.

Újabb hisztokémiai, immunohisztokémiai, citogenetikai és molekulárgenetikai vizsgálatok szövettanilag bizonyítják, hogy a mononuclearis sejtek is további két populációra bonthatók. Így mononuclearis kerek sejtekre, melyek szövetet infiltráló monocytáknak, macrophagoknak felelnek meg, illetve orsó alakú sejtek csoportjára, melyek neoplasticus tulajdonságúak. A mononuclearis kerek sejtek reaktív, nem neoplasticus eredetűek, monocytá macrophag markereket expresszálnak, így savi foszfatázt, naftil-alfa-észterázt, pozitív immunreakciót adnak érett szöveti macrophag elleni antitestekkel (28, 47).

A másik sejtvonalat, a mononuclearis orsó alakú sejtek populációját tartják neoplasticus eredetűnek. Szövettenyészetekből a mononuclearis kereksejtek és óriássejtek viszonylag hamar, néhány passage után eltűnnek. A fibro-osteoblastos eredetű orsósejtek tenyésztethetők, I. és II. típusú kollagént termelnek, alkalikus foszfatáz aktivitásúak, parathormonkötő receptoraik vannak, mitotikus aktivitásuk nagy. Ez a sejtpopuláció genetikailag instabil, a nagy malignitású osteosarcomákhoz hasonlóan előfordulnak kromoszómarendellenességek, genetikai változások egyes (c-myc, N-myc, c-fos) onkogéneknel (23), és előfordul P₅₃ pozitívitás is. E fibro-osteoblast sejtvonal számos citokint és sejt differenciációhoz nélkülözhetetlen faktort is termel (M-CSF, IFN- γ , TNF- α), melyeknek nélkülözhetetlen szerepe van a monocyták kemotaktikus vonzásában és az osteoclastok differenciációjában.

A fentiek azt látszanak igazolni, hogy a genetikailag instabil neoplasticus orsó alakú mononuclearis stromasejtek stimulálják szecernált citokinjeik révén a vérben lévő monocyták tumorszövetbe történő vándorlását, majd azok osteoclastszerű sejtekké történő fúzióját. Így az utóbbi két sejtféleség mint reaktív komponens szerepel az óriássejtes csonttumorban (28, 40, 58).

Az óriássejtes csonttumor klinikai megjelenése

Az óriássejtes csonttumor klinikai megjelenésével számos monográfia, közlemény foglalkozik, így itt csupán jellemzőit és a differenciáldiagnosztikai szempontból szóba jövő elváltozásokat foglaltuk össze (1. táblázat).

A klinikai tünetek rendszerint általánosak, minden viszonylag gyorsan, agresszíven növekvő jó- és rosszindulatú tumorra egyformán jellemzőek. Így lokális duzzanat, melegebb tapintatú bőr mellett állandó, mély, esetleg lüktető fájdalom van, mely terheléstől független, éjszaka is jelentkezik. Az ízületi porc hosszú ideig gátat jelent az óriássejtes csonttumorban, gyakori azonban a reaktív ízületi folyadékgyülem és az ízületi mozgástartomány beszűkülése.

A tünetek rendszerint 2–6 hónappal korábban jelentkeznek és progresszívek. Ez idő alatt a tumor az

esetek kb. harmadában már áttöri a corticalist, mérete meghaladja a csontátmérő felét, illetve az esetek 5–10%-ában patológiás törés következik be (18).

Az óriássejtes tumor típusos radiológiai megjelenése kétirányú röntgenfelvételeken egy egynemű lyticus-cystosus defektus. Az ép és a kóros csontszövet határa többnyire éles. Az érintett csont részlet „felfúj”, a corticalis elvékonyodott. Periostealis reakció, spiculumképződés jellemzően nem alakul ki. A radiológusok által használt Lodwick-féle beosztás (35) szerint az óriássejtes csonttumor növekedési aktivitásától függően IA, IB vagy IC stádiumú lehet.

A CT hasznos a corticalis megítélésére, egyéb cystáktól történő elkülönítésre. Az óriássejtes tumorszövet CT-vel mért sűrűsége átlag 20–70 HU között változik, ez alatt cysta jön szóba. Nívóképződést (vér alakos elemek sedimentációja) óriássejtes csonttumorban CT-vel és MR-rel is leírtak, hasonlóan az aneurysmális csontcystákhoz. Jellemző MR-megjelenése: magas szignálintenzitás a T2 súlyozott képeken, intenzív kontrasztanyag-halmozás, szöveti vérzésre, hemosziderinlerakódásra utaló jelek (9, 34).

Az óriássejtes csonttumor patológiája

Makroszkóposan és mikroszkóposan az óriássejtes csonttumorok megjelenése igen jellegzetes. A cystosus csontdefektust nagy mennyiségű törékeny-törmelékeny, színében szürkésfehértől barnászörhenyesig változó tumorszövet tölti ki. Metszlapja bevérzésektől tarkított, a hemosziderinlerakódástól kapta a „barna tumor” nevet. Gyakori a másodlagos cystaképződés a tumor állományában. Környezetétől rendszerint jól elkülönül részben kötőszövetes pszeudotokja, részben a periosteum és az általa termelt keskeny csonthéj által.

Mikroszkóposan dominálnak a mononuclearis stromasejtek között elhelyezkedő változó nagyságú, de számos (40–60-nál több) a cytoplasmában centrálisan elhelyezkedő sejt-maggal bíró osteoclastszerű óriássejtek. Sejtmagjaik morfológiailag megegyeznek a mononuclearis kerek sejtek sejt-magjaival. Ez utóbbiak kerek vagy orsószerű megjelenésűek. Szabályos oszlást mutató alakokkal gyakran találkozunk, számuk nagy nagyítással vizsgálva látóterenként 1–3-tól akár 10–12-ig változik (48). Emellett gyakoriak a szövetszöveti vérzések, cystaképződések. Alkalmanként típusos szekunder aneurysmális csontcystával együtt jelentkezik, nem ritka a metaplasziás porc-szövet és a széli részeken előforduló reaktív csontszövet. Szintén előfordulhat intravasalis tumorembolus is, ami nem jelenti még a folyamat malignitását, de magyarázza a benignus szöveti kép mellett előforduló tüdőáttétek (implantatumok) kialakulását.

Jaffe és mtsai az oszló alakok száma és a stromasejtek atípiája alapján benignus, agresszív, illetve malignus formákat különítettek el (27), míg mások csupán benignus és malignus csoportra osztották az óri-

1. táblázat: Óriássejtes csonttumrok klinikai megjelenése, differenciáldiagnózisa

Diagnózis	Kor (év tized)	Nem (nő, férfi)	Típusos lokalizáció	Lokalizáció csonton belül	Típusos szövettan	Csont izotóp	Radiológiai megjelenés	Patológiás törés	MRI	CT	Angio
Óriássejtes csonttumor	2-4	1,5 : 1	femur dist. tibia prox.	Epiphysis solitaer	GC, mononuclearis sejtek	+++	felfújtt, lyticus excentricus vagy centrális	10-20%	T ₁ ↓ T ₂ ↑ inhomogén	elvékonyodott corticalis	hyper
Juvenilis csontcysta	1-2	1 : 3	humerus prox. femur prox.	Metaphysis solitaer	keskeny kötőszöveti septumok	+	felfújtt, lyticus, centrális	60-90%	T ₁ ↓ T ₂ ↑ folyadék	elvékonyodott corticalis	hypo
Aneurysmalis csontcysta	1-3	1,5 : 1	femur dist. tibia prox. humerus prox.	Meta-epiphysis solitaer	GC, kötőszöveti septumok, csontképzés	+++	felfújtt, lyticus, excentricus / centrális	5-10%	T ₁ → T ₂ ↑ septumok folyadéknívó	elvékonyodott corticalis, lyticus	normal, hyper
Chondroblastoma	2	1 : 2	tibia prox. femur dist.-humerus prox.	Epiphysis solitaer	éretlen porcszigetek, GC	+++	kerek, cysticus, subchondralis, foltos calcificatio	ritka	T ₁ ↓ T ₂ ↑ inhomogén	éles szegély, lyticus, foltos calcificatio	normal, hyper
Chondromyxoid fibroma	1-3	1 : 1	hosszú csöves csontok	Metaphysis solitaer	myxoid területek, GC	++	lyticus, felfújtt, excentricus	ritka	T ₁ ↓ T ₂ ↑	elvékonyodott corticalis, lyticus	normal, hyper
Óriássejtes reparatív granuloma	2-5	1 : 1,5	rövid csöves csontok, mandibula, koponya	Meta-diaphysis solitaer	gyulladásos sejtek, granulomatosus szövet, GC, csontképzés	++	felfújtt, lyticus	ritka	T ₁ ↓ T ₂ →	elvékonyodott corticalis	normal,
Fibroma non ossificans	1-2	1 : 1,5	femur tibia fibula	Metaphysis solitaer/ multiplex	storiform kötőszöveti nyalábok, GC	+	lyticus, scleroticus szegély, geografikus	5-10%	T ₁ → T ₂ →	scleroticus szegély, elvékonyodott corticalis	hypo
Eosinophil granuloma	1-2	1 : 1,5	femur medence csigolya	Meta-diaphysis solitaer/ multiplex	eosinophil granulocyták, monocyták, GC	++	lyticus, ovális, geografikus, periostealis hagymalevél reakció	5-10%	T ₁ → ↓ T ₂ ↑	lyticus, éles szegély	hyper
Nagy malignitású centrális osteosarcoma	1-3	1 : 1,5	femur tibia humerus	Metaphysis solitaer	sarcomatosus szövet, tumoros osteoid	+++	áttört corticalis, lyticus - scleroticus, elmosódott határ, periostealis reakció	5-8%	T ₁ ↓ → T ₂ ↑ → inhomogén, necrosis	áttört corticalis, csontképzés, necrosis	hyper, patológiás érstruktúra
HPT okozta „barna” tumor	2-4	1,5 : 1	hosszú csöves csontok	Metaphysis diaphysis multiplex	csontresorptio, GC, kötőszöveti stroma	++	multiplex osteoporosis	5-7%	T ₁ ↓ → T ₂	lyticus, éles szegély	normal, hyper

Angio = angiográfia; hyper = hypervascularisatio; hypo = hypovascularisatio; normal: normovascularisatio; HPT = hyperparathyreosis; GC = óriássejtek; MR = T1 súlyozott v. T2 súlyozott; ↓ = csökkent; → = normális; ↑ = növekedett

ássejtes csonttumorkat (17). Eltekintve a grade 3 malignus óriássejtes csonttumortól, melyek úgy viselkednek és ennek megfelelően olyan kezelést is igényelnek, mint a primer malignus csonttumorkok, a többi szövettani csoportosításnak nincs különösebb gyakorlati jelentősége, mivel nem utalnak a tumor várható biológiai viselkedésére.

Enneking a jóindulatú tumorok sebészi stádiumbeosztását óriássejtes csonttumorkra alkalmazva latens, aktív és agresszív formákat különített el eltérő klinikai viselkedésük alapján (20). Campanacci radiológiai-szövettani beosztása hasonló: grade 1 megfelel a latens formának, klinikai tünetet rendszerint nem okoz, a csont corticalisa nem, vagy alig érintett (11). A grade 2 forma az aktív stádiumnak felel meg, a corticalis elvékonyodott, a csont gyakran „felfújt”, alakja deformált. Campanacci a grade 3 csoportba a csont corticalisát áttörő, lágyrészekbe, esetenként az ízületbe is terjedő és szövettanilag malignitás jeleit mutató óriássejtes csonttumorkat sorolja. Célszerű azonban a 3. stádiumot Enneking után az agresszív óriássejtes tumorok számára fenntartani, és a szövettanilag sarcomának bizonyuló formákat külön kezelni, mivel a 3. stádiumú agresszív óriássejtes csonttumorkok döntő többsége szövettanilag benignus és konzervatív sebészi beavatkozással (intralacionális curettage) gyógyítható. Tény, hogy a 3. stádiumban lévő óriássejtes csonttumorkok recidívahajlama nagyobb. Az óriássejtes csonttumorknak csak mintegy 10%-a esik a Campanacci-féle 1. csoportba, többségükben az aktív 2. és agresszív 3. csoportba tartoznak.

Az óriássejtes csonttumorkok kezelése

A jóindulatú, de agresszív csonttumorkok sebészi kezelését rendszerint az ében történő sebészi kimetszés jelenti. En bloc resectiót követően primer óriássejtes tumornál a helyi kiújulás aránya mindössze 0–5% között mozog (24, 30, 31, 43). Tekintettel azonban a daganat epiphysealis lokalizációjára és a subchondralis csont gyakori érintettségére, en bloc resectio csak az ízületi felszín egyidejű eltávolításával lehetséges, melynek pótlása (homograft, endoprotézis stb.) rosszabb funkcionális eredményt, hosszabb távon szövődményeket, reoperációkat, illetve az életminőség romlását is jelenti.

Resectiót végzünk óriássejtes csonttumornál, ha az a fibula vagy radius proximalis, ulna distalis részéből vagy a csípőlapátból indul ki, mely után nem szükséges rekonstrukció, illetve malignus óriássejtes csonttumornál értelemszerűen a radikalitás szellemében.

Sebészi 3. stádiumú óriássejtes tumor esetén, ahol a tumor már áttörte a corticalist, és gyakrabban újul ki helyileg, a sebész rendszerint egyedi mérlegelés után dönt. Ha túl nagy a csontdefektus és az ízületi felszín már károsodott, rendszerint resectio ajánlott, de sok esetben az ízület megőrzésére törekszünk, vállalva a gyakoribb kiújulás veszélyét is (5, 56). Fontos kérdés az is, hogy az óriássejtes csonttumor

először vagy ismételten újult-e ki. Bár a kiújulások önmagukban nem rontják a beteg túlélési esélyeit az esetek döntő többségében, és rendszerint gyógyulás érhető el ismételt intralacionális beavatkozással, mégis az ismételt recidíva rendszerint a sebészi terv radikálisabb irányba tololódását (resectio) jelenti (41).

A sebészi kezelés benignus óriássejtes tumoroknál az esetek döntő többségében excochleatiót és spongioplasticát jelent. A helyi kiújulás azonban 30–50% között mozog (2. táblázat), ezért a defektus kikaparását adjuváns kezeléssel egészítették ki. Az adjuváns kezelés hő (methylnmethacrylat, folyékony nitrogén) (33, 36, 38) vagy kémiai irritatív hatása révén (fenol, H₂O₂, alkohol) ölné el az intralacionális beavatkozás után visszamaradt tumorsejteket. Mind a fenolt, mind a hidrogén-peroxidot kombinálni lehet csontcement alkalmazásával, ami az óriássejtes csonttumor recidívakészségét jelentősen csökkenti (3%) (12). Az acryl csontcement jó hatását számos szerző ismertette, így a recidívaarány csökkenését is (2. táblázat). Egyszerű és olcsó megoldás, a végtag azonnal terhelhető, a subchondralis csont nem károsodik, a funkció kiváló, eltávolítása a későbbiekben sem szükséges, könnyen felismerhető a csontcement mellett kialakuló recidíva a röntgen-, méginkább az MR-felvételeken (43). A fentiek alapján a cement alkalmazása (egyéb adjuváns szerrel vagy anélkül) az egyik legelterjedtebb módszer az óriássejtes csonttumorkok kezelésében.

A helyi kiújulást leginkább a folyékony nitrogén alkalmazása csökkenti. Cryosebészeti beavatkozást követően (36) 102 betegnél 7,9%-os kiújulást észleltek mindössze. Megjegyzendő azonban, hogy aránylag magas a posztoperatív szövődmények, így a csontnecrosis és törések aránya (38, 52).

A 2. táblázat adataiból kitűnik, hogy a „történelmi kontroll” adatokhoz képest (11, 26) az adjuváns kezelés jelentősen csökkentette a kiújulások arányát, 30–43%-ról 8–17%-ra. Kiújulásmentes eredményt csak kisszámú betegnél ismertettek (29, 44).

Az alacsony kiújulási arány elérésének mindenképpen előfeltétele a defektus áttekinthető, széles feltárása (19), valamint a nagy sebességű fogászati fúró alkalmazása, amivel az ép csontszövetig el lehet távolítani a defektus falát.

Nehezebb recidívamentességet elérni a kéz rövid csöves csontjainál és a distalis radiusra lokalizálódó óriássejtes tumornál, illetve ez utóbbiak agresszívebbek, nagyobb arányban adnak tüdőáttétet is (8, 13, 14, 25, 53, 55, 57). A szerzők en bloc resectiót ajánlanak, különösen grade 3 esetén. A metacarpusok defektusai jól pótolhatóak cristaidommal (4), a radius resectiója után végezhetünk ulnocarpalis desist (6), vagy pótolhatjuk a radiusvéget érnyeles vagy nem érnyeles autológ fibulagrafttal (30). Ez utóbbi megoldás stabil, limitált mozgású csuklóizületet eredményez.

Korábban ortovoltos radioterápiát előszeretettel alkalmaztak óriássejtes csonttumornál, de az esetek 50–70%-ában recidíva, 7–25%-ban évekkel később malignus transzformáció alakult ki (16, 26, 42).

Bár a modern szupervoltos készülékek vagy lineáris gyorsítók esetén az onkológiai kontroll 85–90%

2. táblázat: Az óriássejtes csonttumrok kiújulási aránya különböző intralaesionalis sebészi beavatkozások után (minimum utánkövetési idő ≥ 2 év)

Szerzők	Megjelenés éve	Esetszám	Adjuvans kezelés	Helyi kiújulás aránya (%)
Gondenberg és mtsai (multicentrikus)	1970	120	Nincs	43
Campanacci	1975	128	Nincs	30
Capanna és mtsai (multicentrikus)	1990	490	Nincs	45
Lausten és mtsai	1996	18	Nincs /radiotherápia	56
Richardson és mtsai	1998	16	Nincs	0
Blackley és mtsai	1999	59	Nincs	12
McDonald és mtsai	1986	85	Fenol, alkohol	34
Capanna és mtsai (multicentrikus)	1990	187	PMMA, fenol, foly. nitrogén	17
Szendrői és mtsai	1992	11	Fenol, PMMA	9
Komiya és mtsai	1993	11	PMMA	0
Gitelis és mtsai	1993	16	Fenol, alkohol, PMMA	0
O'Donell és mtsai	1994	60	PMMA/fenol	25
Bini és mtsai	1995	38	PMMA	8
Malawer és mtsai	1999	102	Foly. nitrogén	7,9
Labs és mtsai	2001	15	PMMA	12

PMMA = polymethylmethacrylat

és a másodlagos malignizáció is minimális (0–8%) (37), mégis alkalmazása csak sebészileg nehezen hozzáférhető lokalizációjú óriássejtes csonttumorknál (csigolyatest, sacrum, medence) indokolt.

Prognózis

A prognosztikai faktorok vizsgálatát nehezíti óriássejtes csonttumornál, hogy a daganat viszonylag ritka, kevés a multicentrikus, nagy esetszámot közlő publikáció, eltérőek a statisztikai módszerek, az alkalmazott kezelések és indikációk, hiányoznak a prospektív randomizált tanulmányok. Mégis számos közlemény foglalkozik a lehetséges prognosztikai faktorok szerepével, melyek elsősorban az óriássejtes csonttumor várható kiújulási hajlamát, illetve malignus transzformációját lennének hivatottak jelezni.

A korábban alkalmazott szövettani beosztásoknak csekély a prognosztikai értéke (16, 26, 45, 48), csak a vizsgált tumor malignus vagy benignus volta különböztethető meg, de benignitás esetén a szöveti kép nem utal a tumor várható biológiai viselkedésére.

A hagyományos szövettani vizsgálatokat kiegészítve immunhisztokémiai, citogenetikai vizsgálatokkal további, a prognózist befolyásolni látszó információt nyerhetünk. *Sanerkin* fénymikroszkóppal (48), *Antal és mtsai* Ki-67 antitesttel vizsgálva a proliferációs indexet (3), összefüggést észlelt a tumor proliferációs indexe és recidívahajlama között. Saját anyagunkban, metszet-citofotometriát alkalmazva és csak a stroma sejtpopulációt vizsgálva szignifikáns különbséget észleltünk a nem recidíváló és recidíváló óriássejtes csonttumorkok ploidotása között, az előbbieket diploiditás, az utóbbiakat aneuploiditás jellemezte. Többszörű recidívák során az óriássejtes csonttumorkok aneuploidá válnak, hasonlóan a malignus óriássejtes csonttumorkokhoz (2, 3).

Bridge és mtsai citogenetikai vizsgálatai szerint a nem recidíváló óriássejtes csonttumorkok között nem volt kromoszómarendellenesség, míg az agresszíven növekvő, recidíváló ill. metastasist adó óriássejtes csonttumorkok egy kivételével valamilyen kromoszómarendellenességgel bírtak (10). *Schoedel és mtsai* recidíváló és metastasist adó óriássejtes csonttumorkoknál fokozott mátrix metalloproteináz expressziót észleltek, ami köztudottan szerepel az extracelluláris mátrix lebontásában és a szöveti invázióban (51).

Szoros összefüggést észleltek tüdőbe metastasist adó óriássejtes tumorok és a c-myc onkogén overexpressziója (23) és a P₅₃ megjelenése (40) között. A fenti vizsgálatok azonban jelenleg még kísérleti stádiumban vannak, klinikai alkalmazhatóságukat vizsgálni kell.

Ellentmondásos az irodalomban az *Enneking* (20), illetve *Campanacci*-féle (11) a sebészi-radiológiai stádiumok mint prognosztikai tényezők megítélése is. Grade 2 és grade 3 tumoroknál gyakoribb a recidíva, mint a grade 1, latens csoportnál (46), de a különbség statisztikailag nem szignifikáns, így számos szerző (3, 32, 39, 41) nem tekinti a sebészi stádiumot önállóan prognosztikai tényezőnek. Az óriássejtes tumorok döntő többségükben progresszióra hajlamosak és kezelés nélkül grade 2 stádiumból rendszerint átmennek grade 3 stádiumba, mint ahogy ezt saját anyagunkban nemritkán tapasztaltuk fel nem ismert, kezeletlen esetek röntgenfelvételeinek retrospektív értékelésekor. Másrészt pl. *Rock* anyagában a 16 tüdőmetastasisos beteg fele grade 2, másik fele grade 3 primer óriássejtes tumorban szenvedett (46).

McDonald és mtsai 221 óriássejtes tumoros beteg adatainak statisztikai értékelésekor nem talált szignifikáns összefüggést a recidívák gyakorisága (41), illetve a tumor lokalizációja, mérete, a subchondralis csont érintettsége, a sebészi-radiológiai stádium és patológiás törés bekövetkezése között. Ez utóbbit igazolja *Dreinhöfer és mtsai* (18), valamint *Rock* (46) adata is. Szignifikáns eltérést csupán a sebészi radikalitás,

resectio (7% recidíva), illetve intralaesionalis beavatkozás (34% recidíva) között talált. Ezt számos szerző eredménye is alátámasztja (12, 24, 30, 31, 32).

A sebészi kezelés eredményeinek értékelésénél azonban figyelembe kell venni, hogy nem áll rendelkezésre prospektív randomizált tanulmány, ami az adjuváns kezelés hatását a csupán kikaparással és spongiosaplasticával hasonlítaná össze. Másrészt a szerzők egyéni megítélésük szerint változó arányban végeznek betegeiknél en bloc resectiót és kikaparást, ami nagymértékben befolyásolja a helyi kiújulás arányát. Így pl. *Gitelis és mtsai* betegek 50%-ánál en bloc resectiót, 50%-ánál a defektus kikaparását végezték, recidívát nem észleltek (24). Ugyanez az arány *McDonald és mtsai* anyagában 20% volt a 80%-kal szemben, 34% helyi kiújulás mellett (41).

A recidívák sebészi megítélése is eltérő. Egyesek szerint ilyenkor széles resectio szükséges az épbén (11, 19, 32), míg mások szerint elegendő a kiújulások ismételt kikaparása adjuváns kezeléssel kiegészítve (18, 38). Ismert, hogy sorozatos kiújulások során az óriássejtes csonttumor egyes esetekben agresszívabbá válhat, diploiditása aneuploiditássá alakulhat (2, 3). Malignus transzformációt, tüdőáttét kialakulását ismételt sebészi beavatkozás után, többszörös recidívát követően és a radiusra, vagy a kéz és láb rövid csöves csontjaira lokalizálódó óriássejtes csonttumorknál észleltek (4, 7, 13, 45, 53, 57). Benignus óriássejtes csonttumorkok tüdőáttéteinek prognózisa nehezen kiszámítható. Esetenként spontán regressziót is leírtak (53), de nagyobb esetszámmal jelentős a mortalitás is. *Tubbs és mtsai* (57) 13 betegéből 3 beteg (23%), *Siebenrock és mtsai* (53) 23 tüdőáttétes betegéből 4 (17,4%) halt meg. Irodalmi adatok összesítése alapján az esetek 80–85%-ában az áttétek sebészi kimetszése gyógyulást hoz (13). Kemoterápia hatásossága kérdéses, míg egész tüdő besugárzás sebészileg nem hozzáférhető esetekben jön szóba (22).

Malignus óriássejtes csonttumorkok prognózisa együttesen alkalmazott kemoterápia és sebészi kezelés ellenére is rossz. *Anract és mtsai* 29 betegükönél mindössze 50%-os ötéves túlélést észleltek, nem volt különbség a primer és szekunder malignus óriássejtes csonttumorkok prognózisa között (1). Kemoterápia alkalmazása esetén az egyéves túlélés jelentősen növekedett, de már az ötéves túlélésnél nem volt különbség a csak sebészileg kezelt, illetve sebészi és kemoterápiát kapott betegek között.

Malignus transzformáció azonban csak az óriássejtes tumorok 2–4%-ában, tüdőáttét 3–6%-ában fordul elő, ez utóbbi is döntő többségben onkológiailag kontrollálható. Nagyobb szériák hosszú távú utánkövetési eredményei szerint óriássejtes csonttumorkos betegek gyógyulási aránya 96–100% (8, 17, 24, 43, 46). Ily módon a recidívák túlnyomó többsége nem a beteg életét veszélyezteti, hanem az életminőséget rontó reoperációra, esetenként agresszívabb sebészi beavatkozásra sarkalló tényezők. Célszerű ezért törekedni: a) első ellátáskor a defektus kikaparásával és adjuváns kezeléssel a helyi kiújulási arány minimálisra csökkentésére, b) reoperációkor ha lehetséges az ízület megőrzésére, c) malignitás esetén onkológiai radikalitásra (szélesen az épbén vezetett resectio). A recidív tumo-

rok gondos értékelése, a primer elváltozással történő összehasonlítása mindenképp indokolt, hogy kiszűrjessük a recidívára, malignizációra, áttétképzésre hajlamos eseteket. Itt a jövőben nagy szerepe lehet a hisztokémiai vizsgálatoknak, DNS-citofotometriának, bizonyos onkogének, citokinek vizsgálatának, a genetikai instabilitás kvantitatív-kvalitatív mérésének.

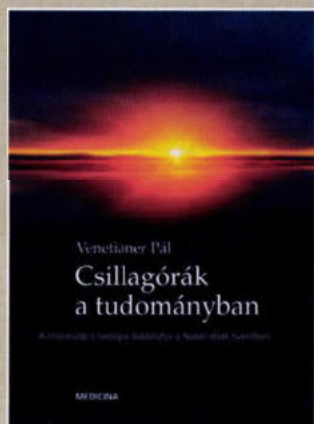
IRODALOM: 1. *Anract, P., De-Piueus, G., Cottias, P. és mtsai:* Malignant giant-cell tumor of bone. Clinico-pathological types and prognosis: a review of 29 cases. *Int. Orthop.*, 1998, 22, 19-26. – 2. *Antal, I., Sápi, Z., Szendrői, M.:* Die maligne Entartung eines Riesenzell-tumors am distalen Radiusende. *Ortopäde*, 2000, 29, 677-683. – 3. *Antal, I., Sápi, Z., Szendrői, M.:* The prognostic significance of DNA cytophotometry and proliferation index (Ki-67) in giant cell tumors of bone. A retrospective study with clinical correlation. *Internat. Orthop.*, 1999, 23, 315-319. – 4. *Athanasian, E. A., Wold, L. E., Amadio, P. C.:* Giant-cell tumors of the bones of the hand. *J. Hand Surg. Am.*, 1997, 22, 91-98. – 5. *Barabás Cs., Csató Zs.:* Az osteoclastomák és műtéti kezelésük. *Magyar Traumatológia*, 1964, 2, 146-155. – 6. *Ben-Amor, H., Zouari, M., Karray, S. és mtsai:* Giant cell tumors of the distal end of the radius treated by resection-arthrodesis. *Acta Orthop. Belg.* 1998, 64, 41-46. – 7. *Bertoni, F., Present, D., Enneking, W. F.:* Giant-cell tumor of bone with pulmonary metastases. *J. Bone Joint Surg.* 1985, 67-A, 890-900. – 8. *Blackley, H. R., Wunder, J. S., Davis, A. M. és mtsai:* Treatment of giant-cell tumors of long bones with curettage and bone-grafting. *J. Bone Joint Surg.*, 1999, 81-A, 811-820. – 9. *Breitenseher, M., Dominkus, M., Schritzer, M. és mtsai:* Riesenzelltumoren in der Bildgebung. *Radiologe*, 2001, 41, 568-576. – 10. *Bridge, J. A., Mouron, B. J., Neff, J. R. és mtsai:* Significance of chromosomal abnormalities in a malignant giant cell tumor of bone. *Cancer Genet. Cytogenet.*, 1991, 57, 87-92. – 11. *Campanacci, M., Giunti, A., Olmi, R.:* Giant-cell tumors of bone. A study of 209 cases with long term follow up in 130. *Ital. J. Orthop. Traumatol.*, 1975, 1, 249-277. – 12. *Capanna, R., Fabbri, N., Bettelli, G.:* Curettage of giant cell tumor of bone. The effect of surgical technique and adjuvants on local recurrence rate. *Chir. Org. Mov.* 1990, 75 (Suppl.) 206-208. – 13. *Cheng, J. C., Johnston, J. O.:* Giant-cell tumor of bone. Prognosis and treatment of pulmonary metastases. *Clin. Orthop.*, 1997, 338, 205-214. – 14. *Cheng, C. Y., Shih, H-N, Hsu, K. Y. és mtsai:* Treatment of giant cell tumor of the distal radius. *Clin. Orthop.*, 2001, 383, 221-228. – 15. *Clohisey, D. R., Vorlicky, L., Oegema, T. R. és mtsai:* Histochemical and immunohistochemical characterization of cells constituting the giant cell tumor of bone. *Clin. Orthop.*, 1993, 287, 259-265. – 16. *Dahlin, D. C., Cupps, R. E., Johnson, E. W. Jr.:* Giant-cell tumor. A study of 195 cases. *Cancer*, 1970, 25, 1061-1070. – 17. *Dahlin, D. C.:* Bone tumors, 3rd edn. Thomas, Springfield, Illinois, 1978. – 18. *Dreinhöfer, K. E., Rydholm, A., Bauer, H. C. F. és mtsai:* Giant-cell tumours with fracture at diagnosis. *J. Bone Joint Surg.*, 1995, 77-B, 189-193. – 19. *Eckhardt, J. J., Grogan, Th. J.:* Giant cell tumor of bone. *Clin. Orthop.*, 1986, 204, 45-58. – 20. *Enneking W.F.:* Musculoskeletal tumor surgery. Churchill Livingstone, New York, 1983, 1435-1476. old. – 21. *Ewing, J.:* A review and classification of bone sarcomas. *Arch. Surg.*, 1922, 4, 485-533. – 22. *Feigenberg, S. J., Marcus, R. B., Zlotnicki, R. A. és mtsai:* Whole-lung radiotherapy for giant cell tumors of bone with pulmonary metastases. *Clin. Orthop. and Related Research*, 2002, 401, 202-208. – 23. *Gamberi, G., Benassi, M. S., Böhling, T. és mtsai:* Prognostic relevance of C-myc gene expression in giant-cell tumor of bone. *J. Orthop. Res.*, 1998, 16, 1-7. – 24. *Gitelis, S., Mallin, A. B., Piasecki, P. és mtsai:* Intralesional excision compared with en bloc resection for giant-cell tumors of bone. *J. Bone Joint Surg.*, 1993, 75-A, 1648-1655. – 25. *Glauber, A., Csató, Zs., Aszódi, K.:* Die lokalen Ausbreitungsarten des Riesenzelltumors. *Arch. Orthop. Traumat. Surg.*, 1979, 95, 199-207. – 26. *Goldengerg, R. K., Campbell, C. J., Bonfiglio, M.:* Giant cell tumor of bone. An analysis of two hundred and eighteen cases. *J. Bone Joint Surg.*, 1970, 52-A, 619-664. – 27. *Jaffe, H. L., Lichtenstein, L., Portis, R. B.:* Giant cell tumor of bone. Its pathologic appearance, grading, supposed variants and treatment. *Arch. Pathol.*, 1940, 30, 993-1031. – 28. *Kito, M., Moriya, H., Mikata, A. és mtsai:* Establishment of a cell line from a human giant cell tumor of bone. *Clin. Orthop.*, 1993, 294, 353-360. – 29. *Komiya, S., Inoue, A.:* Cementation in the treatment of giant cell tumor. *Arch. Orthop. Trauma Surg.*, 1993, 112, 51-55. – 30. *Kumita, S. M., Leung,*

P. C., Yip, K. és mtsai: Vascularized bone grafts in the treatment of juxta-articular giant-cell tumors of the bone. *J. Reconstr. Microsurg* 1998, 14, 185-90. – 31. Labs, K., Perka, C., Schmidt, G. R.: Treatment of stages 2 and 3 giant-cell tumor. *Arch. Orthop. Traumat. Surg.*, 2001, 121, 83-86. – 32. Lausten, G. S., Jensen, P. K., Schiødt, T. és mtsai: Local recurrences in giant cell tumour of bone. Long-term follow up of 31 cases. *Int. Orthop.*, 1996, 20, 172-176. – 33. Leeson, M. C., Lippitt, S. B.: Thermal aspects of the use of polymethylmethacrylate in large metaphyseal defects in bone. *Clin. Orthop.*, 1993, 295, 239-245. – 34. Liebicher, M., Bernd, L., Schenk, J. P. és mtsai: Charakteristisches Perfusionsmuster des ossären Riesenzelltumors in der dynamischen kontrastverstärkten MRT. *Radiologe*, 2001, 41, 577-82. – 35. Lodwick, G. S. és mtsai: Determining growth rates of focal lesions of bone from radiographs. Estimating rate of growth in bone lesions: observer performance and error. *Radiology*, 1980, 134, 577-581. – 36. Malawer, M. M., Bickels, J., Meller, J. és mtsai: Cryosurgery in the treatment of giant cell tumor. A long-term follow up. *Clin. Orthop.*, 1999, 359, 176-188. – 37. Malone, S., O'Sullivan, B., Catton, C. és mtsai: Long-term follow-up of efficacy and safety of megavoltage radiotherapy in high-risk giant cell tumors of bone. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 1995, 33, 689-694. – 38. Marcove, R. C.: A 17-year review of cryosurgery in the treatment of bone tumors. *Clin. Orthop.*, 1982, 163, 231-234. – 39. Masui, F., Ushigome, S., Fujii, K.: Giant cell tumor of bone: a clinicopathologic study of prognostic factors. *Pathol. Int.*, 1998, 48, 723-729. – 40. Masui, F., Ushigome, S., Fujii, K.: Giant cell tumor of bone: an immunohistochemical comparative study. *Pathol. Int.* 1998, 48, 355-361. – 41. McDonald, D. J., Sim, F. H., McLeod, R. A. és mtsai: Giant cell tumor of bone. *J. Bone Joint Surg.*, 1986, 68-A, 235-242. – 42. McGrath, P. M.: Giant cell tumor of bone. *J. Bone Joint Surg.*, 1972, 54-B, 216-229. – 43. O'Donnell, R. J., Springfield, D. S., Motwani, H. K. és mtsai: Recurrence of giant-cell tumors of long bones after curettage and packing with cement. *J. Bone Joint Surg.*, 1994, 76-Am, 1927-1933. – 44. Richardson, M. J., Dickinson, K.: Giant cell tumor of bone. *Bull. Hosp. Jt. Dis.*, 1998, 57, 6-10. – 45. Rock, M. G., Pritchard, D. J., Unni, K. K.: Metastases from histologically benign giant-cell tumor of bone.

J. Bone Joint Surg., 1984, 66-A, 269-273. – 46. Rock, M.: Curettage of giant cell tumor of bone. Factors influencing local recurrence and metastasis. *Chir. Organi Mov.*, 1990, 75 (Suppl.), 204-205. – 47. Roessner, A., Vassallo, J. Vollmer, E. és mtsai: Biological characterization of human bone tumors. X. The proliferation behavior of macrophages as compared to fibroblastic cells in malignant fibrous histiocytoma and giant cell tumor of bone. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.*, 1987, 113, 559-562. – 48. Sanerkin, N. G.: Malignancy, aggressiveness, and recurrence in giant cell tumor of bone. *Cancer.*, 1980, 46, 1641-1649. – 49. Schajowicz, F.: Tumors and tumorlike lesions of bone and joints. Springer, New York, Heidelberg, Berlin, 1981, 220-228. old. – 50. Schajowicz, F.: Histological typing of bone tumours. WHO. Springer, New York, Heidelberg, Berlin, 1993, 20-22. old. – 51. Schoedel, K. E., Greco, M. A., Stetler Stevenson, W. G.: Expression of metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in giant cell tumor of bone: and immunohistochemical study with clinical correlation. *Hum. Pathol.*, 1996, 27, 1144-1148. – 52. Sheth, D. S., Healey, J. H., Sobel, M. és mtsai: Giant cell tumor of the distal radius. *J. Hand Surg. Am.*, 1995, 20, 432-440. – 53. Siebenrock, K. A., Unni, K. K., Rock, M. G.: Giant cell tumor of bone metastasizing to the lungs. A long-term follow-up. *J. Bone Joint Surg.*, 1998, 80-B, 43-47. – 54. Sung, H. W., Kuo, D. P., Ihu, W. P. és mtsai: Giant-cell tumor of bone: analysis of two hundred and eight cases in Chinese patients. *J. Bone Joint Surg.*, 1982, 64-A, 755-761. – 55. Szendrői, M.: Giant-cell tumor in the radius: aggressiveness and soft-tissue recurrence. *Chir Organi Mov.*, 1990, 75, 241-243. – 56. Szendrői M., Cser I., Mészáros T.: Örülésejtes tumorokkal szerzett tapasztalataink. *Magyar Traumatológia*, 1989, 32, 151-160. – 57. Tubbs, W. S., Brown, L. R., Beabout, J. W. és mtsai: Benign giant-cell tumor of bone with pulmonary metastases: clinical findings and radiological appearance of metastases of 13 cases. *Am J. Roentgenol.*, 1992, 158, 331-334. – 58. Wulling, M., Engels, C., Jesse, N. és mtsai: The nature of giant cell tumor of bone. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.*, 2001, 127, 467-474.

(Szendrői Miklós dr., Budapest, Karolina út 27. 1113)

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 csillagóriái című kis könyve, amelyben a szerző a rá jellemző, kissé felületes romantikával, nagy tárgyi tudással és kiváló drámai érzéssel villantotta fel egy-egy rövid írásban az emberi történelem és kultúrhistoria nagy pillanatait, fordulópontjait. Nem vagyok biztos benne, hogy ez a megközelítésmód alkalmas a tudomány, különösen a modern tudomány egy fontos területének bemutatására, természetesen Zweig írásművészetével sem mernék versenyre kelni, de mégis megpróbálkoztam azzal, hogy e könyvben a molekuláris biológia huszadik század végi diadalútját hőseim és azok nagy felfedezéseinek keresztül mutassam be az érdeklődő olvasónak.”

Fornátum: 142 × 197 mm Terjedelem: 320 oldal Bolti ár: 1690 Ft



Megfelelő választás a hepatitis C korszerű kezelésében!

7 napig tartó egyenletes plazmaszint

- 40 kD-os pegylációs technika
- hetente egy sc. injekció

Egyszerű alkalmazhatóság

- testsúlytól független, egységes dózis
- előretöltött fecskendő

Kiemelkedő hatékonyság

- ribavirin kombinációban, 1-es genotípus esetén az SVR 51%
- ribavirin kombinációban, cirrhotikus betegpopulációban az SVR 50%

Korán megjósolható terápiás siker

- prognózis már a 12. héten
- a non-responderek korán kiszűrhetők
- költséghatékonyság

Kiváló tolerálhatóság

- kevesebb mellékhatás
- jobb életminőség

Roche (Magyarország) Kft.
2040 Budaörs, Edison u.
Tel.: +36-23-446-800
Fax: +36-23-446-860

Roche



PEGASYS®

peginterferon alfa-2a (40kD)

Krónikus C-hepatitises betegekből izolált hepatitis C-vírus 1b protein kináz kötő régiójának szerkezeti analízise és ennek összefüggése az interferon kezelés eredményességével

Gervain Judit dr.¹, Czibula Ágnes², Simon Judit dr.³ és Kalmár Tibor²

Fejér Megyei Szent György Kórház, Székesfehérvár, I. Belgyógyászat, Hepato-Pancreatologiai Részleg és Víruszerológiai Laboratórium (főorvos: Gervain Judit dr.)¹

Magyar Tudományos Akadémia Szegedi Biológiai Központ, Genetikai Intézet (igazgató: Raskó István dr.)²

Centre for Outcomes, Research and Effectiveness, Sub-Department of Clinical Health Psychology, University College of London, Egyesült Királyság (igazgató: Steve Pilling)³

Bevezetés: Magyarországon a krónikus C-hepatitist 91,5%-ban a hepatitis C-vírus 1b (HCV 1b) szubtipusa okozza. Japán kutatók összefüggést találtak e vírus NS5A genomszakaszának egy része, nevezetesen az RNS-függő proteinkináz kötő régió (PKR-BR: aa 2209–2274) és az ezen belül található „interferon érzékenységet meghatározó régió” (ISDR: aa 2209–2248) szerkezete és az interferon- (IFN-) terápia eredményessége között. Több európai tanulmány ezt a megállapítást nem tudta megerősíteni. **Célkitűzések:** 1. Krónikus C-hepatitises betegekből izolált HCV 1b PKR-BR nukleotidszerkezetének elemzése alapján a vírus magyarországi prototípusának meghatározása. 2. A HCV 1b ISDR fenotípusosan expresszálandó nukleotid mutációi és az IFN-terápia hatásossága közötti összefüggés vizsgálata. **Betegek:** A szerzők retrospektíven vizsgálták 21 (nő:13; férfi: 8) HCV 1b-fertőzött, IFN-kezelt (3 tartósan reagáló, 18 nem reagáló) krónikus C-hepatitises beteg terápia előtti szérumát. **Módszerek:** Nested reverz transzkriptáz polimeráz láncreakció és direkt nukleotid szekvenancia analízis. **Eredmények:** 1. A hazai HCV 1b szerkezete különbözik a nemzetközileg prototípusként elfogadott japán HCV 1b-J-től. 2. Összefüggés található az ISDR típusa és az IFN hatékonysága között. A mutáns típusú (≥ 4 aminosavcsere) ISDR prediktív értékű a tartós reagálás szempontjából ($p = 0,012$). 3. Az aminosav-szubsztitúciók helyei és típusai közül a 2218 pozícióban lévő argininnek van terápiazisztenciát előjelző értéke. **Következtetések:** Az eredmények az eredeti japán megállapítással összhangban megerősítik a kezelés előtti nukleotidszekvenálás prediktív értékét. Nemzetközi kutatási eredmények hazai adaptálásánál figyelemmel kell lenni az eltérő hazai HCV 1b quasiespeciesből esetlegesen fakadó különbözőségekre.

Kulcsszavak: HCV-fertőzés, interferon kezelés, RNS-függő proteinkináz kötő régió (PKR-BR), interferon érzékenységet meghatározó régió (ISDR)

Structure analysis of the PKR-Binding Region of HCV 1b samples from patients with chronic hepatitis C and the correlation with IFN-sensitivity. *Introduction:* 91.5% of all chronic HCV infections are of 1b-type in Hungary. Japanese researchers found a correlation between the outcome of interferon (IFN) therapy and the structure of the PKR-Binding Region (aa: 2209-2274) of the viral NS5A domain, especially a particular subsection of the PKR-BR, the Interferon Sensitivity Determining Region (ISDR: aa 2209-2248). Several international studies could not confirm these findings. *Aims:* The objectives of this study were 1. to determine the Hungarian prototype of HCV 1b based on the nucleotide sequence analysis of the PKR-BR of HCV 1b samples from patients with chronic hepatitis C; and 2. to investigate the relationship between the phenotypically expressed mutations of ISDR and the response to IFN therapy. *Patients:* Pre-treatment serum samples of 21 chronic hepatitis C patients (13 women, 8 men), infected with HCV 1b and treated with IFN- α (3 sustained responders, 18 non-responders), were analysed retrospectively. *Methods:* Nested reverse transcriptase-polymerase chain reaction (RT-PCR) and direct nucleotide sequencing were applied. *Results:* 1. The dominant Hungarian quasiespecies of HCV 1b differs from the Japan HCV 1b-J, the internationally accepted prototype. 2. The results showed significant correlation between the type of ISDR and the interferon response. Mutant type ISDRs ($4 \geq$ amino acid substitutions) have predictive value for sustained response ($p = 0.012$). 3. The types and locations of substitutions are not characteristic, except that arginine in position 2218 has predictive value for therapy resistance. *Conclusions:* The authors' study results are in accordance with the earlier Japanese findings and confirm the predictive value of pre-treatment nucleotide sequencing in Hungary. Full adaptation of international research results to a Hungarian context should be treated with caution due to the between-countries virus prototype differences.

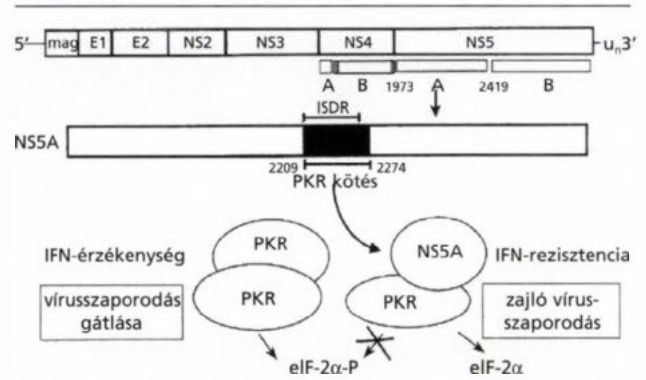
Key words: HCV infection, interferon therapy, RNA-dependent protein kinase binding region (PKR-BR), interferon sensitivity determining region (ISDR)

A krónikus C-vírushepatitis kezelésében még ma is a leghatékonyabb gyógyszer az interferon (IFN) (1). 3 fő típusa ismert: IFN- α , IFN- β és IFN- γ . Ezek celluláris proteinek, termelődésüket különböző ingerek, gyakran vírusinfekciók váltják ki. Antivirális hatásukat nem közvetlenül a vírusokra fejtik ki, csupán indukálják az antivirális állapotot. Ennek eredményeként ún. effektorfehérjék termelődnek, melyek gátolni tudják a vírusok szaporodását. A vírushepatitisben alkalmazott IFN- α számos effektorprotein képződéséért felelős. Közülük több hatásmechanizmusa ma már részletesen ismert. Egyikőjük az RNS-függő proteinkináz, a PKR, mely központi szerepet játszik az IFN által indukált antivirális és antiproliferatív hatásban. E mechanizmus kulcsfontosságú lépése az RNS-függő proteinkináz aktivációja. Kettős szálú RNS jelenlétében a PKR foszforilálja a proteininiciációs faktor 2α alegységét, az eIF- 2α -t. Ennek eredményeként az mRNS translációjának és a proteinszintézisnek, ezen keresztül a vírus replikációjának gátlása jön létre. A filogenezis során a vírusok számos védekező mechanizmust építettek ki, melyekkel a különböző antivirális faktorok működését, jelen esetben a proteinkinázt blokkolhatják (4, 5, 9).

A hepatitis C-vírus kb. 9400 nukleotidból álló genomja 3010–3030 aminosavat tartalmazó proteint kódol. Az 1973–2420 aminosavak közé eső részt nevezik „non-structural 5A” (NS5A) fehérjének, melyen belül található a PKR-t kötő terület (aa 2209–2274). Ez a szakasz meg tudja kötni a PKR-t, ezzel felfüggeszti annak működését, és ezáltal szabaddá válik az út a vírus szaporodásához és áttételesen a hepatocytá malignus transzformációjához (1. ábra).

Hazánkban a krónikus C-hepatitises betegek kezelése interferonnal 1992-ben kezdődött meg. Az első években IFN-monoterápiát, majd ennek ribavirinnel történő kombinációját alkalmaztuk. A gyógyszert az első években 6 hónapig, majd 12 hónapig adtuk, heti 9–18 millió IU dózissal. Ennek hatására betegek 13%-a és 22%-a, kombinációs terápiával 36%-a vált csupán tartósan vírusmentessé (polimeráz láncreakció módszerével a beteg a terápia befejezése után 6 hónappal is vírusmentes) (19). Ez a nemzetközi adatokkal összehasonlítva alacsonyabb terápiás hatékonyságot jelentett (23, 26). Ennek lehetséges magyarázatát a HCV hazai szubtypusmegoszlásának meghatározása adta. A magyarországi betegek vírustípus analízisével 1996-ban a HCV 1b 91%-os, újabb eredményeink alapján 91,5%-os előfordulását igazoltuk (10, 13, 18). Ismert, hogy ez a legnehezebben eliminálható vírus szubtypus, és ez magyarázza az alacsony gyógyulási arányt. Továbbra is kérdéses maradt azonban, hogy azonos vírus szubtypuson belül milyen egyéb tényezőktől függ a gyógyultak és a nem reagálók szétválása.

Rövidítések: ALT = alanin-aminotranszferáz; anti-HCV = hepatitis C-vírus ellenanyag; HAI = hisztológiai aktivitási index; HCV = hepatitis C-vírus; HCV 1b-J = hepatitis C-vírus 1b (japán) szubtypusa; IFN = interferon; ISDR = interferonérzékenységet meghatározó régió; NS5A = hepatitis C vírus genom nem strukturális 5A régiója; PCR = polimeráz láncreakció; PKR-BR = RNS-függő proteinkináz kötő régió; RT-PCR = reverz transzkripció polimeráz láncreakció



1. ábra: A hepatitis C-vírus NS5A domén RNS-függő proteinkináz kötő régió működésének elmélete (Gale, M. J. és mtsai, Mol. Cell. Biol., 1998, 18, 5216.)

A HCV 1b szubtypus előfordulása a japán populációban a magyar adatokhoz hasonlóan igen magas, 73% (3). Japán tudósok évek óta intenzíven kutatják a vírus szerkezete és a terápiás válaszok közötti összefüggést (12, 16, 17). 1995-ben Enomoto N. és munkatársai összehasonlították az interferonra reagáló és az interferonra rezisztens HCV 1b szerkezetét. Az HCV 1b-J (japán típus) vírust alapul véve megállapították, hogy a PKR-BR domén egy szakaszának aminosav-változásokban expresszálandó mutációi döntően befolyásolják az interferonra adott választ. Ezt a területet „interferon sensitivity determining region”-nak (ISDR) nevezték el. E területen megjelenő aminosavcserék száma alapján ún. „wild-type” (0 szubsztitúció), „intermediar-type” (1–3 szubsztitúció) és „mutant-type” (4 vagy több szubsztitúció) víruscsoportokat alakítottak ki, és eszerint vizsgálták a terápiás eredményeket (7).

Statisztikai összefüggést mutattak ki az ISDR fenntípusai és az IFN hatékonysága között. Azóta több japán szerző megerősítette ezt, az európai és amerikai vizsgálatok azonban egy kivétellel nem jutottak hasonló eredményre (15, 20–22, 24, 25, 27). Közép-Kelet-Európában, így Magyarországon sem végeztek eddig hasonló elemzést.

Tanulmány jelent meg a Japánban és a világ többi részén előforduló HCV 1b nukleotidszerkezetének, „quasispecies”-einek különbözőségéről. Meghatározták a nemzetközi GenBank-ban nyilvántartott és a Japánban izolált vírusok szerkezetét. Ennek alapján az 1b szubtypusnak 3 csoportját különítették el: „J” (japán), „NJ” (nem japán) és a „W” (worldwide). Ez adta az alapját annak a tézisnek, hogy ez a különbözőség lehet az oka a japán kutatók által a „J” szubtypusra megállapított szerkezeti és terápiás összefüggés és a nemzetközi eredmények közötti eltérésnek (14).

Jelen munkánkban az általunk kezelt 21 eltérő terápiás választ adó krónikus HCV 1b pozitív betegből izolált vírus NS5A régiójának szerkezeti analízisét végeztük el. A vizsgált genomszakasz azt a kb. 200 aminosavat (aa 2130–2330) kódolja, mely az RNS-függő proteinkináz kötő régiót (aa 2209–2274) is magában foglalja. A PKR-BR két rövidebb szakaszból épül fel, ezek a már említett interferonér-

1. táblázat: Betegeink elemzett adatai

Vizsgált paraméterek	Tartós választ adó betegek	Nem válaszoló betegek
Életkor (év)	34 (24–45)	41 (30–64)
HAI grading score	4 (1–7)	5 (1–8)
HAI staging score	0 (0–0)	2 (0–4)
ALT (IU/ml)	151 (92–530)	94.5 (39–167)
HCV PCR (IU/ml)	403 000 (263 000–902 000)	351 500 (44 000–1 779 000)
IFN összdózis (MU)	468–780	432–936
Ribavirin összdózis (mg)	403 200–436 800	210 000–436 800

(A mediánértékek, zárójelben a tartományok szerepelnek.)

zékenységet meghatározó régió (ISDR aa 2209–2248) és a II. régió. A kapott eredményt összehasonlítottuk a HCV 1b-J megfelelő szakaszának szerkezetével. Egyrészt arra kerestünk választ, hogy a magyarországi betegekből izolált vírusok szerkezete azonos-e a Japánban előforduló vírussal. Másrészt, hogy van-e összefüggés az ISDR aminosav-szubsztitúcióinak száma és az elérő terápiás eredmények között? Lenne-e gyakorlati értéke a nukleotidszekvenca terápia előtti meghatározásnak a klinikumban?

Betegek

A vizsgálatban 21 HCV 1b fertőzött beteg (nő: 13; férfi: 8) szérumát retrospektív módon analizáltuk. Betegeink elemzett adatait az 1. táblázat tartalmazza. Életkoruk 24–64 év között változott (átlag 43,8 év). A krónikus C-hepatitis diagnózisának kritériumai a következők voltak: a szérum alanin-aminotranszferáz (ALT) minimum 6 hónapon át a normálérték felső határának kétszerese legyen; anti-HCV pozitívítás; szérum HCV-RNS kimutathatósága PCR alapú vizsgálattal több, mint 6 hónapon át; májbiopsziával bizonyított hisztológiai aktivitás.

Terápiás protokoll: 11 beteg (nő: 7; férfi: 4) kezelése IFN- α 2a vagy IFN- α 2b monoterápiával (teljes dózis 432–936 millió IU), 10 beteg (nő: 6; férfi: 4) kezelése IFN- α 2a vagy IFN- α 2b (teljes dózis 468–780 millió IU) + ribavirin (teljes dózis: 210 600–438 000 mg) kombinációs terápiával történt 48–52 hétig. Minden beteget követtünk a terápia előtt minimum 6 hónapig és a terápia után legalább 1 évig. A tanulmány protokollja az 1975. évi helsinki megállapodás alapján készült, és a tájékoztatott betegek írásos beleegyezésüket adták.

Analitikai módszerek: A terápiás eredmény alapján a beteget tartósan gyógyultnak (sustained responder) értékeltük, ha az IFN-terápia utánkövetési szakaszában is normális ALT-szintje és negatív HCV-RNS (PCR) eredménye volt. Ellenkező esetben „non responder”-ként definiáltuk.

A virológiai faktorok IFN-érzékenységet előjelző értékének szempontjából analizáltuk az ISDR típusát és a PKR-BR-en belül az aminosav-szubsztitúciók pozícióját és fajtáját. Az ISDR-ben lévő, HCV 1b-J szerkezetéhez viszonyított aminosavcserek száma szerint a betegek kezelés előtti mintáit három csoportba osztottuk. „Vad típusú”-nak („wild-type”) definiáltuk, ha nem volt aminosav-változás, intermedier típusúnak („intermediate-type”), ha 1–3 helyettesítés volt, és mutáns típusúnak, ha 4 vagy több aminosav-különbséget találtunk. Vizsgáltuk az összefüggést az IFN-terápiával elért eredmény és a különböző paraméterek között is: módosított hisztológiai aktivitási

index (HAI), necroinflammációs grading és a staging score-ok (Ishak és mtsai, 1995), bazális ALT-érték és vírus-titer (11).

Módszerek

Az anti-HCV ellenanyag vizsgálata II. vagy III. generációs enzimmuno-assay (ABBOTT) teszttel történt.

A HCV-RNS mennyiségi vizsgálatát a betegek kezelés előtti szérumából reverz transzkripció polimeráz láncreakció módszerével (RT-PCR), Amplicor HCV Monitor 2.0 (Roche) teszttel végeztük.

A HCV genotipizálás Amplicor HCV (Roche) és Inno-Lipa HCV 2.0 (Innogenetics) PCR és reverz hibridizációs módszerekkel történt.

A HCV PKR-BR nukleotidszekvenciájának vizsgálatát nested RT-PCR termék szekvenálásával, Enomoto N. és mtsai által használt primerekkel végeztük (N. Engl. J. Med., 1996, 334, 77–81).

RNS-extractio: A vizsgálathoz az Amplicor HCV 2.0 teszt megfelelő részét használtuk, de csak 50 μ l HCV Dil-tadtunk minden mintához.

cDNS-szintézis: A szérumpreparátumok reverz transzkripciója 20 μ l reakciókeverékben történt, mely RNS-oldatot, Moloney murine leukaemia vírus reverz transzkriptázt (GIBCO-BRL), RN-áz-inhibitor, random hexamert, dNTP-t, Tris-puffert, KCl-t és MgCl₂-t tartalmazott. A keverékek inkubációja után az NS5A domain amplifikációját nested PCR-technikával végeztük. A primerek szekvenciái az alábbiak voltak:

5' outer forward: 5'TGGATGGAGTGC GGTTGCACAG GTA3' (6703–6727),

3' outer reverse: 5'TCTTTCTCCGTGGAGGTGGTATTG G3' (7296–7320),

5' inner forward: 5'CAGGTACGCTCCGGCGTGCA3' (6722–6741),

3' inner reverse: 5'GGGGCCTTGGTAGGTGGCAA3' (7275–7294).

PCR I.: cDNS-oldat, outer primerek, dNTP, Taq polimeráz, Taq™ és puffer keverékével 40 amplifikációs ciklust végeztünk.

PCR II.: A második körben a fenti összetevők a cDNS helyett az első körből származó oldatot és az inner primereket tartalmazták. Ebben a körben az amplifikációs ciklusok száma 35 volt.

Mindkét amplifikációs ciklus PTC-1™ Programmable Thermo Controller-ben történt.

A PCR terméket 1,5%-os agaróz gél elektroforézissel analizáltuk és GenElute™ agaróz oszlopon tisztítottuk. A tisztított minta mindkét szálát szekvenáltuk Dyerterminater Cycle Sequence kit-tel (Perkin Elmer) 373 DNS-szek-

venátorral. A szekvenanciaanalízist BioEdit programmal végeztük. A PKR-BR nukleotidszekvenencia alapján kapott aminosav-összetételét a HCV1b-J prototípus szerkezetéhez hasonlítottuk.

Genetikai kapcsolatrendszer vizsgálata: Az analizált aminosav-szekvenciák kapcsolatrendszerét Network 2.0 program felhasználásával vizsgáltuk (2).

Statistikai analízis: A minőségi változókat Chi-Square teszttel, a mennyiségi változókat Mann-Whitney U-teszttel analizáltuk SPSS v.10 szoftver felhasználásával. A szignifikanciaszintet 5%-nak választottuk. (A 0,05-nél kisebb p-értéket tekintettük statisztikailag szignifikánsnak.)

Eredmények

A vizsgált 21 betegünk közül 3 beteg lett tartósan gyógyult (sustained responder), 18 beteg a terápia felfüggesztése után vírus pozitív maradt (non-responder). A monoterápiával kezelt csoportban 1 tartósan reagáló és 10 nem reagáló beteg volt, a kombinációs terápiás csoportban 2 tartósan reagáló és 8 nem reagáló volt. A nemzetközi normáknak megfelelően non-respondernek definiáltuk azokat a betegeket is (6/21), akiknél a kezelés végén normális ALT- és negatív HCV-RNS-értéket találtunk, de az utánkövetési időszakban újra víruspozitívvá váltak („transient responder”). Az életkor és a nemi megoszlás hason-

ló volt a tartósan reagáló és a nem reagáló csoportban. Betegeink PKR-BR aminosavszekvenencia eredményei a 2. ábrán láthatóak.

Vírusszekvenencia eredményeink a nemzetközi NCBI GenBank-ban AF 522299-AF 522320 sorszámmal nyilvántartásba kerültek, és az NCBI honlapján: www.ncbi.nlm.nih.gov alatt megtekinthetőek.

Az összes vizsgált mintát véve az aminosavszubsztitúciók száma 0–7 között váltakozott az ISD régióban, és 3–6 között volt a II. régióban. Az ISDR aminosav-változásainak medián értéke a tartósan reagálóknál 3, a nem reagálóknál 0,5 volt. Bár ez a különbség jelentős, de statisztikailag nem szignifikáns.

Az IFN-rezisztens betegeknél a 2218. aminosavpozícióban az összes eset közel egyharmadában (6/21) hisztidin helyett arginint találtunk. A szubsztitúciónak ezt a típusát egy esetben sem észleltük az IFN-ra reagálóknál. Ez a jelenség megerősíti *Frangoul és munkatársai* korábbi eredményeit, akik összefüggést találtak a non-responder státusz és az arginin jelenléte között a 2218-as pozícióban (8). A PKR-BR II. régiójának domináns szubsztitúciós helyei a 2259. (20/21), 2262. (21/21) és a 2266. (14/21) aminosavak voltak, más pozíciókban lévő aminosav változások aránya nem haladta meg az 50%-ot. A 2259. helyen az esetek 95%-ában leucin helyettesítette az izoleucint (20/21), egy betegnél pedig valin. A 2262-es pozícióban lévő valin helyett minden betegünkönél glutaminsavat (21/21) találtunk, a 2266 pozíció-

aa	2209	2248	2274	
	↓	↓	↓	
HCV-1b (HCV-J)				
<u>PSLKATCTTHHDS PDADLIEANLLWRQEMGGNITRVESENKVVILDSFDPIRAVEDEREISVPAEI</u>				
SR				Mutációk száma
				↓
1	-----	-----	-----	0+4
2	-----	-----	-----	7+5
3	L---P-----	-----	-----	3+4
NR (TR+NR)				
4	-----	-----	-----	0+3
5	-----	-----	-----	1+3
6	-----	-----	-----	0+4
7	-----	-----	-----	1+3
8	-----	-----	-----	0+6
9	-----	-----	-----	1+5
10	-----	-----	-----	1+4
11	-----	-----	-----	0+3
12	-----	-----	-----	1+4
13	-----	-----	-----	1+4
14	-----	-----	-----	0+4
15	-----	-----	-----	2+4
16	-----	-----	-----	0+4
17	-----	-----	-----	0+5
18	-----	-----	-----	0+3
19	-----	-----	-----	0+3
20	-----	-----	-----	1+4
21	-----	-----	-----	1+3

2. ábra: Krónikus C-hepatitiszes betegeink IFN-terápia előtti mintáinak HCV1b PKR-BR aminosav-szekvenencia eredményei

ziciókban arra enged következtetni, hogy ezek nem véletlenszerű mutációk, hanem a HCV 1b prototípusa különbözik a HCV 1b-J-től hazánkban. Az analízis minták alapján a PKR-BR leggyakoribb aminosav-szekvenciája Magyarországon a következő:

PSLKATCTTHHDSFDPLRAEEDEGEISVPAEI.

Ennek ismeretében a nemzetközi kutatási eredmények hazai adaptálásánál figyelemmel kell lenni az eltérő magyar HCV 1b „quasispecies”-ből esetlegesen fakadó különbségekre.

A „sustained responder” betegek alacsony száma korlátozza a tanulmány statisztikai erejét, mely magyarázatot ad az ISDR aminosav-szubsztitúciók teljes számában talált nem szignifikáns különbségekre. A kis elemszám azonban természetes következménye annak, hogy hazánkban kevés a tartósan reagáló, krónikus HCV 1b-fertőzésből véglegesen meggyógyult beteg. A vizsgált betegek számát esetünkben tovább csökkentette az alkalmassági szelektálás.

Elővigyázatossággal kell kezelni azoknak a betegeknek a besorolását is, akik kezdetben reagáltak az IFN-ra (normális ALT-szint és negatív HCV-RNS PCR), de pozitívvá váltak az utánkövetési periódusban (6/21). Vitatható az a nemzetközileg alkalmazott, *Enomoto és munkatársai* által bevezetett besorolás, mely szerint ezen a tranziens responder betegeket a non-responder csoportba soroljuk. Különböző tudományos elméletek vannak az átmeneti reagálás mechanizmusára, de egyiket sem sikerült még hitelesen bizonyítani. A betegek pontosabb csoportosítása érdekében a tranziens responder betegek kezelés utáni szérummintáit a későbbiekben tovább kellene vizsgálni.

Köszönetnyilvánítás: G. J. köszönetet mond Dr. Raskó István professzor úrnak a MTA Szegedi Biológiai Központ Genetikai Intézet igazgatójának szakmai tanácsaiért és az Intézetben végzett munkája támogatásáért.

Kiemelt köszönet illeti asszisztensnőit, Papp Istvánnét és Szabóné Bartha Katalint, valamint a Szegedi Biológiai Központ Genetikai Intézet asszisztensnőjét, Radóné Dudás Máriát technikai segítségükért.

IRODALOM: 1. *Alberti, A., Benvegnú, L., Boccatto, S. és mtsai:* Management of HCV related liver disease. Prevention and Intervention in Liver Disease. Szerk.: Shouval, D. A Joint Postgraduate Course of the European and International Associations for the Study of the Liver. Madrid, Spain, 2002, 140-150. old. – 2. *Brandt, H. J., Forster, P., Rohl, A.:* Median-joining networks for inferring intraspecific phylogenies. *Mol. Biol. Evol.*, 1999, 16, 37-48. – 3. *Brecht, C.:* Hepatitis C Virus. *Molecular Biology and Genetic Variability.* *Digest Dis. Sci.*, 1996, 41 (Suppl.), 6S-21S. – 4. *Brecht, C.:* The direct interplay between HCV NS5A protein and infection transduction signal: from clinical to basic science. *J. Hepatol.*, 1999, 30, 1152-1154. – 5. *Dianzani, F.:* The Interferon system: definition and types. *The Interferon System.* Helth Sciences Press, English Edition., 1993, 7-40. old. – 6. *Enomoto, N., Takada, A., Nakao, T. és mtsai:* There are two major types of hepatitis C virus in Ja-

pan. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1990, 170, 1021-1025. 7. *Enomoto, N., Sakuma, I., Asahina, Y. és mtsai:* Mutations in the nonstructural protein 5A gene and response to interferon in patients with chronic hepatitis C virus 1b infection. *N. Engl. J. Med.*, 1996, 334, 77-81. – 8. *Frangoul, L., Creasta, P., Perrin, M. és mtsai:* Mutations in NS5A region of hepatitis C virus genome correlate with presence of NS5A antibodies and response to interferon therapy for most common European hepatitis C virus genotypes. *Hepatology*, 1998, 28, 1674-1679. – 9. *Gale, M. J., Korth, M. J., Tang, N. M. és mtsai:* Evidence that hepatitis C virus resistance to interferon is mediated through repression of the PKR protein kinase by the nonstructural 5A protein. *Virology*, 1997, 230, 217-227. – 10. *Gervain J., Simon G. jr., Papp I. és mtsai:* A magyarországi krónikus „C” vírushepatitises betegek vírus-típus- és szub-típus-meghatározása. *Orv. Hetil.*, 2001, 142, 1315-1319. – 11. *Ishak, K., Baptista, A., Bianchi, L. és mtsai:* Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J. Hepatol.*, 1995, 22, 696-699. – 12. *Kato, N., Hijikata, M., Ootsuyama, Y. és mtsai:* Molecular cloning of the human hepatitis C virus genome from Japanese patients with non-A, non-B hepatitis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1990, 87, 9524-9528. – 13. *McOmish, F., Yap, P. L., Dow, B. C. és mtsai:* Geographical distribution of hepatitis C virus genotypes in blood donors: an international collaborative survey. *J. Clin. Microbiol.*, 1994, 32, 884-892. – 14. *Nakano, I., Fukuda, Y., Katano, Y. és mtsai:* Why is the interferon sensitivity-determining region (ISDR) system useful in Japan? *J. Hepatol.*, 1999, 30, 1014-1022. – 15. *Nousbaum, J. B., Polyak, S. J., Ray, S. C. és mtsai:* Prospective characterization of full-length hepatitis C virus NS5A quasispecies during induction and combination antiviral therapy. *J. Virol.*, 2000, 74, 9028-9038. – 16. *Okamoto, H., Kurai, K., Okada, S. I. és mtsai:* Full-length sequence of a hepatitis C virus genome having poor homology to reported isolates: comparative study of four distinct genotypes. *Virology*, 1992, 188, 331-341. – 17. *Okamoto, H., Okada, S., Sugiyama, Y. és mtsai:* Nucleotide sequence of the genomic RNA of hepatitis C virus isolated from a human carrier: comparison with reported isolates for conserved and divergent regions. *J. Gen. Virol.*, 1991, 72, 2697-2704. – 18. *Pár, A., Gervain, J., Gógl, A.:* Hepatitis C virus infection: pathogenesis, diagnosis and treatment. *Scand. J. Gastroenterol.*, 1998, 33, 104-114. – 19. *Pár, A., Telegdy, L., Dalmi, L. és mtsai:* Therapy for chronic hepatitis C. *J. Physiology-Paris*, 2001, 95, 399-405. – 20. *Rispeter, K., Lu, M., Zibert, A. és mtsai:* The „interferon sensitivity determining region” of hepatitis C virus is a stable sequence element. *J. Hepatol.*, 1998, 29, 352-361. – 21. *Sarrazin, C., Berg, T., Lee, J. H. és mtsai:* Improved correlation between multiple mutations within the NS5A region and virological response in European patients chronically infected with hepatitis C virus type 1b undergoing combination therapy. *J. Hepatol.*, 1999, 30, 1004-1013. – 22. *Squadrito, G., Orlando, M. E., Cacciola, I. és mtsai:* Long-term response to interferon alpha is unrelated to „interferon sensitivity determining region” variability in patients with chronic hepatitis C virus-1b infection. *J. Hepatol.*, 1999, 30, 1023-1027. – 23. *Trépo, C., Pradat, P.:* Hepatitis C virus infection in Western Europe. *J. Hepatol.*, 1999, 31 (Suppl. 1), 80-83. – 24. *Zeuzem, S., Lee, J. H., Roth, W. K.:* Mutations in the nonstructural 5A gene of European hepatitis C virus isolates and response to interferon alfa. *Hepatology*, 1997, 25, 740-744. – 25. *Watanabe, H., Enomoto, N., Nagayama, K. és mtsai:* Number and position of mutations in the interferon (IFN) sensitivity-determining region of the gene for nonstructural protein 5A correlate with IFN efficacy in hepatitis C virus genotype 1b infection. *J. Infect. Diseases*, 2001, 183, 1195-1203. – 26. *Weiland, O.:* Treatment of naive patients with chronic hepatitis C. *J. Hepatol.*, 1999, 31 (Suppl. 1), 168-173. – 27. *Witthell, G. W., Beineke, P.:* Statistical analysis of combined substitutions in nonstructural 5A region of hepatitis C virus and interferon response. *J. Med. Virol.*, 2001, 63, 8-16.

(Gervain Judit dr., Székesfehérvár, Seregélyesi u. 3–5. 8000 e-mail: jgervain@mail.fmkorhaz.hu)

„Szeresd azokat, akik keresik az igazságot, de ne higgy azoknak, akik azt hirdetik, hogy megtalálták!”

Bródy

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, duplavak hatékonysági 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 placebo csoport (n=98) csak 20 mg enalapril. A kombinációs csoportban elért további vérnyomáscsökkenés nagyságát a randomizációkor mért értékhez képest tüntettük fel.

*20 mg enalapril

Referencia: 1. 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 

Az első trimeszterbeli vetélések morfológiai háttere

Marton Tamás dr.¹, Hargitai Beáta dr.², Böze Tamás dr.¹, Tankó András dr.³,
Csapó Zsolt dr.¹, Szende Béla dr.² és Papp Zoltán dr.¹

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar, I. Sz. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika, Budapest (igazgató: Papp Zoltán dr.)¹

I. Sz. Patológiai és Kórbonctani Intézet (igazgató: Kopper László dr.)²

Bács-Kiskun Megyei Önkormányzat Kórháza, Szülészeti és Nőgyógyászati Osztály, Kecskemét (osztályvezető főorvos: Godó György dr.)³

Bevezetés: Az első trimeszter patológiájával kevés irodalom foglalkozik. Ennek oka főleg a kérdés megközelítésének technikai nehézségeiben rejlik. Az I. trimeszter patológiájának felderítése elválaszthatatlan a praenatalis diagnosztikától. **Célkitűzés:** A szerzők az embriológiai vizsgálat szülészeti és kórbonctani gyakorlatát, az embryo fejlődésének és az egyes malformációk kialakulásának molekuláris alapjait, valamint az irodalomból ismert és praenatalisan diagnosztizált, első trimeszterbeli eseteket foglalták össze. **Módszer:** A Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, I. Sz. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinikáján a szerzők összesen hatvan, 70 g vagy annál kisebb, fejlődési rendellenességet hordozó ébrényt vizsgáltak 1995–2000-ig, praenatalis diagnózist követően. **Eredmények:** A malformációk között velőcsőzáródási rendellenességeket, az ikerképződés zavarait, testnyél defectust, kromoszóma-rendellenességeket, hydropsot, omphalocelét és gastroschisist észleltek. **Következtetések:** Az embriók patológiai vizsgálatától számos új eredmény várható mind a praenatalis diagnosztika, mind a fejlődési rendellenességek kialakulásának ma még felderítetlen területein.

Kulcsszavak: első trimeszter, molekuláris embriológia, molekuláris genetika, ultrahang-diagnózis, magzati patológia

Fetal examination of first trimester abortions. Introduction: Rather few papers are about first trimesters pathology. The reason of this roots in the technical difficulties. The first trimesters pathology can not be separated from prenatal diagnostics. **Objectives:** The authors summarized the molecular basis of embryology, malformations, and published cases that had been diagnosed prenatally. **Materials and methods:** In the I. Department of Obstetrics and Gynecology, Semmelweis University in Budapest between 1995. and 2000. altogether sixty embryos 70 gms or smaller were examined. **Results:** Malformations included neural tube defects, disorders of twinning, body stalk defect, chromosome aberrations, hydrops, omphalocele and gastroschisis. **Conclusions:** Examination of early embryos may discover many results on the fields of prenatal diagnosis and the pathomechanism of developmental abnormalities.

Key words: first trimester, molecular embryology, molecular genetics, ultrasound diagnosis, fetal pathology

A spontán vetélések és a praenatalisan észlelt fejlődési rendellenességek diagnózisát követő terhesség-megszakítások után indokolt patológiai vizsgálat végzése. Az első trimeszterbeli spontán vetélések dysmorphologiai feldolgozása rendkívül fontos lenne. Elsősorban technikai nehézségek (az apró méretek, a roncsolt anyag és a patológiai osztályok amúgy is fokozott leterheltsége) miatt ez gyakran elmarad.

Rövidítések: ADAM complex = amniotic deformities, adhesions, mutilations; AV channel = pitvar-kamrai septumdefectus; CRL = ülőmagasság (crown rump length); CVS = magzatboholy-mintavétel; NTT = nyaki bőrredő vastagság (nuchal translucency thickness); PC = post conceptionem; PM = post menstruationem; TG = tumor-növekedési faktor (tumor growth factor); TRAP = twin reverse arterial perfusion; 2D = két dimenziós; 3D = három dimenziós

Nemcsak saját meggyőződésünk, de a világ vezető intézményeiben nyert tapasztalatok alapján is állítható, hogy a megfelelően elvégzett embriopatológiai vizsgálatról számos, a malformatio kialakulására utaló megfigyelés várható, melyek aztán a minél korábbi praenatalis diagnózist segítik elő.

A fogantatást követő embryonalis kort a humán embriológiában Carnegie-stádiumokkal jelöljük (I. táblázat) (47, 49). A szigorúan vett embryonalis kor a Carnegie 23–24. stádiumig tart, ami a 8. postconceptionalis (PC) hétnek vagy a 10. postmenstruatiós (PM) hétnek felel meg.

A korai humán ébrény vizsgálatok a következő kihívásokkal szembesülnek:

– Az ultrahang-diagnózis felállítására ébrények esetén speciális tudást igényel.

1. táblázat: A humán embryo osztályozása

St.	PC nap	PC hét	PM hét	CRL mm	Külső jelek	Belső szervek
1	0-2	0	2		Megtermékenyített petesejt	
2	2-4				Morula	
3	4-6				Blastocysta	
4	6-12	1	3	0,1	Bilamináris embryo	Beágyazódás (9. napig)
5				0,2-0,4	Bilaminaris embryo pimer szikhólyaggal	
6	13				Bilaminaris embryo primitív csíkkal	
7	15	2	4	0,4-1	Trilaminaris embryo, notocordalis nyúlvánnyal.	Buccopharyngealis membrán megjelenik
8	18			1-1,5	Kialakul a notocordalis csatorna, a primitív gödör és megkezdődik a segmentatio	Kialakul a paraaxiális mesoderma, a páros szívcső, véregek jelennek meg a szikhólyagban
9	20			1,5-2,5	Kialakul az első három somita, a mély velőbarázda és rostralis a velősánc	A szívcsövek kezdenek egyesülni
10	22	3	5	1,5-3	4-12 somita, egyenes embryo, a velőbarázda centrálisan fuzionálni kezd	Az aszimmetrikus szívcső elkezd működni, ekkor a szív két rétegű (myocardium és cardiac jelly), megjelenik a tüdőbimbó
11	24-26			2,5-3,5	13-20 somita, a rostralis neuroporus záródik, megjelennek a felső végtagbimbók (24. nap)	A 1. és 2. garatív kialakul, ez az embryonális keringés kezdete, a buccopharyngealis membrán átszakad
12	26-28			3-5	21-29 somita, záródik a caudalis neuroporus, megjelenik a fark, az 5 arcnúlvány fúziójának kezdete (fronto-naso-maxillaris-mandibularis)	A 1.-3. garatív látható; a 28. napra a szívlooping befejeződött, és ekkor történik a bronchusok első dichotomicus bifurcatiója
13	28-32			4-6	30 ≤ somita (maximum 40-42, a végső szám 37), négy végtagbimbó látható (az alsó éppen csak megjelenik) felismerhető a szemhólyag	Az embryopajzs lateralis szélei a középvonal mentén egyesülnek, a szívüregek elválasztódása megkezdődik az endocardialis párna duzzadásával
14	31-35	4	6	5-7	Megnyúlt, elvékonyodott a felső végtag, a szemhólyag és az orrgödör látható	32. nap: az ureterbimbó behatol a metanephros blastemájá; a 35. napra a testfelszín teljes mértékben bezárul (ecto-meso-endoderma)
15	33			7-9	A szemgödör bezárul, az orrgödör jól látható, a kézlemez és antitragus kezd kialakulni	Telencephalon azonosítható, a szívben elkezdődik az interventricularis septum kialakulása
16	37	5	7	8-11	Retinapigment látható, megjelenik a fülbimbó, a lábszár és a lábfej látható	4-6. hét: az urorectalis septum növekedése, a vese két lebenyre oszlik
17	41			11-14	Kialakul a nasofrontalis árok, a fülbimbók tovább fejlődnek, a kézlemez sugár irányban növekszik, viszonylag nagy fej	Ekkorra az endocardialis párna kettéosztotta a pitvar-kamrai átmenetet. A billentyűk kialakulása és az aortopulmonalis septatio a 8. hétig tart
18	44	6	8	13-17	A kézlemez szélei az ujjaknak megfelelően barázdáltak, a könyök azonosítható, profilban az orrhegy azonosítható, a fül részletdúsabb, indifferens szeméremgumók láthatók	A két tüdőben a lebenyek azonosíthatók, a vesék a lumbalis régióba vándorolnak a 9. hétig
19	47			17-20	A törzs hosszabb és egyenesebb, fejflexio nem észlelhető, a végtagok egyenesek és előremutatnak, lábon kifejezett öregujj-kiemelkedés, fiziológiás középbél herniatio	További vesedifferenciatio
20	50			21-23	Hajlított könyök, kezek még nem találkoznak középvonalban, a végtagokon superficialisan érplexus látszik vonalként	A jobb és a bal AV-szájadék elkülönült
21	52	7	9	22-24	Az ujjak szétváltak, hosszabbak megduzzadt érzőpárnákkal, a kezek és lábak közelednek, hogy találkozzanak a középvonalban, a feji vascularis plexus a fejtetőhöz közel, a frontonasalis és maxillaris arcnúlványok egyesültek	
22	54			25-27	Lábujjak szétváltak és hosszabbak, a fejen látható vascularis vonal 3 útra van a szem-fül szint és koponyatető között. A tragus-antitragus jobban azonosítható	
23	56			28-30	A végtagok hosszabbak, érettebb kinézetűek, a fej kerekébb, a vascularis plexus majdnem a koponyatetőn van, a szemhéjak egyesülnek	A szív vénás törzsei kialakultak
24		8	10		A férfi és női genitálék elkülöníthetők	Csontvelő a humerusban

St. = Carnegie-stádiumok; PC = postconceptionalis kor; PM = postmenstruatiós kor

– Dysmorph embriók esetén a terhességmegszakítás során az ébrény épségének megóvása érhető módon csak másodlagos szempont.

– Spontán vetélések esetén sem könnyű megfelelően értékelhető anyagot nyerni.

– Szociális terhességmegszakítás esetén pedig nem cél, hogy az ébrény embryologiai feldolgozásra alkalmas legyen.

Embryologiai feldolgozás és megfigyelések szempontjából legérdekesebb a fogantatást követő első 8 hét volna, mivel az alapvető fejlődési folyamatok ekkor mennek végbe. Dolgozatunkban a 14. terhességi hét előtt diagnosztizált fejlődési rendellenességeket és saját 60 fetopathologiai esetünket ismertetjük.

Intrauterin diagnózis és patológiai feldolgozás I. trimeszterbeli embriókon

Praenatalis diagnosztika

Intrauterin diagnózis felállítható invazív és noninvazív módszerekkel. Az embryofoetoscopia során az amnionrétegbe vezetett embryoscop segítségével direkt módon lehet tanulmányozni a fejlődő embriót. A módszer invazivitása, időigényessége és a szükséges speciális tudás miatt nem vált rutinná (56, 57).

Noninvazív vizsgálati eljárás az ultrahang- és az MRI-vizsgálat. Az utóbbi a technika fejlődésével alternatívája lehet az ultrahangvizsgálatnak, egyelőre azonban drága és még nem elég gyors ahhoz, hogy a fejlődő embrióról real-time üzemmódban képet tudjon adni (38).

Az utóbbi időben a háromdimenziós rekonstrukció segítségével az ultrahang-diagnosztika terén is új lehetőségek nyíltak (28, 29, 46). Az eljárás előnye, hogy noninvazív, és egyelőre főként a testfelszín érintő elváltozásokat lehet könnyebben azonosítani (hasfalzáródási zavar, archasadék, végtag/csontfejlődési rendellenességek). A magzat kisebb ultrahang-sugárterhelésnek van kitéve. Doppler-vizsgálattal kombinálva angiogramhoz hasonlóan lehet érstrukturákat kirajzolni. Számos vizsgált szerv esetén többletinformációval szolgál a 2D ultrahanghoz képest, mint például a szív, arc, végtagok, szikhólyag és a nyaki redő (40).

Az orvosi diagnosztikával szemben támasztott igények megkövetelik a fejlődési rendellenességek minél korábbi intrauterin azonosítását. Ennek háttérben az áll, hogy a „nem perspektivikus” terhességeket a terhesség minél korábbi szakában kiszűrjék és megszakítsák, csökkentve ezzel a terhesek pszichés megterhelését, az orvosi ellátás költségeit és a beavatkozások során jelentkező esetleges komplikációk számát.

Az első trimeszterbeli vizsgálatok speciális tudást igényelnek. Embryologiai szempontból az embryo anatómiai viszonyai napról napra változnak, és különböznek a középső trimeszterben megszokottól. A magzat mérete technikai problémát jelenthet, ezért

a transvaginalis megközelítés gyakran szerencsésebb, mint a transabdominalis vizsgálat. A vizsgálatok objektivitásának érdekében standardizálni kell az embryo orientációját és pontos terhességi kort kell megállapítani az ultrahang segítségével (4, 5). Az embriók ülőmagassága (CRL) alapján a terhességi kort $\pm 0,9$ nap pontossággal meg lehet határozni (76). Az olyan kromoszóma-rendellenességek, mint a 21-es, a 13-as trisómia, a 47 XXX, a Klinefelter-szindróma nem befolyásolják a CRL-t, de 18-as trisómia esetén az szignifikánsan kisebb (39).

A kromoszóma-rendellenességek azonosításának egyik ma használatos legfontosabb módszere a „nuchal translucency thickness”, a nyaki bőrredővastagság mérése. A vizsgálatot minden terhes esetében el lehet végezni akár hasi akár hüvelyi úton (9). A tarkótáji bőrredővastagság (NTT) mérésének optimális időpontja a 13. gesztációs hét (9, 83). *Economides* összefoglaló tanulmányában az NTT 114 000 betegen mért adatait összesíti (21). Az NTT 2,5 mm (95 percentilis) – 3,0 mm (99 percentilis) fölötti értéke a különböző tanulmányok alapján 70%-os szenzitivitással jelzi aneuploidia jelenlétét. A NTT nem csak aneuploidia esetén növekszik. A megnövekedett NTT kromoszómaeltérés nélkül is genetikai betegség előfordulásának jele lehet (8). Más vonatkozásban *Schwarzler és mtsai* 110 euploid magzattól 9 major szívfejlődési rendellenességet talált. Ezek közül mindössze egy esetben volt az NTT 2,5 mm-nél nagyobb (65). *Economides és mtsai* viszont úgy találták, hogy megnövekedett NTT esetén különböző egyéb strukturális anomália, szindróma, csontfejlődési, szívfejlődési rendellenesség, spontán vetélés, koraszülés is előfordulhat (21). Az NTT vastagság megállapítása tehát az aneuploidia szűrésére alkalmas, azonban egyéb kórképekkel való kapcsolata további megfigyeléseket igényel. Az NTT patológiai vizsgálat során jól mérhető.

A csontfejlődési rendellenességek megítélése is hasznos volna az első trimeszter során. Ennek alapvető feltétele a csontméretek standardizálása. *Gabrielli* tanulmánya alapján a femur hosszúsága nem a terhességi korról, hanem a biparietális átmérővel mutatott összefüggést (23). Bár *Gabrielli és mtsainak* 5 esetből mindössze kétszer sikerült csontfejlődési rendellenességet diagnosztizálni az első trimeszterben a femur mérete alapján, mégis elképzelhető, hogy további megfigyelések lehetőséget teremtenek legálább a chondrodysplasiák egy részének diagnosztizálására.

A 2. táblázat a praenatalisan diagnosztizált első trimeszterbeli eseteket tartalmazza.

Az első trimeszterben végzett ultrahangvizsgálatok értékelése

Az első trimeszterbeli vizsgálatok során előfordulhatnak álpozitív és álnegatív esetek. Aránylag nagy számban lehet a látott elváltozás átmeneti, például hygroma colli (cysticus hygroma) vagy megnövekedett NTT (20). Egy nagyobb tanulmányban az észlelt hydronephrosis vagy a plexus chorioideus cysta 39%-ban csak átmeneti volt (10). *Jauniaux és mtsai*

2. táblázat: A praenatalisan diagnosztizált és közölt fejlődési rendellenességek 16. terhességi hétig bezárólag

Diagnózis	Esetszám	Terhességi hét (referencia)
Velőcsőzáródási rendellenesség, anencephalia	5	12–13–14 (82)
Lumbalis spina bifida	1	10 (3)
Meckel–Gruber-szindróma	3	9 (6)
Dandy–Walker-cysta	1	12 (82)
Holoprosencephalia	1	10 (77)
	3	(74)
	3	10 (84)
	1	9 (7)
	1	10 (48)
Acrania	1	12 (82)
Blomstrand letalis osteochondrodysplasia	1	12 (18)
Osteogenesis imperfecta	1	13 (23)
Achondrogenesis	1	13 (23)
Hypophosphatasia	1	14 (73)
Conjoined twin	2	8,13 (42)
	1	10 (46)
	3	8–12–11 (72)
	1	14 (82)
TRAP sequence	1	12 (66)
Hygroma colli	3	12 (82)
Cystás vese	1	12 (82)
Megacystis	16	13 (22)
Prune belly-szindróma	1	12 (31)
Body stalk anomália	1	10 (25)
Omphalokele	17	11–16 (85)
	1	12 (82)
Gastroschisis	2	13 (82)
Iniencephalia	1	12 (82)
Univentricularis szív	1	12 (82)
Ectopia cordis	11	13 (82) 9 (75)
Spondylocostalis dysostosis és diaphragmahernia	1	12 (41)
Összesen	82	

echoszegény thoracalis cystát diagnosztizáltak a 11. terhességi héten a mellkas bal felében, mely bőrdómával is szövődött egy dizygoticus ikerterhességben. Három héttel később a mellkasi cysta drainage-át tervezték de a cysta és oedema addigra eltűnt és később mindkét magzat egészségesen született terminusban (33). Egy másik esetismertetés conjoined twin álpozitív diagnózisáról számol be a terhesség 9. hetében, mely az utánkövetés során később nem igazolódott (78). Az I. trimesterbeli ultrahangvizsgálatok során tehát nagyon óvatossá kell lenni a genetikai tanácsadás során a döntéshozatalban.

A részletes korai ultrahangvizsgálatok elterjedését az is gátolja, hogy a magzat kiterjedt anatómiai elemzése időigényes a kicsiny méretek miatt, ezenkívül a magzat anatómiai képe jelentősen különbözik a 18. héten végzett, 2. genetikai ultrahangvizsgálatkor megszokottól. Az ultrahangvizsgálatot végző személynek ezért kielégítő embryologiai ismeretekkel kell rendelkeznie. Az első trimesterbeli ultrahangszűrés korlátait az adja, hogy bizonyos szervek működése az első trimester vége felé kezdődik el,

emiatt például a vesék funkcionális vizsgálata nem képzelhető el a vizelettermelés megindulása előtt. Más elváltozások megítélése, mint például a hydrocephalus és az omphalokele teljes mértékben bizonytalan a korai terhesség során.

Az első trimesterbeli ultrahangvizsgálat hatékonysága

Economides és mtsai szerint a 12–13. terhességi héten pusztán az NTT mérésével a strukturális eltérések 68%-át, míg a kromoszóma-rendellenességek 81%-át sikerül azonosítani. Ugyanakkor kiemelik, hogy a II. trimesterben végzett genetikai szűrés nem hiábavaló, és szükséges az I. trimesterbeli vizsgálat támogatására. Az olyan kórképek esetében, mint a szívfejlődési rendellenességek, vagy a spina bifida pedig elengedhetetlen a II. trimesterbeli genetikai szűrés (21). *Whitlow és mtsai* a strukturális anomáliák 59%-át diagnosztizálták korai terhesség során (6443 foetus közül 92-ben malformatio fordult elő) (82). *D’Ottavio és mtsai* 4078 foetusból 88 esetben találtak fejlődési rendellenességet, 54 malformatio detektálható volt az I. trimester során is (61%). Magyarországon *Tankó és mtsainak* az előforduló malformatiók 50,5%-át sikerült diagnosztizálni az első trimesterben (70).

Patológiai feldolgozás

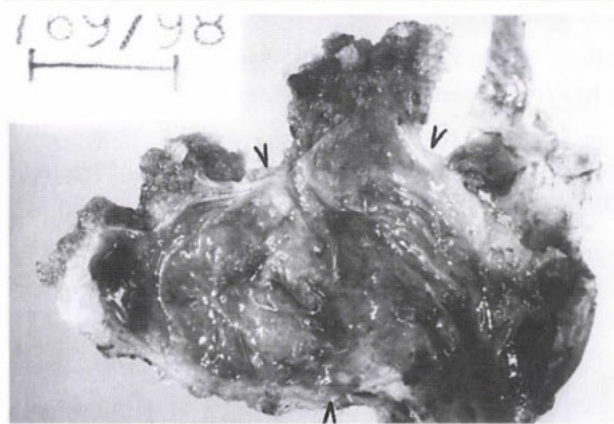
Az embryonalis kor

A fejlődési rendellenességek jó része az embryonalis élet során alakul ki. Embryonalis kor alatt szoros értelemben véve a conceptiót követő első 56 napot értjük, mivel a legtöbb alapvető fejlődési folyamat ezen belül következik be. A korai embryóban az elkötelezett sejtekben a gének szigorú sorrendben aktiválódnak vagy éppen gátlódnak, génhálózatokat alkotnak. Ennek a folyamatnak a következménye a sejtek elköteleződése különböző fejlődési irányokba. Az, hogy az egészséges embryo teste hogyan alakul ki, és az, hogy a malformatio minek a következménye, sajnos ezek mögé a ma még jórészt felderítetlen folyamatok mögé van elrejtve. A korai embryo a patológiai vizsgálatok, méretei miatt a praenatalis diagnosztika számára jórészt elérhetetlen, nehezen vizsgálható, bár az imént említett okok miatt a fejlődéstannak és a patomorfológiának legérdekesebb részét képezné (13, 34).

A korai spontán vetélések embryóinak makroszkópos vizsgálatára vonatkozóan több kiváló tanulmány született. Ismert, hogy a spontán vetélések kapcsán (beleértve a missed abortion mintákat is) a fogantatást követően exponenciálisan csökken a kromoszóma-rendellenességek gyakorisága. Míg az egészen korai vetélések esetén ez az arány 73%, a morfológiai szempontból normális embryóban már csak 20% (13, 34, 54). A magyarországi populáció vonatkozásában ehhez hasonló eredményeket kaptak (24, 51).

Minél fiatalabb az ébrény, annál gyakrabban fordul elő fejlődési rendellenesség és súlyos fejlődési dezorganizáció. Nagyszámú korai spontán abortum vizsgálata alapján az embriókat morfológiailag szempontból négy csoportba lehet osztani (GD = growth disorganisation) (13):

- GD1: blighted ovum, az üres chorionzsákban nem látható embryo (1. ábra).
- GD2: 1–4 mm-es amorf szövet, felismerhető embryonalis struktúra nélkül.
- GD3: az embryo elongált, maximum 10 mm-es, retinapigmenten kívül más struktúra nem ismerhető fel.
- GD4: felismerhető az embryo, de fejlődése zavart szenvedett, legkülönbözőbb fejlődési rendellenességeket hordozhat.



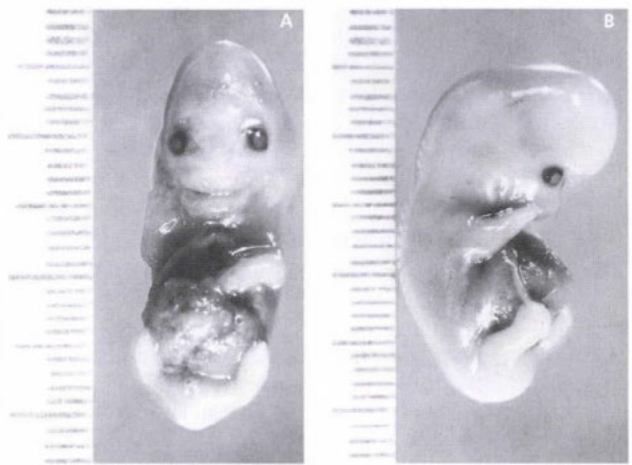
1. ábra: Blighted ovum. A formalin fixált szövet közepén látható fényesebb terület felel meg az üres petezsáknak (nyílhegyek)

A molekuláris genetika fejlődésével lehetőség nyílna a korai embriókban génexpressziót vizsgálni, azonban a missed abortionok esetében az autolysis meggátolja a messenger RNS kimutatást. A fejlődési rendellenességek vizsgálatára elsősorban állatkísérletekben nyílik lehetőség.

A humán embryo tudományos feldolgozását az embryonalis kor meghatározásával, az embryonalis stádiumbeosztással kezdjük (21) (1. táblázat, 2. ábra). Az apró méretek miatt dissectiós mikroszkóp segítségünkre lehet, de nagyobb ébrények esetén a fejlődési rendellenességek jelentős része szabad szemmel is azonosítható. A makroszkópos megítélést követően jól lehet tájékozódni az embryo szövettani metszetén. Az 5–10 µm vastag szövettani metszetek jó áttekintést adnak az embryo szöveteiről.

Postembryonalis (fetalis) kor

Az alapvető fejlődési folyamatok lezajlását követően (a végtagok, a csontok, a testfelszín, a keringési, a kiválasztási, a légző-, bélrendszer szerveinek és az idegrendszer alapvető anatómiai struktúráinak kialakulása után) már csak minőségi fejlődés és differenciálódás játszódik le. Más megközelítésből úgy le-



2. ábra: Spontán távozott embryo. Az ébrény mérete és külső jegyei alapján Carnegie 20-as stádiumnak felel meg. (Az embryo mellé helyezett mérték CRL = 26–27 mm-t mutat, ami azonban nem mérvadó, mert az ébrény mögött helyezkedik el és a vetülés miatt nagyobb értéket mutat.) A kéz ujjai jól, a lábujjak kevésbé ismerhetők fel. A könyök azonosítható, a láb egyenes. Előlnézetből az indifferens gonádok láthatók. A nyitott hasfal morfológiailag omphalokelére emlékeztet, mely méretét tekintve jóval nagyobb, a fiziológiás középbel-herniatiónál. Az ábrán látható, részben autolyzált ébrény esetében feltételezhető, hogy a hasfali defectus műtermék, post mortem alakult ki [(A) előlnézet, (B) oldalnézet]

het fogalmazni, hogy lezárul a malformációk kialakulásának kora és dysmorphologiai szempontból a továbbiakban dysruptio vagy deformatio létrejöttével kell számolni.

A postembryonalis korból jelentős számú praenatalisan és/vagy patológiai vizsgálat során diagnosztizált esetet ismertetek. Az első trimeszterbeli postembryonalis kor dysmorph embrióinak vizsgálatától azt várhatjuk, hogy a fejlődési rendellenességek kialakulásának kronológiáját, morfológiai stádiumait, a fejlődési rendellenességek fenotípusos megjelenési formáinak kiteljesedését tudjuk ezáltal pontosabban megismerni.

Az első trimeszterbeli fetopatológiában általában nem használunk speciális módszereket (2, 62, 69). Az anyagfeldolgozásban a méretek kicsinyége miatt különös jelentőséget kapnak az egészen apró elváltozások. A patológusnak tisztában kell lennie az embryonalis folyamatokkal, hogy meg tudja különböztetni a kórosat az éptől, a normális variánsoktól és azonosítani tudja a normális fejlődés megfelelő stádiumait. Kivételesen mégis szükség lehet olyan speciális technikára, mint például a kisméretű embryo teljes beágyazására, mely egyrészt a kórosat demonstrációját segítheti, másrészt ilyen módon a mikroszkóp segítségével lehetségessé válik az egyes fejlődési rendellenességek szöveti szinten történő vizsgálata.

Amennyiben az összes első trimeszterbeli embriót részletesen dysmorphologiaiailag vizsgálnánk ultrahang segítségével, majd az összes elvetélt első trimeszterbeli embriót patológiai, dysmorphologiai vizsgálatnak vetnénk alá, az jelentősen megnövelné mind az ultrahang-laboratóriumok, mind a patológi-

ai laboratóriumok rutin munkáját. Azonban egyre inkább szükség van a patológiai feldolgozásra első trimesterbeli vetélések esetén is, mert a második trimesterbeli foethopathologiai vizsgálathoz hasonlóan fontos információkat nyerhetünk belőle.

A molekuláris embryologia alapjai

Az emberi és állati test felépítése egy konzervatív, évmilliók óta változatlan génrendszeren alapul, melynek alapjai és struktúrája nem változott az eltelt idő során.

Az embryologia forradalma a *Drosophila melanogaster* homeobox géneinek felfedezésével kezdődött. A *Drosophila* minden anatómiai egységét külön gén kódolja, melyet homeobox géneknek nevezünk. Van olyan, amelyik a szem kialakulásáért felelős, van amelyik a szárnyakért. Kísérletes vizsgálatok kimutatták, hogy a különböző homeobox gének mutációi eltérő fenotípust eredményeznek, úgy mint szárny nélküli, egyszemű, láb nélküli, stb. Később az is kiderült, hogy hasonló bázisrend jellemzi az evolúció során egészen a legfejlettebb állatokig a génállomány különböző testrészekért felelős részeit, amelyek ráadásul megőrizték „szervspecifitásukat” is, például a muslicában a szemért felelős gének megfelelő gén az egérben is a szemmel kapcsolatos funkciót lát el.

A test sémáját szabályozó gének kaszkádja határozza meg (43). A gének funkcióját először a *Drosophila*-ban írták le. A gének első szintje a „maternal effect” gének. Az embryo axisait határozzák meg, növekedési faktorok, koncentrációgradiens alapján. Ezeket a géneket a „zygotikus” gének kapcsolják ki (második szint), melyek szegmentációs gének és a *Drosophila* embryót virtuálisan identikus szegmentumokra osztják (szegmentációnak megfelelő a gerincesekben a garatívek és a csigolyák). A „zygotikus” gének termékei transzkripció faktorok, melyek más géneket kontrollálnak. A kromoszóma különböző régióhoz kötődnek, és on/off mechanizmus szerint kapcsolják ki vagy be a megfelelő géneket. A harmadik szint a „homeobox” gének szintje, mely egy 61 aminosavból álló fehérjét kódol, ami a test különböző részeiért felelős géneket ismeri fel. A *Drosophila*-ban a homeobox géneket annak alapján nevezik el, hogy a test melyik részét határozzák meg. A filogenézis során ugyan a gének funkciója változott valamelyest, de például a Hox gének expressziójára szükség van a nyaki, thoracalis, lumbalis és sacralis csigolyák kialakulásához. A homeobox gének mennyisége megnégyszereződött az evolúció során (63).

A homeobox gének működésének a következő jellemzői vannak (44):

1. A gének a kromoszóma mentén hasonló sorrendben helyezkednek el, mint amilyen sorrendben expresszálódnak az antero-posterior tengely mentén.

2. Rendszerint minél hátrébb helyezkedik el az adott testrész, annál több gén határozza meg.

3. A hátsóbb testrészt determináló gének funkciókiesése következtében attól proximalisabb testrész alakul ki (de az anterior gének overexpressziója is ezt eredményezi).

4. Amennyiben egy területen hátsóbb testrészt determináló gén aktivizálódik, akkor hátsó struktúra (szelvény) alakul ki. (de hátsóbb területet determináló gén overexpresszió is ezt eredményezi)

5. A homeobox gének egy specifikus DNS-hez kötődő proteint kódolnak, mely transzkripció faktoroként működik.

6. A legtöbb homeobox gén azonos irányban íródik át, az 5'-véggel a Hox cluster vége felé elhelyezkedve.

A fejlődési rendellenességek szempontjából legérdekesebb embryonalis események jóval az előtt zajlanak, hogy a praenatalis képződő diagnosztikai eljárások számára az embryo elérhető volna. Ezért különleges jelentősége van az egészséges embryókon végzett génexpresszió vizsgálatának, melynek során a humán embryo normális fejlődését megismerhetjük. Állatkísérletekben gén „knock out”-ok segítségével génhálózati struktúrák működését lehet megismerni. Egyes gének kiesésének kapcsán – meglepő módon – humán fejlődési rendellenességekhez hasonló képek fordulnak elő. Magyarazatot lehet találni a kísérletek alapján bizonyos fejlődési rendellenességek kialakulására, és ebből néhány humán vonatkozású következtetést is sikerült már levonni. Ennek kapcsán várhatóan számos további fejlődési rendellenesség, szindróma, asszociáció kialakulásának titka megfejtésre kerülhet.

Állatkísérletek alapján felfedezett génhibák emberi fejlődési rendellenességekben

Néhány példán keresztül szeretnénk bemutatni, hogy milyen humán eredménnyel járt a kísérletes embryologia.

Holoprosencephalia

A holoprosencephalia embryologiai szinten nem csupán a központi idegrendszer fejlődési rendellenessége, hanem a teljes fej-arc régió fejlődési zavara is. 1964-ben a *Pediatrics*-ben olvashattuk a következőket: „The face predicts the brain” Tehát az arc fenotípusa alapján következtethetünk az agy fejlődési rendellenességére. Hogy mi ennek az oka, azt az elmúlt 35 év alatt legalább részben sikerült megoldani.

A Zebrafish embryo gastrulájában egy központi neuralis lemez, agy- és retinatelep jelenik meg, mely egy középvonali szignál hatására kettéválk úgy, hogy a diencephalic praecursor areából sejtek vándorolnak rostralis irányba. Középvonalszignál híján egy középvonalbeli struktúra alakul ki, ami cyclopiát és holoprosencephaliát eredményez (79). A craniofacialis fejlődésben a Sonic Hedgehog proteinnak (SHH) jelentős szerepe van. Mutációja emberben holoprosencephaliát okoz (58). A fejben az axiális mesodermában az első expresszálódó szignálprotein az SHH. Csirkeembryóban az SHH-szignál átmeneti kiesése hypotelorismust, teljes kiesése a frontonasalis és maxillaris nyúlvány egyesülésének hiányát okozza (ajak szájpadasadék analóg). Az SHH overexpressziója pedig hypertelorismushoz vezet. Az SHH egyébként a frontonasalis és maxillaris nyúlvány ectodermájában expresszálódik (32).

Kísérleti állatban indukált fejlődési rendellenességek genjeit a humán genomban keresve, a következő holoprosencephaliáért felelős génlokuszokat találták:

– HPE1: 21p22.3 kromoszómaregióban, mely a lanosterol szintáz gént kódolja. A lanosterol szintáz gén a Sonic Hedgehog protein aktivizálásában vesz részt (59).

– HPE2: 1 Mb szakasz, a 2p21-es régióban, mely a SIX3, humán homeobox gént kódolja. SIX3 esszenciális a velőlemez és szemtelep kialakulásában (80).

– HPE3: 300 kb szakasz a 7q36-os régióban, mely a humán Sonic Hedgehog (hSHH) gént kódolja (61).

– HPE4: 18pter-q11.3, mely TG (tumor growth) increasing faktort kódol, mely egy nukleáris faktor és a retinoidsav-érzékeny génkötőhelyeken a retinoidsav kompetitív antagonistája. A retinoidsavat mint teratogént hozzák öszefüggésbe a holoprosencephaliával (60).

– HPE5: 13q32, cink finger transzkripció faktor kódol (ZIC2), mely génextpresszió aktiváló (11).

– Smith–Lemli–Opitz-szindróma: génlokalizáció: 11q12–13. Autoszomális recesszív módon öröklődő betegség, mely az endogén koleszterinszintézis defektusa (szterol-delta7-reduktáz gén mutációja) által okoz holoprosencephaliát (81). A koleszterin az SHH aktiválódáshoz szükséges, ennek kiesése az SHH hiányának minden következményét okozza (35).

DiGeorge szindróma és a 22q11 microdeletio

A DiGeorge-szindróma öröklött immundeficiencia, thymushypoplasia és mellékpajzsmirigy-hiány jellemzi. A fejlődési rendellenesség a 3. és 4. garatívet érinti, más szóval, mivel a neural crest eredetű sejtek és szervek érintettek, neurocristopathiának is nevezik. Megfigyelték, hogy a szindróma gyakran jár együtt conotruncalis nagyér/szívfejlődési rendellenességgel. A további tünetekkel kibővített körkötet CATCH-22 szindrómának hívják (cardiac defect, abnormal facies, thymic hypoplasia, cleft palate, hypocalcemia, a 22-es kromoszóma deletiója) (53).

A deletio a 22q11 lokuszon található, és egy minimum 500 kbp méretű régiót érint (19). A neural crest eredetű kopolyúv mesenchymát kiterjedten tanulmányozták állat modellben. Egérben null mutációt hoztak létre endothelin-1 génre, mely a humán CATCH-22 szindrómának megfelelő fenotípust eredményezett. Kísérleteik során választ kaptak arra is, hogy a hypoplasiás aortaív milyen módon alakul ki (71). Egy genetikai géncaszkádot fedeztek fel: Sejtsors analízissel kiderítették, hogy nem a megfelelő sejtek vándorlásának az elmaradása a felelős a hypoplasiás aortaív kialakulásáért, hanem a megfelelő anatómiai struktúrák elsorvadása a következő mechanizmus révén: a garatívek hámszejtei endothelin-1-et expresszálnak. Az endotheliumban expresszáldó endothelin-1 az alatta levő kötőszövetben dHAND, helix-loop-helix transzkripció faktor expresszióját fokozza. Ugyanott az érfalban két proliferációs faktor, az Msx1 és Msx2 is átíródik, melyek közül a Msx1 proliferatív faktor. Msx2 hatására az aortaívet alkotó sejtek apoptotissal elpusztulnak. dHAND null statusú egerek esetében Msx1 nem detektálható, így Msx2 fejt ki a hatását, az aortaív apoptosis áldozata lesz (eltűnik), és kialakul a hypoplasiás aortaív.

Holt-Oram szindróma és a Tbx5 gén

A Holt-Oram-szindróma felső végtagi és szívfejlődési rendellenességgel jár. A háttérben T-box gén mutáció áll (Tb \times 5), mely T-box homeobox gén különböző szervek és végtagok fejlődéséhez elengedhetetlen (1). A gén a 12-es kromoszóma 12q34 régiójára lokalizálódik. A Nbx5 gén Xenopus embryóban alapvetően fontos a szív kialakulásához (30).

Csx/Nkx2.5 gén

Nem szindrómás congenitalis szívfejlődési rendellenességek és pitvar-kamrai vezetési zavar kapcsán találtak mutációkat a Nkx2–5 homeobox transzkripció faktor génjében (kromoszómalokalizáció: 5q35)

(64). A gén nemcsak a szív üregeinek elválasztódásában, hanem az atrioventricularis csomó működésében is szerepet játszik. Állatkísérletek alapján számos, a szív fejlődésében résztvevő gén szabályozója az Nkx2–5. Ez példát mutat arra, hogy bizonyos öröklődő szívfejlődési rendellenességek fenotípusa miért sokféle. Az is érthetővé válik, hogy egy adott családban az öröklött szívfejlődési rendellenesség egyszer miért morfológiai eltérésben, máskor pedig miért szívritmuszavarban manifesztálódik (26, 27).

A kísérletes embryologia segítségével a jövőben lehetséges lesz a fejlődési rendellenességek etiológiáját megfejteni.

– A trisomiák esetén úgy gondoljuk, hogy a társuló malformatiók oka a magzat trisomiája, de ugyanakkor az igazi okok felderítetlenek. Miért van például, hogy az egyik 13-as trisomiás magzatban több, a másokban kevesebb malformatio alakul ki? Az egyes fejlődési rendellenességek megfigyelése és a molekuláris mechanizmusok felderítése ezért közelebb vihet annak megfejtéséhez, hogy miért és milyen mechanizmus alapján vezetnek a kromoszóma rendellenességek fejlődési rendellenességhez.

– Izolált fejlődési rendellenességekben (nem szindrómás fejlődési rendellenességek) a Csx/Nkx2,5 gén mutációjához hasonlóan ki fog derülni a fejlődési rendellenességek kialakulási mechanizmusa (64).

– Más, izolált fejlődési rendellenességek esetében a génhálózat működésében bekövetkező zavar idézheti elő a fejlődési rendellenességet. Számos olyan betegség, melyet „multifaktoriális” eredetűnek tartunk, a génhálózatok működésének megértése által magyarázatot nyerhet.

– A GD1-4 stádiumú embriókban alapvető testsémát meghatározó tengelyek kifejeződése szenved zavart. Ennek következménye, hogy vagy nem alakul ki, vagy súlyos fejlődési dezorganizációt mutató torz embryo alakul ki. A GD1-es embriók esetében korábban, alapvetőbb gének funkciója esik ki, mint a GD3–4 embrióknál. Ez összhangban van a GD 1–2 stádiumban észlelt nagy arányú aneuploidiaival is. Ahhoz, hogy a molekuláris szinten lejátszódó embryologiai folyamatokat megismerjük, számtalan adatra van még szükség, melyhez kóros és egészséges humán embryok tanulmányozása során juthatunk hozzá. További génextpressziót, génfunkciókat és morfológiai változást célzó vizsgálatok is indokoltak állatkísérleti rendszerekben és null mutáns egyedekben.

Anyag és módszer

Ultrahang-diagnózis

A praenatalis diagnózist ATL, Ultramark 9 (Advanced Technology Laboratories – USA) ultrahang-berendezéssel, 3,5 MHz-es transzabdominalis, és 5 MHz-es transvaginalis vizsgálófejjel végzett ultrahangvizsgálattal állítottuk fel. Az 3. táblázat tartalmazza, hogy különböző betegségek esetén milyen arányban egyezett a praenatalis és a patológiai diagnózis.

3. táblázat: A sikeres ultrahang- és patológiai diagnózisok aránya

Diagnózis	UH/össz, (%)	Path./össz, (%)
Velőcsőzáródási rendellenesség	15/16, (93)	15/16, (93)
Conjoined twin	3/3, (100)	3/3, (100)
Body stalk anomália	2/2, (100)	2/2, (100)
Hydrops	12/12, (100)	9/12, (75)
Egy ülésben befejezés	9/9, (100)	5/9, (55)

A praenatalis diagnózist követően a genetikai tanácsadás keretében a szülőket felvilágosították a prognózisról, majd velük egyetértésben történt a terhesség megszakítása.

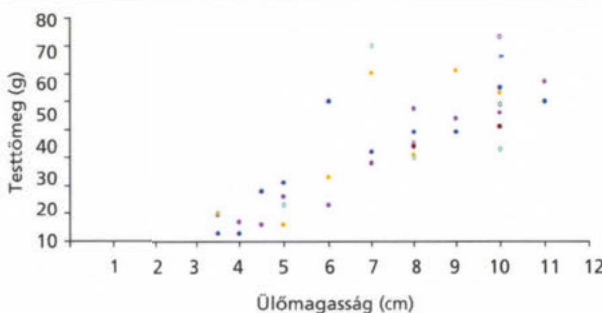
Patológiai feldolgozás

1995–2000-ig összesen 76 olyan postembryonalis korban lévő ébrény került vizsgálatra foetopathológiai laboratóriumunkban (Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, I. Sz. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika), melyek tömege 70 g. vagy annál kisebb volt. Vetélés szempontjából három csoportba osztottuk az embryokat: praenatalisan diagnosztizált fejlődési rendellenesség miatt végzett vetélésindukció, spontán vetélés és egy ülésben elvégzett terhességmegszakítás.

A foetopathológiai vizsgálati kérelmekon elég nagy bizonytalanság mutatkozott a terhesség korának vonatkozásában. A CRL-testtömeg arány tekintetében is nagy szórással találkoztunk. Például előfordult 35 mm-es CRL esetén 3 g-os, és 10 g-os magzat is; 70 mm-es CRL esetén a testtömeg 32 g és 70 g között változott (az adatok foetopathológiai feldolgozás során végzett méréssel születtek). Ennek részben az lehet az oka, hogy a vizsgált ébrények között néhány mumifikálódott, missed abortion, vagy éppen hydropicusan degenerált foetus is szerepelt.

A méréseket egy laboratóriumi, tizedgrammos beosztású Sartorius-mérlegen végeztük. A CRL-t a szabályoknak megfelelően mm-es beosztású flexibilis mérőszalaggal mértük. A feldolgozásba a maximum 70 g-os ébrényeket vettük bele. A vizsgálatból kizártunk 16 olyan magzatot, amelyek esetében anyai indikáció alapján történt a vetélésindukció. Ezt követően 60 magzat vizsgálati eredményét elemeztük (4. táblázat). A magzatok átlagos tömege: 34,02 × 20,82 g. Az 3. ábra tartalmazza a vizsgált magzatok testtömeg-CRL arányát.

A fixálatlan ébrényeket hagyományos módszerrel dolgoztuk fel, a szerveket in situ boncoltuk, és fotodokumentációt készítettünk.



3. ábra: A vizsgált ébrények biometriai adatai

Eredmények

Velőcsőzáródási rendellenesség

Összesen 16 velőcsőzáródási rendellenességben szenvedő magzatot vizsgáltunk (4. táblázat). Ebből 4 izolált anencephalia, 7 craniorachischisis (a velőcsőzáródási rendellenesség az agykoponyának és a gerincsatornának megfelelő területeket is érinti) és 5 spina bifida fordult elő. A 16 esetből 15 esetben praenatalisan megszületett a diagnózis. A praenatalisan nem diagnosztizált egy velőcsőzáródási rendellenességben az intrauterin elhalás miatt csak az került dokumentációra a leletekben, hogy a magzat nem mutat életjelenséget. Egy magzatnál a postmortalis vizsgálat nem erősítette meg a diagnózist, mert az egy ülésben elvégzett terhességmegszakítás következtében létrejött roncsolódás nem tett lehetővé érdemi patológiai vizsgálatot. A magzatok korai gestációs korból származtak. Ez magyarázza, hogy 4 esetben exencephalia volt megfigyelhető (4. ábra A és B).

A velőcsőzáródási rendellenesség és ezen belül az anencephalia testfelszín-záródási zavar. Első lépésként az agykoponya nem alakul ki. A primitív agyszövet szabadon „úszik” a magzatvízben (exencephalia), majd mechanikus vagy egyéb károsító hatásra elpusztul (15, 50), a végállapotot nevezzük anencephaliának.

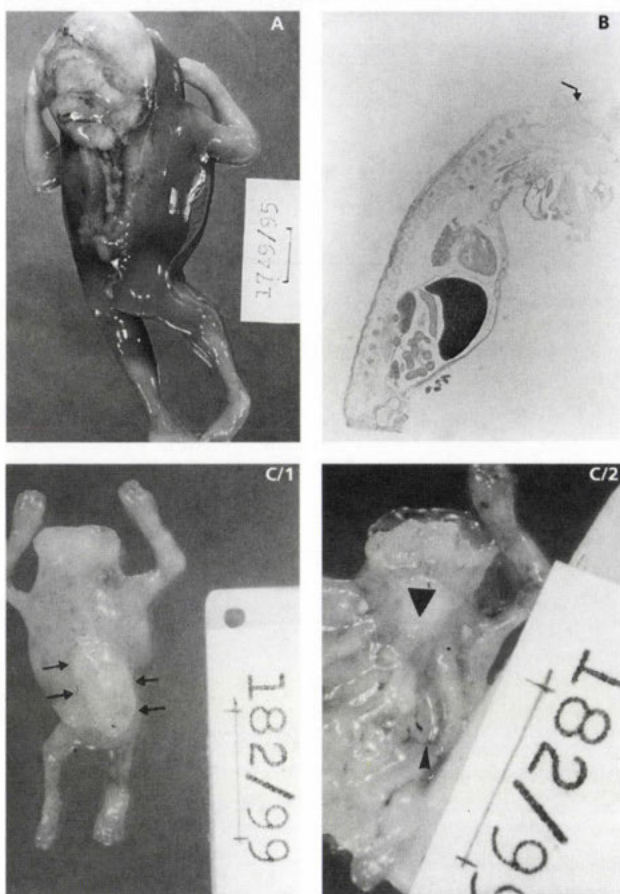
A velőcsőzáródási rendellenesség általában izolált és multifaktoriálisan determinált. Az általunk vizsgált velőcsőzáródási rendellenességben szenvedő ébrényekben aránylag nagy számban fordult elő társuló malformatio (15 esetünkben 5 alkalommal, 33%). Egy 12 hetes, craniorachischisisben szenvedő magzatnál bal oldali hernia diaphragmatica, egy másik esetben uterus bicornis volt megfigyelhető. Egy 10 hetes spina bifidás magzatban pedig a spina bifidához ectopia cordis társult (4. ábra C). Az elváltozás praenatalisan diagnosztizálásra került. Eddig a legkorábban a 9. héten diagnosztizáltak ectopia cordis (75). A két kórkép együttes előfordulása nagy valószínűséggel azzal függ össze, hogy mindkét rendellenesség esetében testfelszín-záródási zavarról van szó. A következő foetus esetében multiplex malformatio részét képezte a thoracalis, lumbalis és sacralis régiót is érintő spina bifida. Omphalokele, aortaív-interruptio, radiusagenesia és oligodactylia társultak a kórképhez. A harmadik magzat alapterettségű 18-as trisomia volt a következő fenotípusos jelekkel: vastagabb nyaki bőrredő, arteria umbilicalis singularis, omphalokele és spina bifida sacralis.

Egy magzat esetében az iniencephalia extrém formáját figyeltük meg (5. ábra). A rendellenesség a magzatot tízhetes rutin ultrahangvizsgálata során került felismerésre. Az ülőmagasság kisebb volt a terhességi korban várhatónál, nyaktájékon egy cysticus hygromára emlékeztető terimét találtunk. A fej hátranyomott és fixált volt, a végtagok arányaikban hosszszabak és rendellenes tartásúak. Prostaglandinnal történt vetélésindukciót követően vizsgáltuk a magzatot. A praenatalisan észlelt tüneteken kívül az ábrán jól látható az agyállomány foramen magnumon történő

4. táblázat: A diagnosztizált első trimeszterbeli foetalis esetek táblázata

No	Feth. No	Terh kor (hét)	Tömeg (g)	CRL (cm)	Diagnózis
Velőcsőzáródási rendellenesség					
1	666/95	14	39	8	Craniorachischisis, anencephalia
2	1528/95	10	2,9	3,5	Exencephalia
3	1749/95	14	21	5	Exencephalia
4	2042/95	14	48	8	Anencephalia
5	191/97	13	10	3,5	Craniorachischisis
6	228/97	12	18	4,5	Craniorachischisis, exencephalia, hernia diaphragmatica
7	31/98	10			Exencephalia
8	214/98	13	16	5	Craniorachischisis, exencephalia
9	182/99	10	2	5	Spina bifida, ectopia cordis
10	219/99	10	7	4	Spina bifida, omphalokele, aortaív-interruptio, radiusaplasia, oligodactylia
11	241/99	12	23	6	Craniorachischisis, uterus bicornis
12	248/99	11	6	5	Craniorachischisis, acrania
13	1/00	14	28	7	Craniorachischisis
14	182/00	11	10	3	Iniencephalia, meningokele occipitalis
Ikerképződés zavarai					
15	283/95	12	60	7,5	Conjoined twin, spina bifida („B”-nél)
16	107/97	9	9,5	3,5	Conjoined twin
17	123/99	12		6	Conjoined twin
18	153/99	12		5	Discordans ikerpár
19	154/99	12	3	5	Discordans ikerpár, „B”-acardius
Body stalk anomália					
20	107/98	14	32	7	Body stalk anomália
21	99/00	10	13	5	Body stalk anomália
Kromoszóma-rendellenesség					
22	415/95	13	30		13-as trisomia, polydactylia, b.o. gnatho-palatoschisis, hygroma colli
23	253/97	13	31	8	18-as trisomia, omphalokele, radiushypoplasia, oligodactylia
24	111/98	14	44	9	18-as trisomia, fenotípusos jelek, corpus callosum dysgenesis
25	183/98	14	30	8	18-as trisomia, gnathoschisis, VSD, kettős kiáramlású jobb kamra, vaskos tarkótáji redő
26	38/99	12	70	7	18-as trisomia, spina bifida, AUS, omphalokele
27	67/99	12	13	6	46 XX t(15,21), tarkótáji redő: 7 mm
28	268/99	14	49	10	18-as trisomia, gnathoschisis, hernia diaphragmatica
Spontán vetélés					
29	1810/95	14	50	11	Spontán, hydrops, gnathopalatoschisis
30	1953/95	14	21	9	Spontán
31	2015/95	14	55	10	Spontán, cheilo-gnatho-palatoschisis, microcephalia
32	2245/95	13	57	11	Spontán, autolysis
33	770/96	14	46	10	Spontán, autolysis
34	147/98	14	6	4,5	Spontán, autolysis, AUS
35	184/98	12	8,5	6,5	Spontán, foetus papyraceus
36	229/98	12	60	7	Spontán
37	29/99	9			Spontán, GD 3
38	165/99	14	33	10	Spontán
39	18/00	13	28		Spontán, ADAM-sequentia
40	30/00	14	66	10	Spontán, infectio
41	128/00	14	41	10	Spontán, mumificatio
42	163/00	14	61	9	Spontán, hydrops, infekció
Hydrops, hygroma colli					
43	518/96	14	61		Hydrops, hygroma colli
44	263/97	13	39	9	Hydrops, hygroma colli, aortaív-hypoplasia
45	163/98	13	28	7	Hygroma colli, szimmetriazavar, AV channel, persist. vena cava sup. I.s.
46	23/00	13	35	8	Hygroma colli, bélnonrotatio
Egyéb					
47	74/98	14	53	10	Ventriculomegalia, plexus chroideus cysta
48	2795/95	14	66	10	Omphalokele, bélnonrotatio
49	2/99	12	50	6	Omphalokele, hydranencephalia
50	181/99	14	70	10	Gastroschisis
51	33/00	14	34	8	DNS-szinten igazolt cystás fibrosis
Egy ülésben végzett terhesség megszakítás					
52	2704/95	13			Egy ülésben befejezés, autolysis
53	2705/95	14			Egy ülésben befejezés, hydrops foetalis miatt
54	56/97	13			Egy ülésben befejezés, hygroma colli miatt
55	111/97	14			Egy ülésben befejezés, multiplex malform.
56	225/97	13			Egy ülésben befejezés, cysta abdominalis, urethra obstructio
57	260/97	12			Egy ülésben befejezés, ventriculomegalia és hydrops miatt
58	219/98	11			Egy ülésben befejezés, osteochondrodysplasia miatt
59	86/99	14			Egy ülésben befejezés, oligohydramnion miatt
60	250/00	14			Egy ülésben befejezés, spina bifida miatt

No = sorszám; Feth No = foetopatologiai jegyzőkönyv szám; CRL = ülőmagasság



4. ábra: (A) Craniorachisis és exencephalia. A velőcső a cranio-cervico-thoracalis régióban nem záródott. A velőcső-záródási rendellenesség korai fázisával állunk szemben, amelyben az agyszövet még nem pusztult el szekunder módon. Jól látható ezenkívül, hogy az agy nem oszlott, holo-prosencephalosnak megfelelően. A kép gyakran látható exencephaliában; (B) Exencephalia sagittalis szövettani metszete. A feji részen jól látható a szabadon elhelyezkedő agyszövet (nyíl); (C) Spina bifida és ectropia cordis. Komplex testfelszín-záródási zavar, mely 1. mind a velőcső thoraco-lumbo-sacralis régióját (nyílak), 2. mind a mellső testfalat érintette (ectropia cordis: nyílfej, embryo feje: háromszög). A távoli testrészeket érintő malformatio összetett génműködési zavarra utal

herniatiója, a meningokele, mely a cysticus hygromát imitálta, a súlyos, főként thoracolumbalis lordosis, valamint a teljes gerincoszlop hosszában észlelhetően a csigolyák dezintegrációja. A fej nem típusosan „csillagnézó” pozíciójú. Ennek az az oka, hogy a lordosis nem a cervicalis csigolyákra lokalizálódott, hanem a mellkasi-ágyéki szakaszra. Az esetet az iniencephalia egy különlegesen súlyos formájának tartjuk. Ez eddig a legkorábban diagnosztizált iniencephalia eset (45). A gerinc és gerinchúr fejlődésének tanulmányozása alapján úgy tűnik, hogy az iniencephaliában a dorsoventralis axis kifejeződése szenved zavart (37).

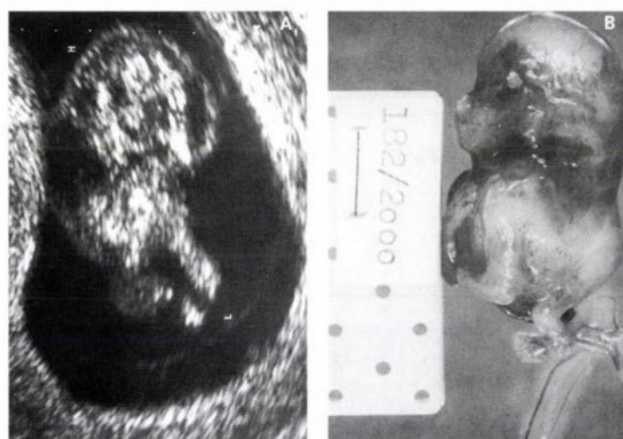
Az ikerképződés zavarai

A sziámi ikreket (összenőtt ikrek, conjoined twin) aránylag könnyű felismerni korai terhességben. Az eddig közölt esetek a 8.-tól a 14. terhességi hétig ter-

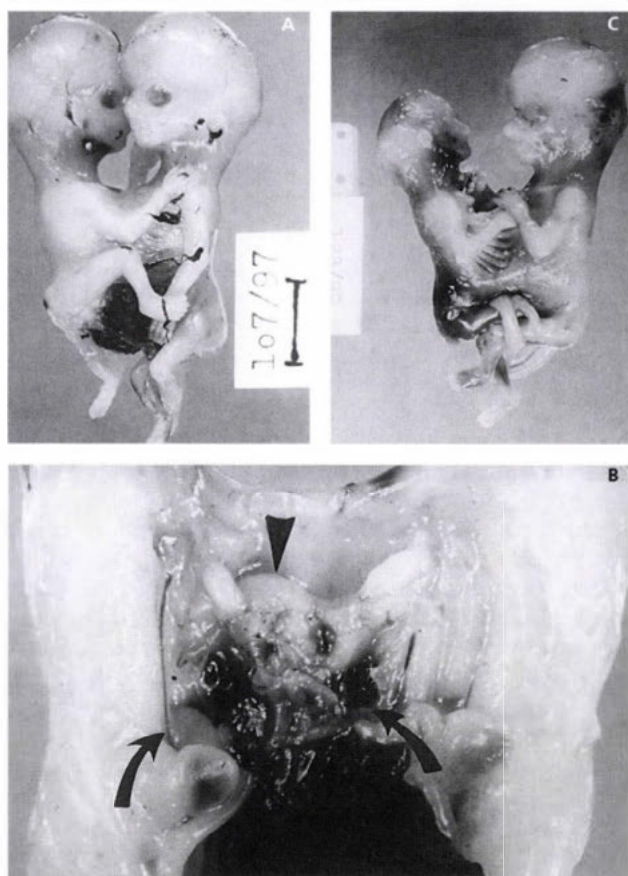
jednek (42, 46, 72, 82). Mindhárom esetünkben ultrahang-diagnózis született, 100%-os biztonsággal (a kis esetszámból statisztikai következtetés nem vonható le). A kis méretek miatt azonban a conjoined twin diagnózisával nagyon óvatosnak kell lenni, és szükség esetén a terhesség sorsáról történő döntést 1–2 héttel későbbre kell halasztani, mert ebben a súlyos fejlődési rendellenességben is fordult már elő álpozitív lelet (78).

Az összenőtt ikrekben a közös szervek a legváltozatosabbak lehetnek. Az általunk megfigyelt mindhárom eset thoraco-abdomino-pagus volt, közös életfontos szervekkel (6. ábra A, B és C). Az elváltozások sokszor bizarr képet alkotnak, mint a mi esetünkben is, ahol például szövevényes morfológiájú közös szívet találtunk. A rendellenesség kóroktana tisztázatlan. Egyesek azt feltételezik, hogy a két embryo fúziójáról lenne szó (67). Mások szerint a dorsalis axis megkettőződése és kettős dominanciája áll a háttérben. Ezt támasztja alá Pöpperl és mtsainak egereken végzett kísérlete, melyben sikerült a *wnt8* gén misexpressziójával a dorsalis embryonalis tengely megkettőződését indukálni, de a kettőződés együtt járt az anterior neuroectodermális struktúrák amputációjával. A tengely tehát csak részlegesen kettőződött meg, és bizonyosnak tűnik, hogy a feji végnek megfelelően más gén expressziójára is szükség van a teljes kettőződéshez (55). Az egymás ellen ható szervező tengelyek okozzák összenőtt ikrek esetében a belső szervek vonatkozásában jelentkező szerveződési kaoszt, és a legkülönbözőbb fejlődési rendellenességek kialakulását (43).

Az ikerképződés zavarára vezethető vissza az acardius ikerpárok kialakulása is. A 18. és 19. esetben ezt figyelhettük meg. A conjoined twin párokhoz hasonlóan itt is monozygota ikrekről van szó, amelyik közül az egyik esetében nem alakul ki szív. Esetünkben a saprophyta „B” magzatnak szeme nem alakult ki, az agy struktúra nélküli volt (7. ábra). A



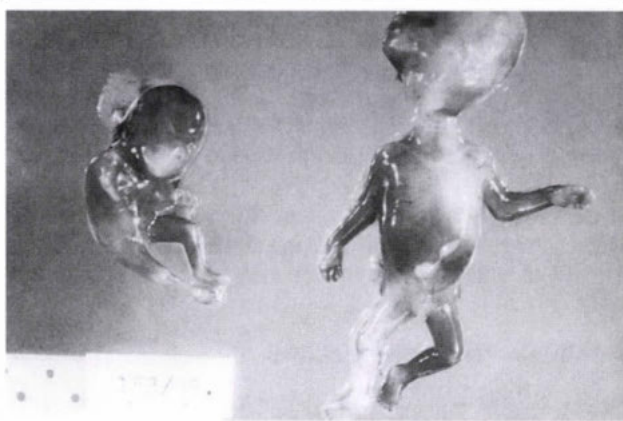
5. ábra: Az iniencephalia extrém formája; (A) Az ultrahangfelvételen jól látható a nyaki régióban a cysta jellegű terület (postmortálisan myelocelenek bizonyult), a testhossz jelentős redukciója és a végtagok különös állása; (B) A makroszkópos kép az ultrahang felvételen látott képet tükrözi. A nyak rövid, a törzsön ül a fej, a has elődomborodó



6. ábra: (A) Thoracoabdominopagus sziámi ikerpár; (B) A ki-preparált belsejében jól látható a közös szív (nyílfej) és máj (nyílak); (C) Thoracopagus sziámi ikerpár. Az ikerpár egyik fele a másikkal kisebb méretű. A méretbeli különbség a korai embryonális korban a másik ikerfélben létrejött inkomplett jellegű testtengely (és a testtengelyt determináló inkomplett génexpresszió) kialakulásra utal

bal kézen az orsócsont hiányzott, a kézfej emiatt medial felé deviált, a jobb kézen oligodactylia volt látható. A mellüregben nem alakult ki a szív és a tüdő, a hasüregben hiányzott a máj.

Miért jön létre a kórkép, miért jelentkezik számos, legsúlyosabban a test feji végét érintő fejlődési rendellenesség? Általánosságban úgy tartják, hogy a szívnélküliségből fakadó csökkent vérnyomás és tápanyag- és oxigénellátás okozná a társuló fejlődési rendellenességeket (52). Ebben az esetben dysruptióval, a szervek elsorvadásával kellene számolni. Embryologiai kronológia alapján meghatározható, hogy egészen korai stádiumban kialakuló rendellenességekről van szó. Feltételezhető, hogy inkomplett módon expresszálódó, testsémát meghatározó tengelyek és organizációs központok következményeként létrejövő, defektív génexpressziók kaszkádja eredményezi a változatos fenotípussal megjelenő acardiusokat. Pöpperl és mtsainak fentebb említett kísérlete (sziámi ikerhez hasonló állapotot ért el kísérleti egerekben) (55), mint állatkísérleti analógia arra mutat példát, hogy a valóságban megfigyeltekhez hasonlóan, az adott kísérlet körülményei között is inkább a distalis területek fejlődnek ki,



7. ábra: Acardius ikerpár. Jól fejlett acardius iker csökevényes felső végtaggal. A jelenleg legáltalánosabban elfogadott magyarázat szerint a keringészavarból fakadó csökkent tápanyagellátás miatt létrejövő disruptio magyarázza a kapcsolódó fejlődési rendellenességeket. Valószínűbb mégis, hogy a korai embryonális korban az ikerterhesség kialakulásakor deficiens génexpresszióval meghatározott szekunder testséma adja az acardiusban létrejövő multiplex fejlődési rendellenességek magyarázatát

hasonlóan az acardiusokhoz és az együtt járó fejlődési rendellenességek leginkább a magzat feji végét érintik.

Body stalk anomália

A tizedik terhességi héten történt a legkorábbi prae-natalis diagnózis body stalk anomália esetében (25). Az általunk vizsgált hatvan esetből két alkalommal fordult elő a rendellenesség. Aránylag könnyen felismerhető korai terhességi korban is, jellegzetes fenotípusos jelei alapján. A testfelszín záródási zavara érintheti az embryo feji, thoracoabdominalis és sacralis részét. A köldökzsinór általában nagyon rövid vagy hiányzik, és gyakori, hogy csak egy köldökarteria alakul ki. Legtöbbször a végtagok is érintettek, emiatt limb body wall complexnek is nevezük (14).

Mi két testnyéldefektusos magzatot vizsgáltunk, mindegyiküknél a prae-natalis ultrahangvizsgálat állította fel a diagnózist, aminek alapján a vetélésindukció megtörtént (4. táblázat). Egyiküknek 5 cm, másiknak 7 cm volt az ülőmagassága. Hiányzó, valamint 2 cm-es köldökzsinórjuk volt, melyben csak egy arteria umbilicalis képződött. Az egyik magzat esetében a jobb lábfej nem alakult ki, a test jobb alsó quadransa amputálódott, a genitális nem voltak megítélhetőek, a hasi szervek a hasfal elé prolabáltak. A másik magzat jobb tüdeje és hasi szervei herniálódtak a testfelszín elé, a gerinc megtörtetett.

A testnyéldefektus kialakulását három, ma még bizonyítást nem nyert elmélettel próbálják magyarázni. Egyik elmélet szerint korai amnionruptura-sequentia áll a háttérben (ADAM-complex), a másik szerint vascularis disruptio okozza, a harmadik teória szerint placodelégtelenség magyarázza a fejlődési rendellenességet (14). Ez utóbbi nézőpontot támasztja alá az állatkísérleti adat, hogy egy Pitx2-nek ne-

vezett homeobox gén elégtelensége esetén a *Pitx2*^{-/-} embriókban a body stalk anomáliához hasonló fejlődési rendellenesség jön létre: a testfelszín nem záródik, a mellkasi és hasi szervek is prolabálnak, a bal bordák kifelé hajlanak, a bal bordák csökevényesek, a testtengely az óramutató járásával ellentétes irányban elfordul. A példa szépséghibája, hogy szívfejlődési rendellenesség is gyakran kialakul ezekben az egérembrókban, ami viszont a humán body stalk anomália esetén nem szokott előfordulni (36).

Kromoszóma-rendellenesség

Hét vizsgált kromoszóma-rendelleneséges magzattól öt esetben Edwards-szindróma, egy Patau-szindróma és egy alkalommal kiegyensúlyozatlan transzlokáció által okozott Down-szindróma fordult elő. A praenatalis diagnózist CVS állította fel, amit anyai életkor, ultrahangjelek és terhelő anamnézis miatt végeztek. A legfontosabb fenotípusos jeleket a 4. táblázat tartalmazza. Négy alkalommal vaszkosabb tarkótáji redő, vagy cysticus hygroma hívta fel a figyelmet kromoszóma-rendellenesség lehetőségére.

Spontán vetelés

Nem volt azonosítható fejlődési rendellenesség 8 magzatban, 14 magzat esetében történt spontán vetelés, bár autolysis nehezítette a megítélést. Két alkalommal fertőzés volt igazolható a szövettani vizsgálat alapján, az egyikben az infekciónak lehetett szerepe a hydropsban is. Fejlődési rendellenesség 5 magzattal sújtott (36%), ami két ajak/szájpadhasadékos magzattal jelentett, közülük az egyiknek microcephaliája, a másiknak hydropsa volt. Egy embryo fejlődése korai stádiumban megállt, a GD3-nak megfelelő amorph embriomaradvány volt megfigyelhető (13, 34), míg egy esetben ADAM-sequentia okozta a magzat méhen belüli elhalását.

Hydrops, hygroma colli

Tizenkét magzat esetében találtunk hydropsot, vagy hygroma collit (cysticus hygromát). A hydrops ultrahangvizsgálattal 100%-ban felismerhető volt, patológiai vizsgálatra alkalmas anyagot 9 esetben (75%) nyertünk, mivel a roncsolódás három magzathoz lehetetlenül tette a tájékozódást. Mindössze három esetben nem észleltünk társuló fejlődési rendellenességet. Egyszer 13-as trisómia állt a háttérben, egy magzatban kiegyensúlyozatlan transzlokáció által okozott 21-es trisómia okozta a hydropsot. Szívfejlődési rendellenességet 2 esetben találtunk, egy ventriculomegalia és két ajak/szájpadhasadék (az egyik a 13-as trisómiás magzatban) fordult elő. A hydrops illetőleg cysticus hygroma jelentősége az, hogy amennyiben a tarkótáji ödéma miatt 3,5 mm-nél nagyobb vastagság (NTT) észlelhető, a kromoszóma-rendellenesség lehetősége 70% körüli (21). Ezért általában megállapítható, hogy a cysticus hygroma hydropszal vagy anélkül egyaránt nagyon rossz prognózisú betegség.

Omphalokele

Öt omphalokelés magzattal figyeltünk meg. Két alkalommal 18-as trisómia okozta. Mind az öt esetben fejlődési rendellenességek társultak hozzá, olyanok mint radiusagenesia, spina bifida, oligodactylia, egy ajak/szájpadhasadék, egy aortaív-interruptio. Egy esetben mindössze vastagbél-nonrotatiót tapasztaltunk.

Omphalokele és hasfali záródási rendellenességre is található példa a kísérletes embryológiában. A Bmp-1, Drosophila tolloid génnel rokon génre null mutáns egerekben hasfali defectus jön létre. Bmp-1 null egerekben a prokollagén C-proteináz aktivitás csökkent, de a hasfali defectus kialakulásának patomechanizmusa egyelőre még nem világos. Az egerben létrejött defectust a szerzők (*Suzuki és mtsai*) gastroschisisnek tartották annak alapján, hogy a herniálódott beleknek nem volt sem amnion-, sem bőrborítása. Az elváltozás lokalizációja alapján és annak ismeretében, hogy az omphalokele esetében nem szükséges, hogy a hernia tartalma mindig borítással rendelkezzen, véleményünk szerint az egerekben inkább mégis omphalokele alakult ki (68).

Ajak-szájpad hasadék

Hat ajak/szájpadhasadékot észleltünk. Ebből 3 esetben kromoszóma-rendellenesség állt a háttérben (1 Patau-szindróma, 2 Edwards-szindróma, társuló fejlődési rendellenességekkel). A fennmaradó 3 esetben is multiplex malformatio szindróma része volt az ajak/szájpadhasadék: hydrops, microcephalia és omphalokele.

Az ajak/szájpadhasadék praenatalis diagnózisa különösen nehéz az első trimeszterben, talán éppen ezen segíthet a háromdimenziós ultrahang-vizsgálati megközelítés (28). Az általunk vizsgált magzatoknál is társuló rendellenességeként észleltük, a vetelésindukció indikációja a kromoszóma-rendellenesség, hydrops, microcephalia és omphalokele voltak.

Egy ülésben végzett terhességmegszakítás

Kilenc olyan magzattal vizsgáltunk, ahol a praenatalisan diagnosztizált fejlődési rendellenesség miatt egy ülésben végzett terhességmegszakítás, majd pedig patológiai feldolgozás történt. A magzat roncsolódása miatt 4 alkalommal nem tudtunk új információval hozzájárulni a praenatalis diagnózishoz. Három esetben mindössze megerősíteni tudtuk a hydropsot, de további adatokat nem tudott szolgáltatni a patológiai feldolgozás.

Két alkalommal plusz információt adott a patológia: egy esetben ismeretlen eredetű hasi cystáról kiderült, hogy megaurocystis fiú magzatban, egy másik magzathoz, ahol oligohydramnion miatt történt interruptio, a placentából végzett szövettani vizsgálat antifoszfolipid-szindróma lehetőségét vetette fel. Mintegy az esetek felében (5/9) tehát értékelhető patológiai vélemény volt mondható erősen roncsolódott abortum ellenére is.

Következtetések

Az első trimeszterbeli ébrények vizsgálata különös jelentőségű. Célja a fejlődési rendellenességek minél előbbi felismerése és megelőzése, a multiplex fejlődési rendellenességek esetén a kialakulás kronológiájának megfigyelése.

Az általunk vizsgált esetek jelentős részében praenatalis diagnózis született, ami alátámasztja az első ultrahangszűrés jelentőségét. Arra specializált szakemberek segítségével a vizsgálatokat indokolt lenne az ébrényi/magzati morfológiára is kiterjeszteni. Eből a következő előnyei származnának:

Legalább a súlyos fejlődési rendellenességek esetében jelentős százalékban minél korábbi diagnózis születne (a teljesség igénye nélkül: a velőcső-záródási rendellenességek, különösen az anencephalia, holoprosencephalia, body stalk defectus, az ikerképződés zavarai, omphalokele, cysticus hygroma). Az első trimeszterben az irodalmi adatok alapján a strukturális eltérések 50–60%-át lehet azonosítani (24, 25, 26), bár bizonyos rendellenességek kizárására továbbra is fontos a 2. (ún. genetikai) ultrahangszűrés (16).

A korai diagnózist követően kíméletesebb eljárással lehet a terhességet megszakítani. A korábbi vetélések a terhesre nézve kisebb lelki megterheléssel járnak, mint a mégoly kíméletesen is végrehajtott közepidős vetélések.

A genetikai okból megszakított korai terhességből számos tudományosan feldolgozható felismerés születet, mely felismerések visszacsatolást jelentenek a praenatalis diagnosztika számára, és közelebb visznek a fejlődési rendellenességek kialakulásának megértéséhez.

Dolgozatunkkal mind az első trimeszterbeli ultrahang-diagnózist, mind a genetikai okból megszakított terhességek utáni patológiai vizsgálat fontosságára szeretnénk felhívni a figyelmet.

IRODALOM: 1. Basson, C. T., Huang, T., Lin, R. C. és mtsai.: Different TBX5 interactions in heart and limb defined by Holt-Oram syndrome mutations. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1999, 96, 2919-2924. – 2. Bell, J. E.: Central nervous system defects in early human abortuses. *Dev. Med. Child. Neurol.*, 1979, 21, 321-332. – 3. Bernard, J. P., Suarez, B., Rambaud, C. és mtsai.: Prenatal diagnosis of neural tube defect before 12 weeks' gestation: direct and indirect ultrasonographic semiology. *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, 1997, 10, 406-409. – 4. Blaas, H. G.: The examination of the embryo and early fetus: how and by whom? *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, 1999, 14, 153-158. – 5. Blaas, H. G., Eik-Nes, S. H., Bremnes, J. B.: The growth of the human embryo. A longitudinal biometric assessment from 7 to 12 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, 1998, 12, 346-354. – 6. Blaas, H. G., Eik-Nes, S. H., Isakson, C. V.: The detection of spina bifida before 10 gestational weeks using two- and three-dimensional ultrasound. *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, 2000, 16, 25-29. – 7. Blaas, H. G., Eik-Nes, S. H., Vainio, T. és mtsai.: Alobar holoprosencephaly at 9 weeks gestational age visualized by two- and three-dimensional ultrasound. *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, 2000, 15, 62-65. – 8. Brady, A. F., Pandya, P. P., Yuksel, B. és mtsai.: Outcome of chromosomally normal livebirths with increased fetal nuchal translucency at 10-14 weeks' gestation. *J. Med. Genet.*, 1998, 35, 222-224. – 9. Braithwaite, J. M., Economides, D. L.: First trimester fetal nuchal translucency: problems

with screening the general population 1 & 2. *Br. J. Obstet. Gynaecol.*, 1995, 102, 1018-1019. – 10. Bronshtein, M., Wiener, Z.: Early transvaginal sonographic diagnosis of alobar holoprosencephaly. *Prenat. Diagn.*, 1991, 11, 459-462. – 11. Brown, S. A., Warburton, D., Brown, L. Y. és mtsai.: Holoprosencephaly due to mutations in ZIC2, a homologue of Drosophila odd-paired. *Nat. Genet.*, 1998, 20, 180-183. – 12. Bullen, P. J., Robson, S. C., Strachan, T.: Human post-implantation embryo collection: medical and surgical techniques. *Early Hum. Dev.*, 1998, 51, 213-221. – 13. Byrne, J., Warburton, D., Klíne, J. és mtsai.: Morphology of early fetal deaths and their chromosomal characteristics. *Teratology*, 1985, 32, 297-315. – 14. Cserni G., Tankó A.: Végtag-tesztfall malformációs komplexum: egy ritka hasfali fejlődési rendellenesség – Esetismertetés, klinikopathologiai és etiológiai vonatkozások. *Orv. Hetil.*, 1997, 138, 931-937. – 15. Csései K., Tót Z., Polgár K. és mtsai.: Az exencephalia diagnózisa és patológiája. *Orv. Hetil.*, 1985, 126, 2397-2400. – 16. D'Ottavio, G., Mandruzzato, G., Meir, Y. J. és mtsai.: Comparisons of first and second trimester screening for fetal anomalies. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1998, 847, 200-209. – 17. DeMyer, W., Zeman, W., Palmer, C. G.: The face predicts the brain: diagnostic significance of median facial anomalies for holoprosencephaly for holoprosencephaly (arhinencephaly). *Pediatrics* 1964, 34, 256-263. – 18. den Hollander, N. S., van der Harten, H. J., Vermeij-Keers, C. és mtsai.: First-trimester diagnosis of Blomstrand lethal osteochondrodysplasia. *Am. J. Med. Genet.*, 1997, 73, 345-350. – 19. Driscoll, D. A., Budarf, M. L., Emanuel, B. S.: A genetic etiology for DiGeorge syndrome: consistent deletions and microdeletions of 22q11. *Am. J. Hum. Genet.*, 1992, 50, 924-933. – 20. Economides, D. L.: Early pregnancy screening for fetal abnormalities. *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, 1999, 13, 81-83. – 21. Economides, D. L., Whitlow, B. J., Braithwaite, J. M.: Ultrasonography in the detection of fetal anomalies in early pregnancy. *Br. J. Obstet. Gynaecol.*, 1999, 106, 516-523. – 22. Favre R, Kohler M, Gasser B és mtsai.: Early fetal megacystis between 11 and 15 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, 1999; 14, 402-406. – 23. Gabrielli, S., Falco, P., Piliu, G. és mtsai.: Can transvaginal fetal biometry be considered a useful tool for early detection of skeletal dysplasias in high-risk patients? *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, 1999, 13, 107-111. – 24. Gardo, S., Bajmoczky, K.: Cytogenetic analysis of spontaneous abortions with direct analysis of chorionic villi. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, 1992, 47, 117-120. – 25. Ginsberg, N. E., Cadkin, A., Strom, C.: Prenatal diagnosis of body stalk anomaly in the first trimester of pregnancy. *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, 1997, 10, 419-421. – 26. Hajdú J, Marton T, Tóth-Pál E. és mtsai.: Súlyos bal szívfél fejlődési rendellenesség és súlyos magzati arrhythmia egyazon családban – véletlen társulás? *Orv. Hetil.*, 1998, 139, 767-769. – 27. Hajdú, J., Marton, T., Tóth-Pál, E. és mtsai.: Familial association of congenital left heart abnormalities and sustained fetal arrhythmia. *Pediatr. Cardiol.*, 1999, 20, 368-370. – 28. Hata, T., Aoki, S., Akiyama, M. és mtsai.: Three-dimensional ultrasonographic assessment of fetal hands and feet. *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, 1998, 12, 235-239. – 29. Hata, T., Manabe, A., Aoki, S. és mtsai.: Three-dimensional intrauterine sonography in the early first-trimester of human pregnancy: preliminary study. *Hum. Reprod.*, 1998, 13, 740-743. – 30. Horb, M. E., Thomsen, G. H.: Tbx5 is essential for heart development. *Development* 1999, 126, 1739-1751. – 31. Hoshino, T., Ihara, Y., Shirane, H. és mtsai.: Prenatal diagnosis of prune belly syndrome at 12 weeks of pregnancy: case report and review of the literature. *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, 1998, 12, 362-366. – 32. Hu, D., Helms, J. A.: The role of sonic hedgehog in normal and abnormal craniofacial morphogenesis. *Development.*, 1999, 126, 4873-4884. – 33. Jauniaux, E., Hertzkovitz, R., Hall, J. M.: First-trimester prenatal diagnosis of a thoracic cystic lesion associated with fetal skin edema. *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, 2000, 15, 74-77. – 34. Kalousek, D. K., Pantzar, T., Tsai, M. és mtsai.: Early spontaneous abortion: morphologic and karyotypic findings in 3,912 cases. *Birth Defects Orig. Artic. Ser.*, 1993, 29, 53-61. – 35. Kelley, R. L., Roessler, E., Hennekam, R. C. és mtsai.: Holoprosencephaly in RSH/Smith-Lemli-Opitz syndrome: does abnormal cholesterol metabolism affect the function of Sonic Hedgehog? *Am. J. Med. Genet.*, 1996, 66, 478-484. – 36. Kitamura, K., Miura, H., Miyagawa-Tomita, S. és mtsai.: Mouse Pitx2 deficiency leads to anomalies of the ventral body wall, heart, extra- and pericardial mesoderm and right pulmonary isomerism. *Development.*, 1999, 126, 5749-5758. – 37. Kjaer, I., Mygind, H., Fischer, H. B.: Notochordal remnants in human iniencephaly suggest disturbed dorsoventral axis signaling. *Am. J. Med. Genet.*, 1999, 84, 425-

432. – 38. Kubik-Huch, R. A., Wisser, J., Stallmach, T. és mtsai: Prenatal diagnosis of fetal malformations by ultrafast magnetic resonance imaging. *Prenat. Diagn.*, 1998, 18, 1205-1208. – 39. Kuhn, P., Brizot, M. L., Pandya, P. P. és mtsai: Crown-rump length in chromosomally abnormal fetuses at 10 to 13 weeks' gestation. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1995, 172 (1 Pt 1), 32-35. – 40. Kurjak, A., Kupesic, S., Banovic, I. és mtsai: The study of morphology and circulation of early embryo by three-dimensional ultrasound and power Doppler. *J. Perinat. Med.*, 1999, 27, 145-157. – 41. Lam, Y. H., Eik-Nes, S. H., Tang, M. H. és mtsai: Prenatal sonographic features of spondylocostal dysostosis and diaphragmatic hernia in the first trimester. *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, 1999, 13, 213-215. – 42. Lam, Y. H., Sin, S. Y., Lam, C. és mtsai: Prenatal sonographic diagnosis of conjoined twins in the first trimester: two case reports. *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, 1998, 11, 289-291. – 43. Larsen, W. J. (szerk.): *Human embryology*. 2nd ed. Churchill Livingstone, New York, Edinburgh, London, Madrid, Melbourne, San Francisco, Tokyo, 1997. – 44. Manak, J. R., Scott, M. P.: A class act: conservation of homeodomain protein functions. *Development*, 1994, (Suppl.) 61-77. – 45. Marton, T., Tankó, A., Mezei, G. és mtsai: Diagnosis of an extreme form of iniencephaly in the first trimester of pregnancy. *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, 2001, 18, 549-551. – 46. Maymon, R., Halperin, R., Weinraub, Z. és mtsai: Three-dimensional transvaginal sonography of conjoined twins at 10 weeks: a case report. *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, 1998, 11, 292-294. – 47. Moore, K. L., Persaud, T. V. N.: *The developing human. Clinically oriented embryology*. 6th ed. W. B. Saunders Company, Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo, 1998. – 48. Nelson, L. H., King, M.: Early diagnosis of holoprosencephaly. *J. Ultrasound. Med.*, 1992, 11, 57-59. – 49. O'Rachilli, R., Muller, F.: *Developmental stages in human embryos including a revision of Streeter's Horizons*. Carnegie Institution of Washington 1987, (Publication No. 637). – 50. Papp, Z., Csései, K., Tóth, Z. és mtsai: Exencephaly in human fetuses. *Clin. Genet.*, 1986, 30, 440-444. – 51. Papp, Z., Gardó, S., Dolhay, B.: Chromosome study of couples with repeated spontaneous abortions. *Fertil. Steril.*, 1974, 25, 713-717. – 52. Patkós P., Hruby E., Marton T. és mtsai: Acardius (TRAP-sequence). *Orv. Hetil.*, 1998, 139, 1745-1749. – 53. Payne, R. M., Johnson, M. C., Grant, J. W. és mtsai: Toward a molecular understanding of congenital heart disease. *Circulation* 1995, 91, 494-504. – 54. Poland, B. J., Miller, J. R., Harris, M. és mtsai: Spontaneous abortion. A study of 1,961 women and their conceptuses. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, 1981, 102 (Suppl.), 1-32. – 55. Popperl, H., Schmidt, C., Wilson, V. és mtsai: Misexpression of Cwnt8C in the mouse induces an ectopic embryonic axis and causes a truncation of the anterior neuroectoderm. *Development.*, 1997, 124, 2997-3005. – 56. Reece, E. A.: First trimester prenatal diagnosis: embryoscopy and fetoscopy. *Semin. Perinatol.* 1999, 23, 424-433. – 57. Reece, E. A., Goldstein, I., Chatwani, A. és mtsai: Transabdominal needle embryofetoscopy: a new technique paving the way for early fetal therapy. *Obstet. Gynecol.*, 1994, 84, 634-636. – 58. Roessler, E., Belloni, E., Gaudenz, K. és mtsai: Mutations in the human Sonic Hedgehog gene cause holoprosencephaly. *Nat. Genet.*, 1996, 14, 357-360. – 59. Roessler, E., Mittaz, L., Du, Y. és mtsai: Structure of the human Lanosterol synthase gene and its analysis as a candidate for holoprosencephaly (HPE1). *Hum. Genet.*, 1999, 105, 489-495. – 60. Roessler, E., Muenke, M.: The molecular genetics of holoprosencephaly: a model of brain development for the next century. *Childs Nerv. Syst.*, 1999, 15, 646-651. – 61. Roessler, E., Ward, D. E., Gaudenz, K. és mtsai: Cytogenetic rearrangements involving the loss of the Sonic Hedgehog gene at 7q36 cause holoprosencephaly. *Hum. Genet.*, 1997, 100, 172-181. – 62. Ruchelli, E. D., Shen-Schwarz, S., Martin, J. és mtsai: Correlation between pathologic and ultrasound findings in first trimester spontaneous abortions. *Pediatr. Pathol.*, 1990, 10, 743-756. – 63. Ruddle, F. H., Bentley, K. L., Murtha, M. T. és mtsai: Gene loss and gain in the evolution of the vertebrates. *Development.*, 1994, (Suppl.) 155-161. – 64. Schott, J. J., Benson, D. W., Basson, C. T. és mtsai: Congenital heart disease caused by mutations in the transcription factor NKX2-5. *Science.*, 1998, 281, 108-111. – 65. Schwarzler, P., Carvalho, J. S., Senat, M. V. és mtsai: Screening for fetal aneuploidies and fetal cardiac abnormalities by nuchal translucency thickness measurement at 10-14 weeks of gestation as part of routine antenatal care in an unselected population. *Br. J. Obstet. Gynaecol.*, 1999, 106, 1029-1034. – 66. Schwarzler, P., Ville, Y., Moscoso, G. és mtsai: Diagnosis of twin reversed arterial perfusion sequence in the first trimester by transvaginal color Doppler ultrasound. *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, 1999, 13, 143-146. – 67. Spencer, R.: Theoretical and analytical embryology of conjoined twins: part I: embryogenesis. *Clin. Anat.*, 2000, 13, 36-53. – 68. Suzuki, N., Labosky, P. A., Furuta, Y. és mtsai: Failure of ventral body wall closure in mouse embryos lacking a procollagen C-proteinase encoded by Bmp1, a mammalian gene related to Drosophila tolloid. *Development.*, 1996, 122, 3587-3595. – 69. Szulman, A. E.: Examination of the early conceptus. *Arch. Pathol. Lab. Med.*, 1991, 115, 696-700. – 70. Tankó, A., Steinmetz, G., Varga, Á. és mtsai: The value of ultrasound screening for fetal abnormalities in the first trimester. *Ultrasound Obstet. Gynaecol.*, 2000, 16, 67. – 71. Thomas, T., Kurihara, H., Yamagishi, H. és mtsai: A signaling cascade involving endothelin-1, dHAND and msx1 regulates development of neural-crest-derived branchial arch mesenchyme. *Development.*, 1998, 125, 3005-3014. – 72. Tongsong, T., Chanprapaph, P., Pongsatha, S.: First-trimester diagnosis of conjoined twins: a report of three cases. *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, 1999, 14, 434-437. – 73. Tongsong, T., Pongsatha, S.: Early prenatal sonographic diagnosis of congenital hypophosphatasia. *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, 2000, 15, 252-255. – 74. Tongsong, T., Wanapirak, C., Chanprapaph, P. és mtsai: First trimester sonographic diagnosis of holoprosencephaly. *Int. J. Gynaecol. Obstet.*, 1999, 66, 165-169. – 75. Tongsong T., Wanapirak C., Sirivatanapa P és mtsai: Prenatal sonographic diagnosis of ectopia cordis. *J. Clin. Ultrasound.*, 1999, 27, 440-445. – 76. Tunon, K., Eik-Nes, S. H., Grottum, P. és mtsai: Gestational age in pregnancies conceived after in vitro fertilization: a comparison between age assessed from oocyte retrieval, crown-rump length and biparietal diameter. *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, 2000, 15, 41-46. – 77. Turner, C. D., Silva, S., Jeanty, P.: Prenatal diagnosis of alobar holoprosencephaly at 10 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, 1999, 13, 360-362. – 78. Usta, I. M., Awwad, J. T.: A false positive diagnosis of conjoined twins in a triplet pregnancy: pitfalls of first trimester ultrasonographic prenatal diagnosis. *Prenat. Diagn.*, 2000, 20, 169-170. – 79. Varga, Z. M., Wegner, J., Westerfield, M.: Anterior movement of ventral diencephalic precursors separates the primordial eye field in the neural plate and requires cyclops. *Development.*, 1999, 126, 5533-5546. – 80. Wallis D. E., Roessler, E., Hehr, U. és mtsai: Mutations in the homeodomain of the human SIX3 gene cause holoprosencephaly. *Nat. Genet.*, 1999, 22, 196-198. – 81. Wassif, C. A., Maslen, C., Kachilele-Linjewile, S. és mtsai: Mutations in the human sterol delta7-reductase gene at 11q12-13 cause Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Am. J. Hum. Genet.*, 1998, 63, 55-62. – 82. Whitlow, B. J., Chatzipapas, I. K., Lazanakis, M. L. és mtsai: The value of sonography in early pregnancy for the detection of fetal abnormalities in an unselected population. *Br. J. Obstet. Gynaecol.*, 1999, 106, 929-936. – 83. Whitlow, B. J., Economidis, D. L.: The optimal gestational age to examine fetal anatomy and measure nuchal translucency in the first trimester. *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, 1998, 11, 258-261. – 84. Wong, H. S., Lam, Y. H., Tang, M. H. és mtsai: First-trimester ultrasound diagnosis of holoprosencephaly: three case reports. *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, 1999, 13, 356-359. – 85. Zalen-Sprock, R. M., Vuigt, J. M., van Geijn, H. P.: First-trimester sonography of physiological midgut herniation and early diagnosis of omphalocele. *Prenat. Diagn.*, 1997, 17, 511-518.

(Marton Tamás dr., Budapest, Baross u. 27. 1088)

„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

A pitvarfibrilláció gyógyszeres kezelése

Fazekas Tamás dr.¹, Csanádi Zoltán dr.² és Varró András dr.³

Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Orvos- és Gyógyszerésztudományi Centrum, Általános Orvostudományi Kar, I. Belgyógyászati Klinika (igazgató: Lonovics János dr.)¹
 II. Belgyógyászati Klinika és Kardiológiai Központ (igazgató: Forster Tamás dr.)²
 Farmakológiai és Farmakoterápiai Intézet (igazgató: Varró András dr.)³

A szerzők összefoglalják a pitvarfibrilláció gyógyszeres kezelésével kapcsolatos modern ismereteket. Hangsúlyozzák, hogy a cardiovascularis epidémiának számító arrhythmia gyógyításának első vonalában ma is a farmakoterápia áll, melynek stratégiája az Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) vizsgálat utáni korszakban minden bizonnyal megváltozik: az AFFIRM-ba beválogatott idős, károsodott kamraműködésű, strukturális szívbetegségben szenvedőkhöz hasonló pácienseknél az elmúlt évtizedekben erőltetett „ritmuskontroll” helyett gyakrabban kerül sor „kamrafrekvencia-kontrollra”. Ez természetesen nem jelenti azt, hogy bizonyos betegcsoportokban ne törekednének a sinusrhythmus helyreállítására és tartós fenntartására. Csökkent systolés balkamrafunkcióval szövődő organikus szívbetegség és pangásos szívelégtelenség esetén ma már a pitvarfibrilláció kezelésére is a kisebb proarrhythmias aktivitással rendelkező, refrakter periódust megnyújtó, III. hatástípusú antiarrhythmias gyógyszereket (sotalol, dofetilid, amiodaron) és a biztonságos, halálzáscsökkentő β -receptor-blokkolókat alkalmazzuk. A klasszikus antiarrhythmias gyógyszerek (kinidin, prokainamid, disopyramid) egyre inkább hátrébe szorulnak, s az új típusú Na^+ -csatorna-gátló antiarrhythmias-cumok (propafenon, flekainid) indikációs köre is beszűkült: adagolásukra csak strukturálisan ép szívű vagy balkamra-hypertrophiás betegek pitvarfibrillációja esetén kerül sor. A kamrai frekvenciakontrollal kapcsolatos fontosabb szempontok leírása és az ilyen céllal alkalmazható gyógyszerek rövid jellemzése után fölvezetjük a pitvarfibrilláció gyógyszeres kezelésének progresszióját megalapozó kutatási irányzatokat. A myocardialis génterápián alapuló gyógyító eljárások klinikai bevezetése ma már a pitvarremegés vonatkozásában is reálisztikus terápiás megközelítés.

Kulcsszavak: pitvarfibrilláció, gyógyszeres kezelés

Drug treatment of atrial fibrillation. The authors summarize the up-to-date knowledge relating to the pharmacological treatment of atrial fibrillation. They emphasize that drug treatment continues to be in the forefront of the therapy of the arrhythmia, which can now be considered to constitute a cardiovascular epidemic. In the era following the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) trial, the strategy of pharmacological treatment will certainly change: in place of „rhythm control”, which in recent decades has been overforced in patients identical with the elderly, cardiac patients with an impaired left ventricular function who were enrolled into AFFIRM, there will be a more frequent use of ventricular „rate control”. Naturally, this does not mean that, in certain patient groups, an effort should not be made to restore and maintain the sinus rhythm. In cases involving congestive heart failure and structural heart disease complicated by a depressed left ventricular systolic function, atrial fibrillation is currently treated with antiarrhythmic drugs possessing low proarrhythmic activity that prolong refractory period (Class 3), and with the even safer mortality-reducing β -receptor blockers. The classical antiarrhythmic drugs (quinidine, procainamide, disopyramide) are being increasingly forced into the background, and the areas of indication of the novel Na^+ -channel blocker antiarrhythmics (propafenone, flecainide) have also narrowed: they are administered only in the event of atrial fibrillation in patients with a structurally intact heart or left ventricular hypertrophy. After a brief survey of the more important aspects of ventricular rate control, and of the drugs available, the research trends aimed at the prognosis of the pharmacological treatment of atrial fibrillation are outlined. The clinical introduction of procedures based on myocardial gene therapy is now a realistic therapeutic approach as concerns atrial fibrillation too.

Key words: atrial fibrillation, drug treatment

Rövidítések: PF = pitvarfibrilláció; SR = sinusrhythmus; CaV = cardioversio; AAD = antiarrhythmias gyógyszer; RKV = randomizált, kontrollós vizsgálat; CHF = pangásos szívelégtelenség; LVEF = bal kamrai ejekciós frakció; BPD = bal pitvari átmérő; PV = pulmonalis véna; PL = pitvarlebegés; MI = myocardiuminfarctus; IAD = implantálható pitvari defibrillátor; VT = kamrai tachycardia; VF = kamrafibrilláció; AV = atrioventricularis; ERP = effektív refrakter periódus; AERP = pitvari ERP

A pitvarfibrilláció (PF) a leggyakoribb és az egyik legrégebben ismert klinikai arrhythmia, amely az össznépeesség ~1%-át érinti (3,17). Prevalenciája az életkor növekedésével meredeken emelkedik, a 65 évnél idősebb populációban már > 6% (13). Egy friss amerikai fölmérés szerint a szívritmuszavarok miatti hospitalizációk csaknem felét (45%) PF teszi szükséges-

sé, s mivel az átlagos kórházi ápolási idő 3,5 nap, a kórkép enormis pénzügyi terhet ró az egészségügyi ellátórendszerre (26). A hatalmas betegszám alapján az is nyilvánvaló, hogy a gyógykezelés sarkköve még nagyon hosszú ideig a „konzervatív” farmakoterápia marad (3). A PF gyógyításának két stratégiája van: 1. a sinusrhythmus (SR) cardioversióval (CaV) és tartós antiarrhythmias gyógyszeres (AAD) kezeléssel történő fenntartása („ritmuskontroll”) vagy 2. a PF meghagyása (és véralvadást gátló kezelés) mellett végzett gyógyszeres és/vagy nem farmakológiai „kamrafrekvencia-kontroll” (1, 27, 38, 54). Mindkét kezelési stratégiának vannak előnyei és hátrányai (1), mindazonáltal a klinikusok java része évtizedeken át úgy vélekedett, hogy a PF nem elég „jóindulatú” ahhoz, hogy a normális SR elfogadható alternatívájának tekinthessék. 2002-ben váltak ismertté azok az új adatok, amelyek minden bizonnyal már a közeljövőben is gyökeresen befolyásolják a kezelési stratégia megválasztását és a PF kezelésének hétköznapi gyakorlatát. Több prospektív, randomizált, kontrollált klinikai vizsgálat (RKV) eredménye bizonyítja, hogy a PF fennmaradása mellett alkalmazott „kamrafrekvencia-kontroll” a várható élettartam és az életminőség szempontjából nem hátrányosabb a „ritmuskontrollnál” (1, 27, 54). Ezen multicentrikus RKV-ok közül a legfontosabb a 4060 éves (átlagos életkor 70 ± 9 év), szív- és érrendszeri halál és/vagy stroke szempontjából fokozott kockázatú beteget toborzó észak-amerikai *Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management* (AFFIRM) vizsgálat (54).

Az AFFIRM elsődleges végpontként az összhalálást elemezve hasonlította össze a kétféle kezelési stratégiát. A vizsgálatba olyan betegek kerülhettek be, akiknek a randomizációt megelőző fél évben hat óránál hosszabb ideig tartó PF-juk volt. Az AFFIRM-populáció 71%-a hipertenzióban, 38%-a ischaemiás szívbetegségben, 23%-a CHF-ben, 20%-a cukorbetegségben, 12%-a billentyűhibában szenvedett, s a kórelőzményben 13%-ban stroke vagy átmeneti agyi ischaemiás attack szerepelt (54). Transthoracalis echokardiográfiás vizsgálatra a betegek 82%-ában ($n = 3311$) került sor: az esetek kétharmadában balpitvar-tágulat, egyharmadában csökkent bal kamrai ejekciós frakció (LVEF), egyötödében 2–4. súlyossági fokozatú mitralis regurgitatio volt jelen (54). A „ritmuskontroll” csoportban a cél az SR tartós megőrzése volt (racém sotalollal vagy amiodaronnal és szükség szerint ismételt elektromos CaV-val), míg a másik csoportban nem dihidropiridin Ca^{2+} -antagonista vagy β -receptor-blokkoló és digoxin adagolásával „kamrafrekvencia-kontrollt” végeztek (1). A protokoll mindkét csoportban tartós kumarinkezelést ajánlott, de a „ritmuskontroll” csoportban 4–12 hetes SR után a kezelőorvos felfüggeszthette a véralvadást gátló terápiát; ennek ellenére a vizsgálat végén kiderült, hogy a betegek 70%-a ebben a csoportban is kapott kumarint (54). Az átlagos utánkövetési idő 3,5 év, minimum két év volt. A két csoport összhalálkozásában nem volt statisztikailag szignifikáns különbség a – „ritmuskontroll” csoportban 353, a „frekvenciakontroll” csoportban 302 beteg halt meg ($p = 0,06$) –, az SR-ban tartott kohorsz nagyobb ha-

lálózási tendenciája azonban egyértelmű (1). A proarrhythmia-incidencia mindkét csoportban alacsony volt, de gyors (13 versus 2) és lassú (14 vs 3) iatrogen arrhythmia egyaránt gyakrabban fordult elő a „ritmuskontroll” csoportban. Az életminőség és a funkcionális (terhelési) kapacitás tekintetében a két csoport között nem volt különbség (1).

Hasonló eredményeket hozott három másik, nem halálzás végpontú, kisebb RKV, a *Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation* (PIAF), a *Rate Control versus Electrical Cardioversion for Persistent Atrial Fibrillation* (RACE) és a *Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation* (STAF) vizsgálat is.

Ezek a bizonyítékokon alapuló orvoslás eszköztárával szerzett eredmények tényszerűen támasztják alá azt a régóta létező empirikus klinikai gyakorlatot, amely már az elmúlt évtizedekben is arra készítetett bennünket, hogy előrehaladott organikus szívbetegségben és/vagy régi keletű PF-ban, szívelégtelenségben szenvedő, rossz balkamra-funkciójú és/vagy tág bal pitvarral (BPD > 60 mm) rendelkező idős betegeknek ne erőltessük az SR helyreállítását és megőrzését, ehelyett elégedjünk meg a beteget a gyakori kórházi kezelésektől és CaV-tól megkímélő frekvenciakontrollal (12). Az AFFIRM a beválogatási kritériumok jóvoltából életszerűen reprezentálja azt a beteg típust, amellyel a klinikai gyakorlatban legtöbbször találkozunk, várható tehát, hogy ilyen betegeknek a jövőben már nem törekszünk a SR helyreállítására és a gyógykezelés korábbi stádiumában döntünk az eddig másodrendűnek vélt kamrafrekvencia-kontroll + kumarinizáció mellett. Másrésztől, magától értődik, hogy a két kezelési stratégiát összehasonlító RKV-ok eredményei alapján sem juthatunk arra a következtetésre, hogy bizonyos betegcsoportokban ne tegyünk erőfeszítéseket az SR helyreállítására és fenntartására: strukturálisan egészséges szívű, PF-ban szenvedő, fizikailag aktív, fiatal betegekben a nagyobb fizikai teljesítőképességet biztosító SR-nak nyilvánvalóan vannak előnyei, amit érdemes a lehetőségek ésszerű keretein belül kiaknázni (1, 27). A két kezelési stratégia közötti választás tehát továbbra is betegre szabott, individualizált klinikai döntéshozatal, aminek az alapját a gondos belgyógyászati-kardiológiai kivizsgálás, a PF pontos karakterizálása képezi (1, 47).

Előző dolgozatunkban (13) szoltunk arról, hogy a legelső teendő minden PF-ban szenvedő beteg esetében az alapbetegség, az arrhythmia kiváltó és fenntartó patofiziológiai tényezők, valamint a társbetegségek precíz meghatározása, hiszen az etiopatogenezis és a szív funkcionális anatómiai állapotának meghatározása nélkül nem dönthető el, melyik kezelési stratégiát válasszuk.

Friss akut myocardiuminfarctus (AMI), szívbéleleti beavatkozás, perimyocarditis, tüdőembolia, hyperthyreosis vagy lázas betegség (pl. tüdőgyulladás) talaján föllépő másodlagos PF esetén az alapbetegség kezelése az elsődleges feladat, s ha a beteg hemodinamikai állapota stabil, általában megelégszünk az (anti)koaguláns kezeléssel párhuzamosan végzett kamrafrekvencia-kontrollal, hiszen a heveny szak elmúltá-

A sinusritmus gyógyszeres helyreállítása és megtartása

val az SR nemritkán spontán helyreáll (58). Általában nem adunk specifikus AAD-t alkoholabúzus („holiday heart”) és/vagy hypokalaemia/hypomagnesaemia talaján keletkező PF-ban sem, ilyenkor ugyanis a legjobb „antiarrhythmias” kezelés a kombinált intravénás $K^+ + Mg^{2+}$ -bevitel (18). Intracardialis thrombus és digitális-túladagolás esetén az elektív CaV-t későbbre kell halasztani. Ha a PF oka operálható szívbetegség, akkor a műtét végzése jelent oki gyógyítást, ami után az SR rendszerint helyreáll vagy visszaállítható (53). Ugyanez elmondható a hyperthyreoticus eredetű PF-ről is, amely az euthyrosis visszatérése után még akkor is megszüntethető, ha egy évnél hosszabb ideig fennállt (58). A pitvari remodelling patofiziológiai eseményláncolatának tükrében könnyen érthető, hogy az egy évnél hosszabb ideje folyamatosan fennálló PF rendszerint nem szüntethető meg, s ha valamilyen agresszív, hibrid (gyógyszeres + elektromos) terápiás protokollal ez mégis sikerül, a ritmuszavar általában visszatér és állandósul (30). Az igen tág (> 60 mm) bal pitvar önmagában nem ellenjavallata a CaV-nak, de nagymértékben csökkenti az SR hosszú távú fenntarthatóságának esélyét, ezért ilyen esetekben CaV általában nem javasolt (30).

A CHF-ben szenvedő betegek proarrhythmia-készsége igen nagy, ezért ebben a populációban a PF megelőzésének legfontosabb eszköze az optimálisan beállított standard angiotenzinkonvertáló enzim (ACE) gátlót és β -receptor-blokkolót is magában foglaló „kompenzáló” kezelés (16).

Ha a PF hátterében sem strukturális szívbetegség, sem más belgyógyászati kórkép nincsen („lone” PF), az anamnézis gondos fölvétele és a 24 órás EKG-monitorozás (Holter) sinusfrekvencia-spektruma egyes esetekben fényt deríthet a ritmuszavar autonóm idegrendszeri eredetére vagy elindulásának jellegére, ami befolyásolhatja a kezelés módját (58). Anatómiailag egészséges szívű, fiatal egyének paroxysmalis PF-ját nemritkán a pulmonalis vénákba (PV) benyúló izomnyelvekből kiinduló pitvari extrasystolék triggerelik: ilyenkor a PF-s rohamok között sinusrythmusos periódusok vannak pitvari extrasystolékkal és rövidebb-hosszabb tachycardiás epizódokkal, amelyek PF-ba mennek át. Ilyen klinikai kép és EKG-megjelenési forma esetén PV eredetű PF-ra is gondolni kell, hiszen katéteres ablációval gyógyítható PF-típusról van szó (7, 47).

Egyes esetekben csak a Holter-monitorozás és az invazív klinikai szív-elektrofiziológiai vizsgálat derít fényt arra, hogy a PF-t katéteres ablatív beavatkozással kiiktatható reguláris tachycardia (AV-csomó reentry, AV-járolékos köteget felhasználó reentry, PL) idézi elő (13, 58).

Ami a PF gyógyszeres kezelését illeti, a jelen dolgozatban csupán a fontosabb alapelvek leszögezésére és az újonnan kifejlesztett AAD-k rövid bemutatására szorítkozunk, a farmakoterápia további részletekérdéseire korszerű válaszokat ad *Waktare* és *Camm* közelmúltban magyar nyelven is publikált kismonográfiája (58), valamint a nemzetközi (22) és hazai (30) vezérfonal. A véralvadásgátló kezelés legfőbb szempontjait röviden érintjük, de a problémakör részletes taglásától eltekintünk.

A fejlett országokban az elmúlt évtizedben több, a PF megszüntetésére és megelőzésére alkalmas AAD széles körű klinikai kipróbálására és bevezetésére került sor, kiderült ugyanis, hogy az új készítmények hatékonyabbak és/vagy biztonságosabbak a klasszikus AAD-eknél (19, 22). A tényeken alapuló gyógyítás jegyében kidolgozott nemzetközi vezérfonal (22) már visszatükrözi ezt a szemléletváltást és előtérbe helyezi az új (hazánkban még nem forgalmazott) III. hatástípusú AAD-eket. A megelőző két évtized nagy RKV-ainak és metaanalíziseinek kiábrándító – nagy proarrhythmia-kockázatra és összhálózás-növekedésre utaló – eredményei alapján a kardiodepresszív Na^+ -csatorna-gátló AAD-ek (kinidin, disopyramid, prokainamid, mexiletin, flekainid, propafenon, moricizin) indikációs köre erősen beszűkült, és az organikus szívbetegségek talaján fellépő PF gyógyszeres kezelésének első vonalába a szívizom refrakteritását megnyújtó, szelektív vagy „hibrid” K^+ -csatorna-gátló AAD-k (dofetilid, *d,l*-sotalol, amiodaron, ibutilid, azimilid) kerültek (8, 12, 21, 22, 30). A kamrai proarrhythmias hatástól természetesen ezek az új AAD-k sem mentesek, de nincs klinikailag számottevő negatív inotrop hatásuk, és ami még ennél is lényegesebb, kiállták a nagy mortalitás végpontú RKV-k próbatételét: a halálózást még súlyos strukturális szívbetegségben (post-MI, CHF) szenvedő betegpopulációkban sem növelik (DIAMOND, ESVEM, EMIAT, CAMIAT, CHF-STAT, ALIVE).

A perzisztens PF megszüntetésének leghatékonyabb eszköze a transthoracalis egyenáramú CaV, amelynek legfőbb előnye, hogy tartós PF esetén is hatásos; sürgősségi esetekben (heveny szívelégtelenség, bármilyen eredetű hemodinamikai instabilitás, angina pectoris) kizárólag ez végezhető (7). A farmakológiai („kémiai”) CaV előnye, hogy egyszerűen kivitelezhető, a beteg és az orvos számára egyaránt kényelmes (nincs szükség altatásra), s néhány hétnél rövidebb ideje fennálló PF esetén 30–90%-ban eredményes; hátránya, hogy proarrhythmia-veszéllyel jár, és ha a PF hónapok óta folyamatosan fennáll, hatékonysága mindössze 20–65% (58).

Mindkét CaV-s eljárás sikerének becslésére alkalmas noninvazív eljárás a bal pitvari fülce véráramlási sebességének transoesophagealis echokardiográfiás módszerrel történő mérése: a 32 cm/s-nál nagyobb anterográd áramlási csúcssebesség a CaV sikeres kimenetelének, a 39 cm/s-nál nagyobb érték pedig a SR tartós (> 1 év) megmaradásának önálló előrejelzője (45).

Ha a PF 48 óránál hosszabb ideje fennáll, a CaV-ot megelőző effektív (INR = 2–3) orális antikoaguláció ajánlott időtartama 3 hét (22, 53). Ha 48 óránál hosszabb ideje fenálló PF esetén korai CaV kívánatos, heparinizáció mellett ez is elvégezhető abban az esetben, ha a transoesophagealis echokardiográfiás vizsgálat (TEE) intracardialis thrombus jelenlétét kizárja (30, 53). Nincsenek pontos és egybehangzó adataink

arra nézve, milyen gyakori az elektromos és gyógyszeres CaV-ot 24 órán belül követő PF-relapsus, újabb, beültethető pitvari defibrillátorral (IAD) végzett vizsgálatok szerint azonban a korai post-shock kiújulás incidenciája igen nagy, ~ 50% (51). Nincs különbség az elektromos és gyógyszeres CaV között az általában hetekig tartó bal pitvari post-CaV-s contractilis működészavar („atrial stunning”) előfordulási gyakoriságában (38–80%), ezért mindkét fajta beavatkozás után kötelező a minimum négy hétig tartó kumarinkezelés (32). Széles körű egyetértés van a szakértők között abban is, hogy a PF gyógyszeres CaV-ja az esetek túlnyomó többségében a proarrhythmia-veszély és a thromboembolia-kockázat miatt folyamatos orvosi és elektrokardiográfiás ellenőrzést igényel, ezért csaknem kizárólag kórházi körülmények között, kamrai defibrillációs készenlét mellett végezhető (22). Ha a gyógyszeres CaV-ot *Vaughan Williams I/A* vagy III. hatástípusú, repolarizációt (QT) megnyújtó AAD-rel végezzük, az esetek 1–6 %-ában kell, rendszerint az SR helyreállása után, *torsades de pointes* VT/VF jelentkezésével számolni (16, 19). A nagyon kicsi (0,7%) proarrhythmias aktivitással rendelkező amiodaron (Cordarone™) per os adagolásának megkezdésére néhány RKV-ban (pl. *Congestive Heart Failure Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy*) járó betegekben került sor (8), mivel azonban az amiodaron által provokált *torsades de pointes* VT-k java része szintén a terápia első hetében, az orális tiltés (600–1200 mg/die) időszakában jelentkezik, helyénvaló az amiodaronterápiát is intézeti körülmények között elkezdni. A PF ambuláns gyógyszeres CaV-jára („gyógyszer a zsebben” rezsím) csak kivételes esetekben organikus szívbetegség hiányában, kiváló betegcompliance mellett van lehetőség, amikor a kontrollált (intézeti) körülmények között korábban többször biztonságosnak talált egyszeri orális AAD adagot (pl. 600 mg propafenon) bevéve a beteg a kórházon kívül is megszüntetheti ritmuszavarát (22, 31).

A prae-CaV-s időszakban mérlegelni kell, hogy a 72 óránál frissebb paroxysmalis PF a betegek kétharmadában, az egy hétnél nem régebben fennálló PF pedig az esetek felében magától megszűnik, s a spontán conversióra rendszerint a kórházi felvétel után 24 órán belül sor kerül (9). Ennek tükrében vannak olyan szerzők, akik úgy foglalnak állást, hogy az elektív CaV kérdésében csak 8 órás megfigyelési idő után érdemes dönteni (5). Ha a PF friss keletű és spontán conversióra a beteg klinikai állapota alapján joggal számíthatunk, elegendő olyan közvetlen antifibrilláns aktivitással nem rendelkező gyógyszer adása, amely az AV-nodalis refrakteritás megnyújtása és az átvezetett kamrafrekvencia csökkentése révén enyhíti a palpitatitót (38). Ilyen gyógyszerek a β -receptor-blokkolók, a nem dihidropiridin típusú Ca^{2+} -antagonisták (verapamil, diltiazem) és a digoxin. Már *Zárday* is hangsúlyozta, hogy az „átvezetett” kamrafrekvencia csökkentése és a pulzusdeficit megszüntetése még akkor is kívánatos, ha gyógyszeres CaV végzését határoztuk el (60).

Bevezetése (1996) óta az USA-ban figyelemkeltő karriert futott be a friss és 30 napnál régebben fennálló PF megszüntetésére egyaránt alkalmas iv. ibuti-

lid (Corvert™). A többi új III. hatástípusú AAD-hez hasonlóan 1. nincs számottevő kardiodepresszív hatása, így rossz balkamrafunkciójú betegeknek is adható; 2. PL-ben hatásosabb, mint PF-ban (20, 22). Egyszerűen adagolható: 1 mg-ot kell 10 perc alatt befecskendezni, s ha az SR nem áll helyre, ugyanez az adag megismételhető (24, 25).

Konverziós ereje PF-ban mindössze 40–50%, a készítmény értékét azonban nagymértékben növeli, hogy a befecskendezése után 10 perccel elvégzett transthoracalis elektromos CaV elsődleges sikeraránya megközelíti a 100%-ot (44). Torsades de pointes VT-t 1–4%-ban, rendszerint igen rossz balkamra-funkciójú (LVEF < 20%) nőbetegekben okoz, a proarrhythmia azonban az infúzió alatt vagy közvetlenül azt követően jelentkezik, ezért 4 órás betegmegfigyelés és EKG-monitorozás elegendő (20). Olyan betegeknek is biztonságosan adható, akik PF-profilaxis céljából fenntartó amiodaronkezelésben részesülnek (25). Az AV-járlulók kötegek anterográd és retrográd effektív refrakter periódusát (ERP) megnyújtó hatás alapján az ibutilid a Wolff–Parkinson–White- (WPW-) szindrómában föllépő PF kioltására is képes (24), ezen életveszélyes PF-típus gyors, intravénás megszüntetésére a hazánkban rendelkezésre álló hagyományos AAD-k (prokainamid, ajmalin, propafenon) is tökéletesen alkalmasak (4, 12). WPW-s PF-ban digoxin, verapamil, β -receptor-blokkoló és adenozin nem adható (22, 23, 30).

Az AHA/ACC/ESC-vezérfonal (22) az organikus szívbetegség talaján föllépő PF kezelésére elsővonalbeli gyógyszerként a szelektív K^{+} -csatorna- (I_{Kr} -) gátló dofetilidet (Tykosin™) ajánlja. A dofetilid előretörését a két *Danish Investigations of Arrhythmia and Mortality on Dofetilide* vizsgálat alapozta meg, amelyek rávilágítottak arra, hogy a gyógyszer fenntartó orális adagolása sem postinfarctusos (DIAMOND-AMI, n = 1510), sem szívelégtelenségben szenvedő (DIAMOND-CHF, n = 1518) betegekben nem növeli a halálozást (2, 46).

A DIAMOND-kohorsz PF-ban szenvedő alcsoportjának (n = 506) retrospektív elemzése (46) arra is ráirányította a figyelmet, hogy a dofetilidnek jelentős pitvari antifibrilláns hatása van: a 249 dofetiliddel kezelt beteg közül 148-ban (59%) az SR helyreállt, a placebo csoportban a konverziós arány mindössze 34%-os volt (86/257). Az SR-t visszanyerő betegek utánkötése (> 1 év) azt is igazolta, hogy a dofetiliddel kezelt betegeknél sokkal nagyobb az SR megmaradásának valószínűsége, mint a placebo-csoportban (79% vs. 42%, p < 0,001). Két specifikusan PF-s betegcsoportra tervezett RKV, a SAFIRE-D (*Symptomatic Atrial Fibrillation Investigative Research on Dofetilide*) és az EMERALD (*European/Australian Multicenter Evaluative Research on Atrial Fibrillation Dofetilide*) megerősítette a dofetilid hatékonyságát és biztonságosságát (22). Az eddigi klinikai és experimentális tapasztalatok arra utalnak, hogy a dofetilid elsősorban a CHF talaján fellépő PF megszüntetésére és megelőzésére alkalmas, amit megmagyaráz a CHF-hez társuló PF-típus elektrofiziológiai mechanizmusa: az elektroanatómiai térképezés kutatások arra utalnak, hogy a CHF-ben kialakuló PF-forma fő perpetuáló tényezője (a PL-hez hasonlóan) egy nagyobb, viszonylag stabil pitvari makroentry-pálya (34, 42). A dofetilid orális adagja PF-ban 2 × 0,25 mg/die, beszűkült vesefunkció (endogén kreatininclearance 20–40 ml/min) esetén 1 × 0,25 mg; 20 ml/min-nál kisebb clearance esetén nem adható (22). A DIAMOND-CHF

kohorsz prospektív alcsoportelemzése (n = 703) nyomatékosan rávilágított a preterápiás QT_c-érték prognosztikus jelentőségére: ha a dofetilidkezelés előtti QT_c rövidebb 430 ms-nál, kifejezett mortalitáscsökkenés, ha 479 ms-nál hosszabb, mérsékelt halálozásnövekedés észlelhető (2). Ez az „evidence-based” adat megerősíti azt a régi klinikai tapasztalatot, miszerint 450 ms-nál hosszabb kiindulási QT_c-intervallum esetén fokozódik a kamrai proarrhythmiaokozó kázat (19). A dofetilid által indukált torsades de pointes VT (1–4%) az esetek túlnyomó többségében az adagolás első három napján jelentkezik, ami aláhúzza a három napig tartó EKG-monitorozás szükségességét.

A CaV után azért van szükség fenntartó, profilaktikus AAD-s kezelésre, mert enélkül egy év elteltével mindössze a betegek 25%-a marad SR-ban. Az SR megőrzésének széles körben alkalmazott eszköze a β₁ + β₂-receptor-blokkoló és ERP-t megnyújtó hatással egyaránt rendelkező d,l-sotalol (SotalexTM, GilucorTM). Mivel ERP-t megnyújtó effektusa a gyors késői egyenirányító K⁺-áram (I_{Kr}) gátlásán alapul, kizárólag a normális (és alacsony) szívfrekvencia-tartományban érvényesül, extrém tachycardia (PF) idején nem (fordított frekvenciafüggés), amiből az következik, hogy a gyógyszer elsősorban PF-profilaxisra alkalmas, CaV-ra nem (28, 42).

Per os adagolva (2 × 80 vagy 2 × 120 mg/die) a betegek 40–50%-át egy év után is SR-ban tartja. A sotalol nagyobb adagjainak már számottevő kardiodepresszív (negatív inotrop, chronotrop, dromotrop) hatása van, s a szer „torsadogen” aktivitása is dózisfüggő, ezért nagyobb adagok alkalmazásakor az egyébként 3–4%-os torsades de pointes VT-incidencia növekedésével kell számolni. Egy nemrégiben közreadott vizsgálat azt bizonyította, hogy a d,l-sotalol (160 mg/die) és a „tisztá” β-receptor-blokkoló bisoprolol (ConcorTM, 5 mg/die) profilaktikus hatékonysága megegyezik: a sotalol csoportban egy év után a betegek 41%-a, a bisoprololcsoportban 42%-a maradt SR-ban (48). A bisoprololterápia biztonságosabbnak bizonyult, a sotalollal kezelték között ugyanis két életveszélyes torsades fordult elő (48). A PF megelőzésére nemcsak a bisoprolol, hanem az atenolol és a metoprolol is alkalmas (22, 33). Egy friss, 52 RKV adatait összesítő metaanalízis szerint a posztoperatív, szívműtétet követő PF kockázatát a β-receptor-blokkolók, a sotalol és az amiodaron egyaránt jelentős mértékben csökkentik, hatékonyságukban azonban nincs számottevő különbség (6).

A *Canadian Trial of Atrial Fibrillation* (CTAF) volt az első nagy, prospektív, összehasonlító RKV, amely bizonyította, hogy az oralis amiodaron az SR megtartásának jóval hatékonyabb eszköze, mint a sotalol vagy a propafenon (35, 43). A kis dózisú (200 mg/die) amiodaronnal kezelt betegek 53–80%-ában az SR 1–3 éves utánkövetés során is fennmarad. A fenntartó amiodaron-adagolás nemcsak hatásosabb és biztonságosabb a többi AAD-s kezelésnél, hanem olcsóbb is, mivel CordaroneTM-terápia mellett jóval ritkábban van szükség elektromos CaV-ra és kórházi kezelésre (35). Az amiodaron kardiovertáló hatása csak egy-két hónapos adagolás után érvényesül, az antifibrilláns effektus kialakításában döntő szerepet játszó aktív metabolit (az N-dezetilamiodaron) kellő mértékű felhalmozódásához ugyanis hosszabb időre van szükség: az SR a betegek 20–50%-ában áll helyre (8), ha azonban erre mégsem kerül sor, a gyógyszer elektromos

defibrillációt megkönnyítő hatását kihasználva a siker reményében végezhetünk elektromos CaV-ot (14). Az amiodaron csak elvétve (0,7%) okoz torsades de pointes VT-t, s az egyetlen olyan AAD (az idehaza nem hozzáférhető dofetiliden kívül), amely manifeszt szívelégtelenségben is adható, mi több, tartós bevitelle növeli az LVEF-t (8, 30). Azért nem vált első vonalbeli gyógyszerre, mert számos extracardialis mellékhatása van, a placebokontrollos RKV-ok eredményeit összesítő metaanalízisek azonban arra utalnak, hogy a súlyos mellékhatások (hyperthyreosis, toxikus hepatitis, „amiodaron-tüdő”) kis fenntartó adag (200 mg/die) alkalmazása esetén ritkák. Az intravénás amiodaronnak nincs számottevő SR-t helyreállító hatása, ellenben a kamrai frekvenciaválasz csökkentésének hatékony és biztonságos eszköze (5, 40).

A klinikai kipróbálás szakában lévő azimilid a repolarizáló K⁺-áramok széles körű gátlása (I_{to}, I_{Kur}, I_{Kr}, I_{Ks}) révén nyújtja meg a szívizom refrakter periódusát. A beszűkült balkamra-funkciójú (LVEF = 15–35%) és szívfrekvencia-variabilitású (HRV < 20 E) AMI-os betegeken végzett *Azimilide post Infarct surVival Evaluation trial* (ALIVE) bizonyította, hogy a szer még ezen hirtelen szívhalál szempontjából magas kockázatú kohorszban sem növeli az össz mortalitást és nagyon ritkán (0,5%) okoz torsades de pointes VT-t. Az *Azimilide Supraventricular Arrhythmia Program* (ASAP) eredményei pedig arról tanúskodnak, hogy az új AAD oralisan adva (100–125 mg/die) PF-ban is hatékony: szignifikánsan meghosszabbítja az arrhythmiamentes periódust (49). Az azimilid sem mentes az extracardialis mellékhatástól: a kezelés 25–48. napján a betegek 0,9%-ában kifejezett neutropeniát (≤ 500 sejt/μl) okoz. Rajta kívül még több, újonnan kifejlesztett III. hatástípusú AAD klinikai kipróbálása van folyamatban: ilyen a jódmentes amiodaronanalóg dronedaron és a tedisamil.

Az I/A és I/C hatástípusú Na⁺-csatorna-gátló AAD-ek az ingerületvezetés „use-dependens”, a PF-éhoz hasonló magas frekvenciatartományban igen kifejezett lassítása révén csökkentik a pitvari reentry-körök számát, elősegítik a depolarizációs hullámfrontok összeolvadását és extinkcióját, ami a PF megszűnéséhez vezethet (10, 12, 19, 28, 59). *Nattel és mtsai* kutatásai azt is bizonyították, hogy a propafenonnak és a flekainidnak a magas frekvenciatartományban K⁺-csatornagátló, ERP-megnyújtó hatása is van (42), ami újra rámutat az AAD-k egyébként didaktikus Vaughan Williams–Harrison-klasszifikációjának elégtelenségére. A myocardialis ingerületvezetést gátló AAD-k klinikai felhasználása az utóbbi években mégis nagymértékben beszűkült, a velük végzett prospektív RKV-ok (CAST I-II, IMPACT, SPAF, CASH) ugyanis arra derítettek fényt, hogy ezek a gyógyszerek kamrai proarrhythmias és negatív inotrop hatásuk révén ischaemiás (postinfarctusos) szívbetegeknél és szívelégtelenségben szenvedő populációkban megduplázzák-megháromszorozzák az összhalálozást (15, 21, 47, 57). Következésképpen a Na⁺-csatornákról lassan leváló I/A és I/C típusú AAD-eket ma már kizárólag hypertenziós eredetű (balkamra-hypertrophiára visszavezethető), valamint strukturálisan ép vagy alig érintett szívben fellépő PF-ban indikáljuk (22, 30). A hazánkban forgalomban lévő propafenon (Rytmo-

normTM) CaV céljából iv. (2 mg/ttkg + 0,0007-0,014 mg/ttkg/min) és per os (600 mg) egyaránt adható, a két adagolási mód hatékonysága között csupán annyi különbség van, hogy parenteralis adagolás esetén az SR helyreállása egy órán belül, per os bevitel esetén 2–3 óra múlva várható (31). A profafenon fenntartó, profilaktikus adagja általában 2 × 300 (esetleg 3×300) mg/die (12, 22). Az orális telítő kinidinszulfát-adagolás (1,2–1,6 g/die) még ma is a gyógyszeres CaV egyik leghatásosabb eszköze (10), alkalmazása azonban a magas kamrai proarrhythmiai incidenciára (2–8%), a gyakran előforduló hasmenésre és a fenntartó medikáció összhálózást megháromszorozó hatása miatt már hazánkban is egyre jobban háttérbe szorul (15, 57). Ha mégis úgy döntünk, hogy a gyógyszeres CaV-ot kinidinnel végezzük, adjunk mellé β-receptor-blokkolót, verapamilt, vagy iv. magnézium-szulfátot (CormagnesinTM), a kinidin erős vagolyticus aktivitása ugyanis a kamrafrekvencia nemkívánatos növekedéséhez vezethet (16, 30).

A disopyramid (PalpitolinTM) „torsadogen” aktivitása kisebb a kinidinnél, antikolinerg és negatív inotrop hatása azonban erősebb, ezért ma már csak gondosan megválasztott esetekben (pl. vagotoniás „lone” PF, hypertrophias cardiomyopathia talaján fellépő PF) rendeljük (19). Mosztanában iv. prokainamidot is csak ritkán adunk (pl. WPW-s PF-ban), a tartós orális adagolás pedig a gyógyszer által indukált szisztémás lupus erythematosus fellépésének veszélye miatt szorult ki a szívritmuszavarok kezelésének arzenáljából (37). A gyors Na⁺-csatorna-kötődési kinetikával rendelkező AAD-k (lidokain, mexiletin) a PF megszüntetésére és megelőzésére alkalmatlanok (19).

Farmakológiai kamrafrekvencia-kontroll

Ha az SR helyreállítására és/vagy gyógyszeres fenntartására nincs lehetőség, vagy bármilyen okból úgy döntöttünk, hogy arra nem törekszünk, a kamrafrekvencia szabályozása és megfelelő tartományban tartása a cél (1, 27). A gyógyszeres frekvenciaszabályozást természetesen mindig orális antikoagulánskezeléssel kell kombinálni, hogy megakadályozzuk a pitvari vérrögképződést és a thromboemboliás szövődményeket. Egy kezeletlen, nyugalomban lévő pitvarfibrilláló beteg AV-csomójának ERP-a ~500 ms, ami ~120/min kamrafrekvenciát enged meg, a szimpatikus idegrendszer aktivációja (fizikai vagy emocionális terhelés) azonban az AV-refrakteritást 375 ms alá csökkentheti, ami ~160/min vagy még ennél is gyorsabb kamrafrekvenciát tesz lehetővé (58). A tartósan 100/min feletti kamrafrekvencia csökkenti a bal kamra kontraktilis erejét és szívtágulatot okoz („tachycardiomyopathia”), ezért a jelenlegi álláspont szerint az AV-nodalis vezetést gátló gyógyszerek adagját addig kell növelni, amíg a nyugalmi kamrafrekvencia nem kerül 85/min alá; az optimális nyugalmi kamrafrekvencia-tartomány 60–80/min (22, 58). A szívfrekvencia a szokványos napi aktivitás alatt sem emelkedhet 115/min fölé. Fiatal, aktív be-

tegeknél a kívánatos terhelés csúcsfrekvencia-érték kisebb kell legyen, mint 220 mínusz az életkor (férfiaknál), ill. 200 mínusz az életkor (nőknél) (58). Az optimális kamrafrekvencia beállítását a 24 órás szívfrekvencia-spektrum EKG-monitorozással (Holter) történő elemzése teszi lehetővé.

Ha a túlságosan magas kamrafrekvencia gyors csökkentésére van szükség, az intravénásan adandó gyógyszer kiválasztását a PF etiopatogenezise, a szív funkcionális állapota, a társbetegség(ek) és az ellenjavallatok, valamint a kezelőorvos előzetes terápiás tapasztalatai határozzák meg. Ha a szív contractilis működése jó és az artériás vérnyomás nem alacsony, iv. verapamil (0,075–0,15 mg/ttkg/2 min) vagy diltiazem (0,25 mg/ttkg/2 min) adható, mivel mindkét Ca²⁺-antagonista gyógyszer hatása 2–7 percen belül érvényesül, s nemcsak lassítják, hanem szabályosabbá is teszik a kamraműködést (22, 50). Ha CHF áll fenn, ill. a systolés kamrafunkció rossz, vagy a beteg bármilyen más okból kritikus állapotban van, előnyben részesítjük a csekély kardiodepresszív hatással rendelkező parenteralis amiodaront (5 mg/ttkg/5–20 min, majd 10 mg/ttkg/24 óra infúzióban) vagy az ugyanannyira hatékony, s talán még biztonságosabb iv. magnézium-szulfátot (37 mg/ttkg/5 min, majd 25 mg/ttkg/óra) (15, 22, 40, 56).

Ha a PF hátterében hyperthyreosis, vagy más szimpatikus idegrendszeri túlsúlyl járó kórkép ill. koszorúérbetegség áll, iv. β-receptor-blokkoló is adható (propranolol 0,15 mg/ttkg, metoprolol 2,5–5 mg/2 min, atenolol 5 mg/10 min, esmolol 0,5 mg/ttkg/1 min) (22, 53). Az iv. digoxin (0,25–0,5 mg) kamrafrekvencia-csökkentő effektusa a befecskendezés után 30–60 perccel kezdődik, s a hatásmaximum viszonylag lassan (2–6 óra) jelentkezik, ezért alkalmazása főleg olyan esetekben célszerű, amikor a beteg systolés kamraműködése rossz és a kamrafrekvencia csökkentése nem sürgető (22, 55). A digoxin AV-nodalis refrakteritást megnyújtó hatása indirekt módon, a vagustónus növelése révén érvényesül, amiből az következik, hogy heveny katecholamin-túlsúllyal járó kórfarmákban, mint amilyen pl. a paroxysmalis, a posztoperatív vagy az anterior AMI-hoz társuló PF, számottevő kamrafrekvencia-csökkentő hatásra nem lehet számítani (22, 47, 55). Azt is tudni kell, hogy a vagomimetikus digoxin a muszkarinerg K⁺-csatorna megnyitása révén fokozza az acetilkolin-függő K⁺-áramot (I_{K, ACh}), ami a pitvari ERP rövidüléséhez vezet (52). Következésképpen, paroxysmalis PF-ban szenvedő betegeknél a digoxin elősegítheti a PF újraindulását és/vagy megnyújthatja a rohamok időtartamát (47). A digoxin tehát sem a PF gyógyszeres megszüntetésére, sem annak megelőzésére nem alkalmas, s ha beadása után az SR helyreáll, azt a hemodinamikai állapot javulásának és a pitvarfalfeszülés csökkenésének tulajdoníthatjuk, máskor pedig egyszerűen „spontán konverzióról” van szó.

A verapamil és a diltiazem tartósan, per os adagolva is kiválóan alkalmas a kamrafrekvencia lassítására, mivel mindkét gyógyszernek kifejezett, főleg a magas frekvenciatartományban érvényesülő („use-dependens”) AV-nodalis ingerületvezetést gátló hatása van (22). Alkalmazásuk elsősorban akkor előnyös,

ha olyan társbetegség (pl. hypertonia, asthma bronchiale) áll fenn, amelyet az ilyen szerek előnyösen befolyásolnak (53). A diltiazem negatív inotrop hatása gyengébb a verapamilénál, de manifeszt CHF-ben mindkét gyógyszer ronthatja a beteg állapotát. β -receptor-blokkolóval és digoxinnal szinergisztikusan kombinálhatók, azt azonban szem előtt kell tartani, hogy a verapamil emeli a digoxin vérszintjét, a szívglikozid adagját tehát együtt adásukkor meg kell felelni. A verapamil és a diltiazem a kamrafrekvenciát a digoxinnal ellentétben fizikai terhelés idején is csökkenti. A tartós verapamiladagolás elméletileg paroxysmalis PF-ban is előnyös, hiszen amikor a roham fellép, az AV-nodalis ingerületvezetés gátlása révén enyhül a palpítatio és a Ca^{2+} -beáramlás-gátló hatás révén mérséklődik a PF fennmaradásában kulcsszerepet játszó intracelluláris Ca^{2+} -fölhalmozódásra visszavezethető AERP-rövidülés.

Az orális digoxin monoterápia általában csak keveset mozgó, idős pitvarfibrilláló betegekben biztosít megfelelő frekvenciakontrollt, az esetek túlnyomó többségében valamilyen kombinációs kezelésre van szükség (47). Systolés kamradiszfunkció és CHF esetén előnyben részesítjük az emelkedő dózisban fölépített „tisztá” β -receptor-blokkoló vagy carvedilol kezelést (DilatrendTM, TallitonTM), amelyet digoxinnal kombinál(hat)unk. Fenntartó orális amiodaronterápiát permanens PF-ban frekvenciakontroll céljából csak nagyon ritkán, CHF talaján fellépő és más gyógyszerekre refrakter esetekben alkalmazunk. Perzisztens PF-ban jó hasznát vesszük az orális amiodaronnak, mivel ez a gyógyszer csökkenti legjobban (43) a recidivaszámot, s ha a ritmuszavar mégis kiújul, az amiodaron és az N-dezetilamiodaron myocardialis jelenléte jól csökkenti a kamrafrekvenciát és nagymértékben növeli az elektromos CaV sikerarányát (14). Ha az állandósult PF kamrafrekvenciáját kombinált gyógyszeres kezeléssel nem lehet kordában tartani, nem farmakológiai kezelés szükségességét kell mérlegelni (7).

A pitvarfibrilláció gyógyszeres kezelésének perspektívái

Az eddig elmondottak is nyilvánvalóvá teszik, hogy a PF gyógyszeres kezelésének jelenlegi gyakorlata még távol áll az optimálistól. Ennek megfelelően számos olyan kutatási irányzat létezik, melynek célja olyan új gyógyszerek kifejlesztése, amelyek az eddig ismerteknél hatékonyabbak és biztonságosabbak, s nemcsak a PF megszüntetésére, hanem a ritmuszavarnak tápot adó elektromos és szerkezeti remodelling megelőzésére is képesek. Törekvések vannak atrioszelektív, kizárólag a pitvarizomban fellelhető ioncsatornákat (I_{Kur} = ultrarapid K^+ -csatorna; $I_{K,ACH}$ = acetilkolinfüggő K^+ -csatorna), ill. receptorokat (5-hidroxitriptamin) gátló, kamrai (proarrhythmias) aktivitással nem rendelkező AAD-ek kifejlesztésére. Mivel a rövid távú pitvari elektromos remodelling (AERP-rövidülés) kialakulásában néhány transsarcolemmalis csereáram ($\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$, Na^+/H^+ -exchanger) aktivációja

is szerepet játszik, állatkísérleti kutatások folynak ezen ioncsereelő áramok gátlószereivel. Kiderült, hogy a $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -csereáramot blokkoló KB-R7943 és a Na^+/H^+ -exchangert gátló HOE642 egyaránt megelőzi a gyors pitvari ingerléssel előidézett AERP-rövidülést (29, 39). Mivel egyes klinikai szituációkban a PF létrejöttében és fennmaradásában a pitvarfeszülésnek és a „stretch” által aktivált mechanoszzenzitív ioncsatornák megnyílásának is szerepe van, vizsgálják ezen speciális ionáramok farmakológiai befolyásolásának lehetőségeit is (13). A mechanoszzenzitív ioncsatornák kinyílását gátló gadolínium (Gd) kutyakísérletben nagymértékben csökkenti a pitvarok fibrillációhajlamát. Jelent meg beszámoló az AV-vezetés *in vivo* génterápiás módosításáról is: adenovírus-gén-átvitellel sikerült PF-ban szenvedő sertésekben az AV-nodalis ingerületvezetés lassításában részt vevő inhibitoros G-protein α_2 -alegységének myocardialis kifejeződését ötszörösére növelni, s ilyen módon az átvezetett kamrafrekvenciát 20%-kal csökkenteni (11). Az angiotenzin II (AT-II) is hathatós részt vállal a pitvari elektromos és strukturális remodelling kialakításában, amiért is ígéretes experimentális és klinikai vizsgálatok történtek néhány ACE-gátló (captopril, enalapril, trandolapril) és AT-II-receptor-antagonista (candesartan, irbesartan) PF-ban kifejlesztett hatására vonatkozóan (41). Az eddig rendelkezésre álló adatok arra utalnak, hogy mindkét gyógyszercsoportnak hasznát vehetjük a PF kezelésében: egy kisebb, közelmúltban közreadott prospektív RKV például arról számolt be, hogy irbesartan (AprovelTM) hozzáadásával még amiodaron bázisterápia mellett is szignifikánsan csökkenthető a PF-recidivák száma (36). Az amiodaron jódmertes analógjának (dronedaron) klinikai hatékonyságát elemző RKV-ok folyamatban vannak. Joggal állítható tehát, hogy a PF különlegesen bonyolult és sok tekintetben még ma is feltáratlan pathomechanizmusa sem retenti vissza a fejlett világ élenjáró kutatóit az újszerű farmakoterápiás megközelítések és lehetőségek keresésétől. Ideillik a nagy német bakteriológus, Robert Koch mottója: Nunquam otiosus (Sohasem lankadni)!

IRODALOM: 1. Birns, H., Camm, A. J.: Persistent atrial fibrillation: is sinus rhythm worthwhile? In Einthoven 2002. 100 Years of Electrocardiography. Szerk.: Schalij, M. J., Janse, M. J., van Oosterom, A. és mtsai H.S. Noppen, Leiden, 2002, 25-34. old. – 2. Brendorp, B., Elming, H., Jun, L. és mtsai for the DIAMOND Study Group: QTc interval as a guide to select those patients with congestive heart failure and reduced left ventricular systolic function who will benefit from antiarrhythmic treatment with dofetilide. *Circulation*, 2001, 103, 1422-1427. – 3. Camm, A. J.: Future role of electrical therapy for atrial fibrillation: reality for all? *Eur. Heart J.* 2001, 22 (Suppl. P), P53-P56. – 4. Chen, X., Borggreffe, M., Martinez-Rubio, A. és mtsai: Efficacy of ajmaline and propafenone in patients with accessory pathways: a prospective randomized trial. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 1994, 24, 664-669. – 5. Cotter, G., Blatt, A., Kaluski, E. és mtsai: Conversion of recent onset paroxysmal atrial fibrillation to normal sinus rhythm: the effect of no treatment and high-dose amiodarone. A randomized, placebo-controlled study. *Eur. Heart J.*, 1999, 20, 1833-1842. – 6. Crystal, E., Conolly, S. J., Sleik, K. és mtsai: Intervention on prevention of postoperative atrial fibrillation in patients undergoing heart surgery. A meta-analysis. *Circulation*, 2002, 106, 75-80. – 7. Csanádi Z., Fazekas T., Varró A.: A pitvarfibrilláció kezelésének nem farmakológiai lehetőségei. *Orv. Hetil.*, közlésre elfogadva. – 8. Deedwania, P. C., Singh, B. N., Ellenbogen, K. és mtsai: Spon-

taneous conversion and maintenance of sinus rhythm by amiodarone in patients with heart failure and atrial fibrillation. Observations from the Veterans Affairs Congestive Heart Failure Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy (CHF-STAT). *Circulation*, 1998, 98, 2574-2579. – 9. Dell'Orfano, J. T., Patel, H., Wolbrette, D. L. és mtsai: Acute treatment of atrial fibrillation: spontaneous conversion rates and cost of care. *Am. J. Cardiol.*, 1999, 83, 788-790. – 10. Di Benedetto, S.: Quinidine versus propafenone for conversion of atrial fibrillation to sinus rhythm. *Am. J. Cardiol.*, 1997, 80, 518-519. – 11. Donanue, J. K., Heldman, A. W., Fraser, H. és mtsai: Focal modification of electrical conduction in the heart by viral gene transfer: a novel means for rate control during atrial fibrillation. *Circulation*, 2000, 102, 113-118. – 12. Fazekas T.: Pitvarfibrilláció-megelőzés I/C és III hatástípusú antiarrhythmiaszerekkel. *Cardiol. Hung.* 1997, 26 (Suppl. 1), 27-32. – 13. Fazekas T., Csanádi Z., Varró A.: A pitvarfibrilláció pathogeneze és klinikai jelentősége. *Orv. Hetil.*, 2003, 144, 155-163. – 14. Fazekas T., Liszkaik G.: Orális amiodaron-előkezeléssel facilitált transthoracalis elektromos cardioversio pitvarfibrillációban. *Magy. Belorv. Arch.*, 2000, 53, 35-40. – 15. Fazekas T., Liszkaik G.: Az intravénás magnézium-szulfát hatása a kinidin kamrai proarrhythmias aktivitására pitvarfibrillációban. *Magy. Belorv. Arch.*, 2000, 53, 372-380. – 16. Fazekas T., Liszkaik G.: Antiarrhythmias és nem szív- és érrendszeri gyógyszerek, valamint beültethető cardioverter-defibrillátorok által előidézett klinikai proarrhythmias. *Orv. Hetil.*, 2002, 143, 61-69. – 17. Fazekas T., Liszkaik G.: A pitvarfibrilláció története. *Orv. Hetil.*, 2002, 143, 285-289. – 18. Fazekas T., Liszkaik G.: Kombinált kálium + magnézium-terápia cardiovascularis kórképekben. *Cardiol. Hung.*, 2002, 32, 154-160. – 19. Fazekas T., Varró A.: A klinikai aritmiai farmakoterápiája. *Antiarrhythmias és proaritmias gyógyszerhatások. In Klinikai szív-elektrofiziológia és aritmológia. Szerk.: Fazekas T., Papp Gy., Tenczer J., Akadémiai Kiadó, Budapest, 1999, 516-535. old. – 20. Fazekas T., Vos A. M., van der Zande J. és mtsai: Egy új, repolarizációt megnyújtó antiarrhythmias gyógyszer, az ibutilid hatása a kutyaszívizom pitvari és kamrai monofázisos akciós potenciáljára. *Cardiol. Hung.*, 1998, 27, 171-175. – 21. Flaker, G. C., Blackshear, J. L., McBride, R. on behalf of the Stroke Prevention in Atrial Fibrillation (SPAF) Investigators: Antiarrhythmic drug therapy and cardiac mortality in atrial fibrillation. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1992, 20, 527-532. – 22. Fuster, V., Rydén, L. E., Asinger, R. W. és mtsai: ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. Executive summary. *Eur. Heart J.* 2001, 22, 1852-1923 (*J. Am. Coll. Cardiol.*, 2001, 38, 1231-1265; *Circulation*, 2001, 104, 2118-2151). – 23. Garratt, C., Antoniou, A., Ward, D. és mtsai: Misuse of verapamil in pre-excited atrial fibrillation. *Lancet*, 1989, 1, 367-369. – 24. Glatter, K. A., Dorostkar, P. C., Yang, Y. és mtsai: Electrophysiological effects of ibutilide in patients with accessory pathways. *Circulation*, 2001, 104, 1933-1939. – 25. Glatter, K. A., Yang, Y., Chatterjee, K. és mtsai: Chemical cardioversion of atrial fibrillation or flutter with ibutilide in patients receiving amiodarone therapy. *Circulation*, 2001, 103, 253-257. – 26. Hall, B. W., Bialy, D. J., Lehmann, H.: Hospitalizations for arrhythmias in the United States, 1985 through 1999: importance of atrial fibrillation. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2002, 39 (Suppl. A), 89A. – 27. Hohnloser, S. H., Kuck, K. H., Lillenthal, J. for the PIAF Investigators: Rhythm or rate control in atrial fibrillation – Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation (PIAF): a randomised trial. *Lancet*, 2000, 356, 1789-1794. – 28. Hohnloser, S. H., van de Loo, A., Baedeker, F.: Efficacy and proarrhythmic hazards of pharmacologic cardioversion of atrial fibrillation: prospective comparison of sotalol versus quinidine. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1995, 26, 852-858. – 29. Jayachandran, J. V., Zipes, D. P., Weksler, J. és mtsai: Role of the Na⁺/H⁺ exchanger in short-term atrial electrophysiological remodeling. *Circulation*, 2000, 101, 1861-1866. – 30. Kardiológiai Szakmai Kollégium: Pitvarfibrilláció, pitvari flatter kezelés. In *Diagnosztikus és terápiás ajánlások kardiológiai kórképekben. A Kardiológiai Szakmai Kollégium irányelvei. I. kötet, Medicina Kiadó, Budapest, 2002, 133-144. old. – 31. Khan, I. A.: Single oral loading dose of propafenone for pharmacological cardioversion of recent-onset atrial fibrillation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2001, 37, 542-547. – 32. Khan, I. A.: Transient atrial mechanical dysfunction (atrial stunning) after cardioversion of atrial fibrillation and flutter. *Am. Heart J.*, 2002, 144, 111-122. – 33. Kühlkamp, V., Schirdewan, A., Stangl, K. és mtsai: Use of metoprolol CR/XL to maintain sinus rhythm after conversion from persistent atrial fibrillation: a randomized double blind placebo controlled trial. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2000, 36, 139-146. – 34. Li, D., Bénardeau, A., Nattel, S.: Contrasting efficacy of dofetilide in differing experimental models**

of atrial fibrillation. *Circulation*, 2000, 102, 104-112. – 35. Lumer, G. B., Roy, D., Talajic, M. és mtsai: Amiodarone reduces procedures and costs related to atrial fibrillation in a controlled trial. *Eur. Heart J.*, 2002, 23, 1050-1056. – 36. Madrid, A. H., Bueno, M. G., Rebollo, J. M. G. és mtsai: Use of irbesartan to maintain sinus rhythm in patients with long-lasting persistent atrial fibrillation. A prospective and randomized study. *Circulation*, 2002, 106, 331-336. – 37. Maurer, M.: Gyógyszer (prokainamid) által kiváltott SLE-szindróma. In *Klinikai betegbemutatók. Válogatott fejezetek a belgyógyászatból. Szerk.: Varró V., Fazekas T., Medicina Könyvkiadó, Budapest, 1989, 135-143. old. – 38. Mehdirad, A.: Controlling the ventricular rate in atrial fibrillation. *Cardiol. Rev.* 1998, 6, 63-69. 39. Miyata, A., Zipes, D.P., Hall, S. és mtsai: KB-R7943 prevents acute, atrial fibrillation-induced shortening of atrial refractoriness in anesthetized dogs. *Circulation*, 2002, 106, 1410-1419. – 40. Moran, J. L., Gallagher, J., Peake, S. L. és mtsai: Parenteral magnesium sulfate versus amiodarone in the therapy of atrial tachyarrhythmias: a prospective, randomized study. *Crit. Care Med.*, 1995, 23, 1816-1824. – 41. Nakashima, H., Kumagai, K., Urata, H. és mtsai: Angiotensin II antagonist prevents electrical remodeling in atrial fibrillation. *Circulation*, 2000, 101, 2612-2617. – 42. Nattel, S., Bourne, G., Talajic, M.: Insights into mechanisms of antiarrhythmic drug action from experimental models of atrial fibrillation. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.*, 1997, 8, 469-480. – 43. Nichol, G., McAlister, F., Pham, B. és mtsai: Meta-analysis of randomized controlled trials of the effectiveness of antiarrhythmic agents at promoting sinus rhythm in patients with atrial fibrillation. *Heart* 2002, 87, 535-543. – 44. Oral, H., Souza, J. J., Michaud, G. F. és mtsai: Facilitating transthoracic cardioversion of atrial fibrillation with ibutilide pretreatment. *N. Engl. J. Med.*, 1999, 340, 1849-1854. – 45. Pálkás A., Varga A., Nyúzó B. és mtsai: A bal pitvari fülcsé áramlás szerepe a cardioversio rövid és hosszú távú sikerességének előrelépésében nem valvularis eredetű pitvarfibrilláció fennállásakor. *Orv. Hetil.*, 2002, 143, 2035-2041. – 46. Pedersen, O. D., Bagger, H., Keller, N. és mtsai: Efficacy of dofetilide in the treatment of atrial fibrillation-flutter in patients with reduced left ventricular function. A Danish Investigations of Arrhythmia and Mortality On Dofetilide (DIAMOND) substudy. *Circulation*, 2001, 104, 292-296. – 47. Peters, N. S., Schilling, R. J., Kanagaratnam, P. és mtsai: Atrial fibrillation: strategies to control, combat, and cure. *Lancet*, 2002, 359, 593-603. – 48. Plewan, A., Lehmann, G., Ndrepepa, G. és mtsai: Maintenance of sinus rhythm after electrical cardioversion of persistent atrial fibrillation. Sotalol vs bisoprolol. *Eur. Heart J.*, 2001, 22, 1504-1510. – 49. Pritchett, E. L. C., Page, R. L., Conolly, S. J. and the ASAP 3 Investigators: Antiarrhythmic effects of azimilide in atrial fibrillation: efficacy and dose-response. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2000, 36, 794-802. – 50. Schamroth, L., Krikler, D. M., Garrett, C.: Immediate effects of intravenous verapamil in cardiac arrhythmias. *Br. Med. J.*, 1972, 1, 660-662. – 51. Schwartzman, I., Musley, S.K., Swerdlow, C. és mtsai: Early recurrence of atrial fibrillation after ambulatory shock conversion. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2002, 40, 93-99. – 52. Sticherling, C., Oral, H., Horrocks, J. és mtsai: Effects of digoxin on acute, atrial fibrillation-induced changes in atrial refractoriness. *Circulation*, 2000, 102, 2503-2508. – 53. Tenczer J.: Pitvari flatter, pitvarfibrilláció. In *Klinikai szív-elektrofiziológia és aritmológia. Szerk.: Fazekas T., Papp Gy., Tenczer J., Akadémiai Kiadó, Budapest, 1999, 201-235. old. – 54. The AFFIRM Investigators: A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.*, 2002, 347, 1825-1833. – 55. The Digitalis in Acute Atrial Fibrillation (DAAF) Trial Group: Intravenous digoxin in acute atrial fibrillation. Results of a randomized, placebo-controlled multicentre trial in 239 patients. *Eur. Heart J.*, 1997, 18, 649-654. – 56. Tomcsányi J., Arabadzisz H., Zsoldos A. és mtsai: Intravénás amiodaronnal szerzett tapasztalatok akut bal szívfél elégtelenséghez társult tachyarrhythmiaiban. *Orv. Hetil.*, 2001, 142, 2899-2901. – 57. Tomcsányi J., Somló I. M.: Pitvarfibrilláció a kórházi ellátásban. *Orv. Hetil.*, 2002, 143, 2073-2076. – 58. Waktare, J. E. P., Camm, A. J.: Pitvarfibrilláció. Springer Tudományos Kiadó, Budapest, 2001, 1-131. old. – 59. Wiffels, M. C. E. F., Dorland, R., Mast, F. és mtsai: Widening of excitable gap during pharmacological cardioversion of atrial fibrillation in the goat. Effects of cibenzoline, hydroquinidine, flecainide, and *d*-sotalol. *Circulation*, 2000, 102, 260-267. – 60. Zárday I.: A szív betegségei. In *Gyógyszertan és gyógyítás. Szerk.: Issekutz B., 2. kiadás, Medicina Könyvkiadó, Budapest, 1959, 110-183. old.***

(Fazekas Tamás dr., Szeged, Batthyány u. 31. 6722
e-mail: fat@in1st.szote.u-szeged.hu)

KAPCSOLJON

a megfelelő fokozatra!



NAPONTA 1x

concor

bisoprolol 5, 10 mg



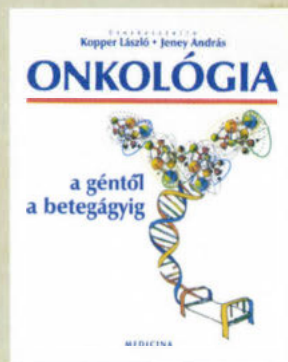
- ÉVEKEN ÁT TARTÓ STABIL VÉRNYOMÁSCSÖKKENTŐ HATÁS
- CSÖKKENTI AZ ISCHAEMIÁS EPIZÓDOK SZÁMÁT ÉS IDŐTARTAMÁT
- HATÉKONYAN VÉD AZ ÉBREDÉSI ANGINÁK KIALAKULÁSA ELLEN



 **MERCK**

BISOPROLOL – AZ EVIDENCE-BASED BÉTA-BLOKKOLÓ

A MEDICINA KÖNYVKIADÓ ajánlata



Onkológia – a géntől a betegágyig

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 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

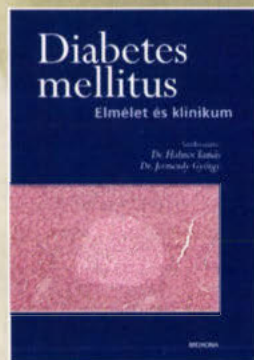
Harmadik, bővített, átdolgozott kiadás

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

A dohányzás ártalmai

A testtömegindex és mortalitás: a fizikai aktivitás és a dohányzás szerepe. Meyer, H. E és mtsai (Norwegian Inst. of Public Health, POB 4404 Nydalen 0403 Oslo, Norvégia e-mail: haakon.meyer@shus.no): Med. Sci. Sports Exerc., 2002, 34, 1065.

A legtöbb tanulmány U vagy J alakú kapcsolatot talált a BMI és a mortalitás között: legalacsonyabb a halálozás a 20-25 kg/m² BMI tartományban, és magasabb ez alatt és e felett. Kérdés, hogy vajon ez a nagy BMI-jű csoport kisebb fizikai aktivitása miatt van-e így. Más vélemények szerint csekély veszélyt jelent a túlsúly ha fizikailag igen aktív az ember. Az alacsony testű betegség erős dohányzás következménye is lehet, habár a Harvard Alumni és egyéb tanulmányok szerint a legkisebb súlyúak mortalitása a legalacsonyabb.

1974–1978 között a Nemzeti Egészségügyi Szolgálat három norvég megye összes, akkor 35–49 esztendő közötti férfiak szűrővizsgálatára hívta. A 28 000 személy 87,1%-a meg is jelent a testméretek, vérnyomás, vérlipid és vércukor vizsgálatán, és kitöltötte a fizikai aktivitásra és dohányzásra vonatkozó kérdéseket (Acta Med Scand 1983, Suppl. 675, 1-184.).

A norvég rák- és a halálozási regiszterben ellenőrizték az átlagosan 16,3 éven át, 1992-ig kísért személyek sorsát (minden norvég egészségi adatait egy 11 digitos kóddal jegyzik fel). Az első vizsgálaton megjelent 24 576 személyből kizárták az akkor cardiovascularis, rák- vagy cukorbetegségben szenvedőket, így 22 304 személy adatait dolgozták fel. A megfigyelt évek száma 1992-ig, vagy a halálesetig, vagy a kivándorlásig (55 személy) tartott. Négy fizikai aktivitási kategóriát állítottak fel a teljesen ülő életviteltől a versenyszerű sportolásig. Napi 15 cigaretta elszívása felett tekintették dohányosnak a személyt. Hat BMI-kategóriát neveztek meg: a 18,5 alatti, a 18,5–21,9 közötti, 22–24,9 közötti 25–26,9 közötti, 27–29,9 közötti és az e feletti csoportot. A legkisebb súlyú nem dohány-

zók közül kihagyták azokat, akik az első 5 évben meghaltak vagy rákosak lettek. Az esetszám a fenti sorrendben 77, 2844, 8968, 5419, 3791 és 1205, az átlagos életkor az első vizsgálat idején 43 év körül volt. A systolés vérnyomás átlag 128-tól 145-ig emelkedett a BMI-kategóriák sorrendjében, az összkoleszterin 6,1-ről 6,8-ra, a triglicerid 1,49-ről 2,42-re változott, lineárisan. A vércukrot minden csoportban 5,9–6,0 mmol/l táján találták. A dohányzók aránya 72,7% és 47% között csökkent a növekvő BMI-kategóriákban, az iskolai képzettség legalacsonyabb a 30 feletti BMI-jű csoportban volt. Ekkora túlsúlyt az összes személy 5%-án mértek, míg 18,5 alatti BMI-vel csupán 4% rendelkezett.

A fizikai inaktivitás a 22–25-ös BMI-jű csoportban volt a legtrikább.

1909 személy halt meg a kísérés szakasz során, 36% coronariabetegség, további 9,3% egyéb cardiovascularis betegség, 28,4% rák miatt, átlagosan 54,5 éves korban. A legkisebb mortalitási arány a 22–25 BMI-csoportban fordult elő. A mortalitás és a BMI kapcsolata U alakú, elhagyva a legkisebb BMI-jű kevés személyt, J alakú. A kor figyelembevételével számított relatív rizikó – 1,00 a 22–25 BMI-jű csoporté – 2,24, 1,27, majd a 25–27 közöttieké 0,98, 1,31 és 1,64-nek adódott.

A soha nem dohányzott 5260 személyen a hat kategória rizikója 3,63, 1,34, 1,00 (referencia), 1,42, 1,65 és 2,49, tehát a sohasem dohányzó személyeken is J alakú (illetve ha a kis esetszámú legkönnyebb személyeket is beleszámoljuk, U alakú) az összefüggés. A közepesen és igen intenzíven aktív személyeken (n = 6557) a rizikó 0,75-től lineárisan nő 1,62-ig a növekvő BMI-kategóriák sorrendjében. Még a fizikailag igen aktív túlsúlyos személyek is nagyobb halálozási kockázatnak vannak kitéve. Az obes dohányosok esélye 2,01-szer akkora a meghalásra, mint az obes nem dohányzóké, és a kockázatuk 4,55-szörös a normális súlyú, sosem dohányzott személyekéhez képest. A BMI-től függetlenül a dohányzók életésszéves rosszabb, és jelentősen romlik, ha a dohányzás túlsúlytal társul.

Apor Péter dr.

Gasztroenterológia

Mi az eosinophil gastroenteropathia terápiája? Hartmann, D. (Med. Klinik. C., Klinikum der Stadt Ludwigshafen, GmbH, Németország): Dtsch., Med. Wschr., 2002, 127, 2464-2464.

A rövid közlemény szerzője különböző kérdésekre keres választ az eosinophil gastroenteritis (EG) klinikumával kapcsolatban, aminek következményei olykor súlyosak lehetnek, hiszen előfordul malabszorpciós szindróma, stenosisok, ileus, sőt bélperforáció is. Ha a beszűrődés a serosára és a subserosára terjed, eosinophil ascites a következménye, de a vérben is nagyfokú eosinophilia észlelhető.

A kórkép patogenezise kevésbé ismert, valószínű, hogy nem egyedi kórkép. Az eosinophilek lokális kumulációja alkalmával felszabadult proinflammatoricus citokinek közvetlenül károsítják az intestinalis nyálkahártyát. Eosinophil fehérjék proinflammatoricus hatása tulajdonképpen ismert patogenetikai mechanizmus asthmásokban, endocarditis fibroplasticában, hypereosinophilia keretében. Emellett szóbajönnek lokális faktorok is. Hogy EG-ben milyen faktorok aktiválják az eosinophil granulocyták citokinszintézisét, továbbra sem ismert. Az esetek felében allergiás folyamatokkal asszociálódik (allergiás rhinitis, atópiás dermatitis, asthma bronchiale, valamint magas IgE-vel kapcsolatos állapotok). Elég gyakori az epithel táplálékokkal szembeni és egyéb antigénekkal kapcsolatos integritásának zavara, de előfordul gyógyszerérzékenységben is (pl. aranysók, acetilszalicilsav, naproxen, azathioprin és cephalosporin).

Differenciáldiagnosztikusan szóba jövő egyéb kórképek az allergiás gastroenteritis, a hypereosinophilia szindróma (HES), parazitózis és eosinophil myalgia. Allergiás folyamatoktól ilyen módon nem is lehet elkülöníteni. Vizsgont biztos, hogy nem azonos a coeliakiával.

Spontán remisszió ritka. Ultrahangvizsgálattal és radiológiai eljárásokkal gyakran kimutatható a megvastagodott gyomor- és bélfal.

Tulajdonképpen csak a tüneteket kell kezelni. Megfelelő diétán kívül ajánlatos hízósejt-stabilizátorok adása, pl. kromolin (Intal) kapszula, valamint corticosteroidok napi 20–40 mg prednisolon formájában. Egy-két hét múlva az adag napi 5 mg-ra csökkenthető. Irodalmi adatok szerint az infiltrátumok erre a kezelésre egy év után eltűnnek. Legújabban budenosis és topikus corticoidok is eredményesek voltak. Mostanában szelektív leukotriénreceptor-antagonistákkal (pl. Montelukast) értek el eredményeket recidíva esetében. A prognózis tulajdonképpen jó, fokozott tumorincidenciáról nem tudnak, közöltek 30 éven át tartó eseteket is. Prognosztikusan döntők a szövődmények, többek közt stenosisok, ileus és perforatio.

Bán András dr.

Hematológia

Funkcionális hypo-/asplenia. Görg, Ch., Eichkorn, M. (Med. Klinik der Universität Marburg, Abt. Hämatologie/Onkologie, Németország): Dtsch. Med. Wschr, 2002, 127, 2513-2516.

A lép funkciója Galenus „*organum plenum mysterii*” definíciója óta mára sem bővült lényeges ismeretekkel, és egy 2000-ben publikált monográfia is „*the silent and forgotten organ of the abdomen*”-nek jelöli meg.

A funkcionális hypo-/asplenia gyakorisága, etiológiája, diagnosztikája, klinikai tünetei és prognosztikus jelentősége továbbra is ismeretlen. Splenectomián átesett betegek fatális infekciós betegségeiben az ún. „*overwhelming post splenectomy infection*” (OPSI) viszont felkeltette a betegek és az orvosok érdeklődését. A lép bizonyos funkciói tulajdonképpen ismertek – phagocytosis, vérképzés, éretlen erythroblastok és normális magvas vvs-ek normoblastjainak eltávolítása, vesejtrezervoár és immunológiai funkciók. ^{99m}Tc-mal jelzett kolloidrezecskékkel, vagy hődenaturált vvs-ekkel és intraerythrocytás zárványtestekkel (Howell-Jolly-testek) viszont a lép phagocytáló képessége meghatározható. Ilyképpen egyre előtérbe kerül az ún. „*kis lép*” fogalma. Kisebb lépek magasabb életkorban, infekciós betegségek keretében, sarlósejtes anaemiában, ha infekciós betegségekkel szövődött, valamint allogén csontvelő-transzplantáció után fordulnak elő. A megkisebbedett vagy a kis lép viszont funkcionális hypo-/aspleniával kapcsolódik.

A betegek rizikója éppen fertőzésekkel szemben gyökerileg egész életükre kiterjed. Az infekciók jó része bakteriális, emellett parazitás (pl. *plasmodium falciparum*, *Babesia microti*).

Az OPSI rövid és nem karakterisztikus gripeszerű tünetekkel jár: láz, ízületi panaszok, fej- és hasfájás, hányinger-hányás, aminek következtében elég hamar septicus kép alakul ki shockkal, hypotensióval, anuriával, hypoglykaemiával és disszeminált intravasculáris coagulopathiával (DIC).

Ha a bakteriális infekció nagymértékű, a mortalitás az 50–70%-ot is elérheti és antibiotikus terápia nélkül a beteg két napon belül meghal; effektív terápiával viszont 10%-ra csökken a halálozás.

Congenitalis asplenia (Ivemark-szindróma) rendkívül ritka, rendszerint cardiovascularis, pulmonalis és egyéb hasi elváltozásokkal kapcsolódik. Ha nem sikerül a lépet megjelölni a szokott helyén, splenoptosis-ra kell gondolni (vándorlóp).

A lép eltávolítása után a különböző infekciók rizikója gyermekkorban a legnagyobb, mivel a különböző kórokozók szemben, még nincsenek antitestek. Összefüggés észlelhető a splenectomián átesett betegek életkora és az OPSI szindróma között; minél fiatalabb a beteg, annál rövidebb az intervallum. Súlyos infekciók rendszerint az első két évben keletkeznek, de akár 50 év múlva is előfordulhatnak, különösen akkor, ha egyéb immundefektusok támadnak (M. Hodgkin, autoimmun haemolyticus anaemia, ITP).

Fel kell vetni viszont, hogy splenectomia után a mellékterek frekvenciája akár 10–44% is lehet, melyek későbbi hypertrophiaja átveszi a normális lép funkcióját. Ettől viszont el kell különíteni heterotop autotranszplantáció értelmében a *spleno-sist*, ami iatrogén v. posttraumátikus lehet. Splenosis átlagosan 26–67% között szokott előfordulni, és a heterotop lép szövetet potenciálisan funkcióképes, gátolja az infekciók keletkezését. Ehhez viszont szükséges, hogy mintegy 20–30 cm³-re növekedjen. Az OPSI szindróma gyakorisága ilyenkor esetek 1–10%. tízéves kontrollperiódus végén a súlyos infekciók kumulatív előfordulása kórházi felvétellel együtt 33%. Ez az oka annak, hogy a splenectomia indikációját kritikusán kell megítélni.

A lép funkciója és nagysága az életkortól is függ. Újszülöttekben talált Howell-Jolly-testek normális lép nagyság ellenére a szervfunkció zavarára utalnak, viszont átmeneti jellegűek.

A funkcionális hypo-/asplenia messze gyakoribb, mint a congenita-

lis. Normális lép nagyság esetén tekintetbe kell venni a szerv vérellátását, vasculaturáját, ami összefüggésben van különböző infiltratív, infekciós és immunológiai betegségekkel, így OPSI szindróma a következménye. Mindezt növeli a megváltozott/csökkent reticuloendothelialis aktivitás, sugár- és kemoterápia.

Ezek közül a leggyakoribb a homozygota sarlósejtes anaemia, aminek progresszív stádiumában a lép fibroticusan alakul át autoinfarctusok következtében. (Autosplenectomia szindróma). Következményei ismeretek (vvs-ek sarlóképződése), periodikus vasoocclusiv krízisekkel. A lép kicsi és atrofias, csak ritkán és részlegesen regenerálódik a parenchymája.

A hyposplenismus és infiltratív bélbetegségek közti összefüggés már igazolt, többek között colitis ulcerosában korreláció fedezhető fel a lép mérete és az infekciók gyakorisága között. Funkcionális hypospleniában ismert az SLE, a RA kialakulása ami a keringő autoantitestekkel függ össze. A lép besugárzása után a tok megvastagodik, a sinusok architektúrája fibrosissal együtt destruált lesz. Ez az állapot a lép thorotrastosisában, ritkábban citosztatikus kemoterápia után v. artériás embolisatióban, lépvenathrombosisban és idült alkoholistáknál észlelhető.

Egyre gyakoribb a funkcionális asplenia allogén csontvelő (transzplantáció) után, mint a graft versus host betegség késői komplikációja. Kérdéses, hogy valóban funkcionális aspleniáról van-e szó, vagy átmeneti, ill. végleges állapotról?

Mindezek ismeretében fontosnak tűnik az OPSI-ra kockázattal rendelkező betegek felismerése különböző szűrőmódszerekkel, melyek közül a legegyszerűbb a Howell-Jolly-testek keresése. Mindenképpen javasolják a vakcinálást *Pneumococcus*okkal, *Meningococcus*okkal és *Haemophilus influenzae*-val, amit szükség esetén meg kell ismételni. Ennek hatékonyságát ellentmondásosan ítélik meg. Nincs egyértelmű konszenzus általános posztoperatív profilaktikus antibiotikum-terápiáról, viszont gyermekekben a műtétet követő első két évben javasolják. Kontrollált vizsgálatok eredményei még hiányoznak. A betegeket meg kell tanítani, hogy bármilyen infekció kezdeti szakában azonnali orvosi segítséget kérjenek.

Bán András dr.

Kombinált terápiák imatinibbel – az új CML IV tanulmány. Hehlmann, R. Berger, U., Engelich, G. (III.

Medizinische Universitätsklinik, Klinikum Mannheim der Universität Heidelberg, Németország): Dtsch. Med. Wschr., 2002, 127, 2224-2226.

A krónikus myeloid leukaemia (CML) kezelésében a tirozin-kináz-inhibitor – *imatinib* – alkalmazása óta teljesen új állapot jött létre, hiszen a hematológiai és citogenetikai válaszreakció hatástalan interferon (IFN α -) terápia után sokkal kifejezettebb, mint IFN α hatására. Az eddigi kontroll (átlagosan 14–18 hónap) még rövid, hogy következtetéseket lehessen levonni a betegek túlélésének esélyeiről, valamint a mellékhatásokról. Azt is számításba kell venni, hogy komplett citogenetikai remisszió után is kimutatható BCR/ABL transzkripció, mint a minimális reziduális betegség markere, valamint azt is, hogy rezisztencia viszonylag rövid terápia után is kialakul.

Ezzel szemben interferon (IFN-) kezeléssel csekély rizikójú betegekben mintegy 40%-ban biztosítható a tízéves túlélés valószínűsége, minimális toxicitással. Éppen ezért nemzetközi konszenzus tanácsára az eddigi standard terápiát arabinosiddal (AraC) kombinálták, azzal az elgondolással, hogy az IFN hatását fokozza, és effektívebb, mint az IFN egymagában.

Standard IFN többek közt azért indikált, mert kis- és átlagos rizikójú betegekben a tízéves túlélési ráta meglehetősen magas, és imatinibbel hasonló jó eredmények még nincsenek. IFN hydroxyureával (HU) kombinálható, egy német munkacsoport kimutatta, hogy hatásosabb, mint a HU monoterápia. Ha az IFN effektusa elmarad, ajánlatos imatinibre (I) áttérni.

Ha az I effektusa megszűnik, allogén transzplantációt javasolnak. Mivel az ezzel kapcsolatos mortalitás redukált intenzitású kondicionálás csökkenthető, a CML IV tanulmány keretében sor került vizsgálatára randomizált, 45 éven felüli beteganyagban.

A vizsgálati tervet és célokat négy pontban határozták meg:

1. A betegek élettartama, a krónikus szakasz időtartama, valamint a hematológiai és molekuláris remissziós ráta I-en nyugvó terápia során, standard IFN-kezeléssel összehasonlítva.

2. A krónikus fázis időtartama és az élettartam, I monoterápia utáni citogenetikai és molekuláris remisszió, összehasonlítva I + IFN, ill. I + kis dózisú AraC-dal.

3. Élettartam, valamint akut és távoli toxicitás I monoterápiával, allogén őssejt-transzplantációval v. anélkül.

4. Ugyanez és redukált intenzitású kondicionálás, összehasonlítva allogén őssejt-transzplantáció (SZT) standard kondicionálásával idősebb betegekben (> 45 év).

A vizsgálati cél 1600 beteg – 400–400 minden csoportban – kezelése lenne legalább 5 évig tartó kontrollal. Minden újonnan diagnosztizált Ph $^{-}$, vagy BCR/ABL pozitív beteget randomizálnak a krónikus fázisban az újabb CML-score szerint.

A betegek először HU citoreduktív terápiában részesültek (40 mg/kg/d). I bázisterápiában az iniciális HU citoreduktió leukostasis elkerülésére optimálisnak tekinthető.

I monoterápiában a kezdeti dózis 400 mg per os naponta egyszer. Ha két hónap múlva nincs komplett hematológiai remisszió, az adagot 600 mg-ra lehet emelni. HU kísérő terápia, antagonistikus hatás miatt nem ajánlatos, hiszen csak kezdeti citoreduktióban ajánlatos adni. Ha 12 hónap múlva nincs citogenetikai remisszió, allogén SZT javasolt. Összeférhetetlenség esetén a 400 mg-os adag fele-fele arányban adható be; ennek további csökkentése nem ajánlatos, mert akkor megszűnik az effektusa. A 400 mg/d dózist a betegek túlnyomó többsége tolerálja és az akcelerált fázisban mindössze a betegek 1%-ában kellett mellékhatások miatt megszakítani. Ezek közül a leggyakoribbak: hányinger, hányás, hasmenés, izomgörcsök és ödéma a szemhéjakon, éppen ezért ritkán kell a kezelést megszakítani, csak kifejezett ödémában.

A hgb 1–2 g/dl-es csökkenése szinte mindig megfigyelhető, de reverzibilis és a neutrophil sejtszám esése 1,000/ μ l alá, valamint a trombocytáké 50 000/ μ l alá az akcelerált fázisban ritka, de progresszió esetén már gyakoribb.

Az I adagjának csökkentésére csak aplasiában kerül sor (sejtmennyiség < 10%), kritikus fvs- és trombocytaszám esetén (1000, ill. 50 000/ μ l) szüneteltetni kell, és csak akkor folytatható, ha ezek emelkednek, de azonos adaggal. Újabb sejtszámcsökkenés esetében a kezelést fel kell függeszteni, és később csak 300 mg-os adaggal ajánlatos folytatni.

Amennyiben az I effektusa elsősorban rezisztencia miatt elmaradna, allogén SZT-ra kerülhet sor. Ha nem lenne csoportazonos donor, mérlegelhető a HU, AraC, ill. nagy dózisú kemoterápia.

Mi jellemzi az I effektusának elmaradását?

– ha 3 hónap múlva nincs komplett hematológiai remisszió;

– 6 hónap múltán nincs citogenetikai válasz (minor response, 35–

94% Ph $^{+}$ sejt és 6 hónap múlva cytopenia, ami kizárja az I adásának folytatását;

– hiányzó citogenetikai válasz 12 hónap után (major response 1–34% Ph $^{+}$ sejt), valamint 600 mg/d dózis esetében;

– nincs komplett hematológiai v. citogenetikai remisszió;

– BCR/ABL transzkripciók a perifériás vérben gyakoribbak komplett citogenetikai remisszióban.

IFN-terápiára akkor kerülhet sor, ha az I három hónap elteltével is hatástalan v. cytopenia miatt tovább nem adható. Az IFN kezdeti adagja 1,5–3,0 millió IE, hetenként háromszor, majd fokozatosan növelhető. A cél a maximális tolerált dózis, de a neutrophil sejtszám ne csökkenjen 1000/ μ l alá.

Kis dózisú AraC-ra csak három hónappal az I-terápia elkezdése után kerüljön sor. A kezdeti adag 10 mg/d 2 \times 5 napig havonta. Intermittálóan is adható 20 mg/m 2 adagban. A javasolt cél-, ill. maximális dózis jelenleg zajló I fázisú vizsgálatok tárgya.

Ha a neutrophil sejtek száma 1000/ μ l és a trombocytáké 100 000/ μ l alá esik, az AraC dózisának felezése ajánlatos, 500/ μ l, ill. 50 000/ μ l alatt pedig végleg el kell hagyni.

Az iniciális HU citoreduktív terápia után az IFN-kezelést Roferon v. Intron-A-val ajánlatos folytatni, mégpedig 3,0 millió IE/d dózissal fokozatosan növelve a javasolt 5 \times 10 IE pro m 2 összedagig. IFN és HU úgy ajánlatos, hogy a fvs.-szám 2000–4000/ μ l között maradjon.

Amennyiben három hónap múlva nincs hematológiai remisszió, az IFN/HU kombinatív terápia kis adag AraC-vel kiegészíthető: 20 mg/m 2 havonta a 10–15. napokon, ill. naponta 10 mg. Amennyiben erre sincs hematológiai válaszreakció, akkor az AraC dózisa havonta 15 napon át 40 mg/m 2 -re emelhető.

Mi az IFN-rezisztencia v. intolerancia kritériuma?

– 6 hónap múlva sincs komplett hematológiai remisszió;

– nincs citogenetikai remisszió (major response, 1–34% Ph $^{+}$ sejt) legkésőbb egy év múlva;

– komplett hematológiai és citogenetikai remisszió hiánya;

– folyamatos súlyos mellékhatások (WHO II., III. és IV. fokozat).

A vizsgálatokra 2002. július elején került sor, ezért a végleges eredményekre még várni kell.

Mi lenne a IV. CML-vizsgálat erőssége?

– átfogó terápiás koncepció;

– szekenciális és optimális terápiás stratégia;

– IFN standard csoport, ami a nagy rizikójú betegeket kizárja, de lehetővé teszi a HU kombinációt és imatinib csak akkor jön szóba, ha az IFN hatástalan és ezzel a betegek életkilátásai javulnak, hiszen a jó IFN-responderek 20–30%-ának a túlélési esélyei megmaradnak.

Bán András dr.

A leukaemiák diagnosztikájának új módszere: DNS-mikrosor (microarray) technológia. Kohlmann, A., Schoch, C., Schnittger, S. és munkatársai (Labor für Leukämiadiagnostik, Medizinische Klinik und Poliklinik III, Ludwig-Maximilians-Universität, Klinikum Großhadern, München, Németország): *DMW* 2002, 127, 216.

A tumorosztályozás klinikai hisztopatológiai és molekuláris állapot értelmezésén alapul. A malignus megbetegedések klasszikus diagnosztikai módszere a citomorfológia és a hisztológia. A mikrosor technológia új módszer a kutatásban, ami elősegíti a tumorok osztályozását, s így lehetővé teszi a megfelelő terápia kiválasztását. Ezenkívül bepillantást nyerhetünk a komplex megbetegedések patogenezisébe.

A mikrosor módszer a komplementer bázispárképzésen alapul. Az egymást kiegészítő nukleotidszálak stabil, nem kovalens kötést hoznak létre, és ezáltal határozhatók meg. A mikrosor egy sejt vagy sejtpopuláció pillanatnyi génműködésének állapotát, mint egy molekuláris ujjlenyomat, mutatja. Ez megfelelő génszekvenciák egy szilárd felszínre történő nagy sűrűségű felvitelével válik lehetővé. Így néhány kísérlettel szimulált gének ezreinek működési állapotáról kaphatunk felvilágosítást. Egy speciális szoftvercsomag segítségével történő kiértékeléssel meg tudhatjuk, hogy egy gén az adott időpontban vagy a meghatározott betegségben működik-e vagy sem. Két különböző módszert különböztethetünk meg: dezoxiribonukleinsav-oligonukleotid (DNS) mikrosor és a komplementer DNS (cDNS) mikrosor technológia.

A DNS microarray technológia esetén a mikrosoron a génspecifikus szekvenciákat a meghatározott pozíciókon in situ állítják elő. A vizsgálható mintát [kb. 5 µg össziribonukleinsav (RNS), megfelel 1–8 × 10⁶ sejtnek] cDNS-be átíratják, és egy in vitro transzkripcióval egészítik ki. Ehhez a növekvő RNS-szalba a T₇-RNS-polimeráz enzim segítségével biotinil jelzett ribonukleotidokat építenek be. 10 µg fragmentált és biotinnal jelzett cRNS-t a mikrosoron hibridizál-

ják. A streptavidin-phycoerythrinrel jelölt DNS-cRNS hibridet egy argonion lézer segítségével határozzák meg. Belső kontrollként ugyancsak szekvenciaspecifikus centrális pontmutációval rendelkező oligonukleotidokat alkalmaznak. Az eredmények jól reprodukálhatók.

A cDNS mikrosor esetén az analízandó tumor-RNS-t és egy kontroll-RNS-t különböző fluorokromokkal jelölik és kohibridizálják. A jel detektálása után következtetnek a különbözőképpen jelzett, vizsgált és kontroll RNS kapcsolatára. Mindkét módszer esetén a hibridizációs jelet egy speciális microarray szkennelvel határozták meg, amelyet összekapcsoltak egy adatbankkal, hogy a nagy adathalmazt kiértékelhessék. Különböző közelítő módszerek vannak, hogy a mikrosor kísérletek adatait analizálják és funkcionálisan magyarázzák. Ezekhez azonban különböző biomatematikai eljárásokat kellett kidolgozni.

A mikrosor technológiát a hematológiában is alkalmazták. Először akut leukaemiás beteganyagot mikrosor technológiával analizáltak, mutatva, hogy az akut lymphoid leukaemiának (ALL) is és az akut myeloid leukaemiának (AML) is egy saját, specifikus génműködésprofilja van. Egy vizsgálat során 27 ALL-páciens és 11 AML-páciens csontvelőmintáját analizálták. A két nagy leukaemiacsoport közötti különbséget okozó géneket a génműködésprofil alapján azonosították: 38 esetből 36-nál sikerült korrekten molekuláris diagnózist felállítani. 34 további ismeretlen betegmintából 29-et tudtak a mikrosor technológia segítségével diagnosztizálni. A citogenetikailag meghatározott AML-altípusok is osztályozhatók e technológia segítségével.

A génműködés-analízis lehetővé teszi a már létező tumorok osztályozását („class prediction”) és segít az új tumortulajdonságok felfedezésében („class discovery”). Mielőtt azonban ezt a módszert rutinszerűen alkalmaznánk a klinikai mindennapokban, az eddigi eredményeket egy nagyobb, független betegcsoportban felül kell vizsgálni, a mintafeldolgozás és adatanalízis standardizálását pedig ki kell dolgozni.

Kelkóné Lévai Ágnes dr.

Képpalkotó eljárások

A pozitronemissziós tomográfia a nyelöcsőrák preoperatív staging-jében. Junginger, Th. és mtsai (Kli-

nik und Poliklinik für Allgemein- und Abdominalchirurgie Johannes Gutenberg-Universität Langenbeckstraße 1 55131 Mainz, Németország): *Dtsch Med Wochenschr*, 2002, 127, 1935-1941.

A nyelöcsőfal tumoros infiltrációjának fokozódásával növekszik a nyaki, mediastinalis és hasi nyirokcsomóátalakítás gyakorisága is. A műtéti indikáció felállításában, a műtéti típus megválasztásában a preoperatív staging-nek nagy jelentősége van. A ¹⁸F-fluoro-deoxiglukóz pozitronemissziós tomográfia (FDG-PET) olyan nem invazív képalkotó módszer, amely a tumorszövet kóros glükózanyagcseréjének kimutatásán alapszik. A módszer magas specificitása ismert.

A szerzők prospektív tanulmányukban azt vizsgálták, szolgál-e a PET olyan kiegészítő információkkal a nyirokcsomók érintettségéről és a távoli áttétekről a mellkasi és hasi CT-vizsgálatokhoz képest, amelyek befolyásolnák a resectio javallatát és módját.

A Johannes Gutenberg-Universität Mainz Általános és Hasi Sebészeti Klinikáján 2001. január–szeptember között 30 (25 férfi, 5 nő) betegnél (29 szövettanilag bizonyított nyelöcsőcarcinoma, 1 cardiacarcinoma) FDG-PET-vizsgálatot a nyaki-mellkasi-hasi régióban, illetve mellkasi és hasi CT-t preoperatív staging céljából. 21 betegnél nyelöcső-resectio, a cardiathoraxos betegnél abdominotheracalis gastrectomia történt. Mediastinalis és hasi nyirokcsomó-dissectio után a 22 betegnél teljes TNM-klasszifikáció volt lehetséges. További 5 betegnél le lehetett biopsziával a periaesophagalis szövettani eredményt nyerni távoli, illetve hasi és mellkasi nyirokcsomó-áttétekből.

Távoli áttét hiányában distalis tumorok esetén transthoracalis resectió végeztek a hátsó mediastinalis nyirokcsomók, továbbá a truncus coeliacus, a hepatica és lienalis menti nyirokcsomók dissectiójával. A bifurcatio magasságában és attól proximálisan lévő tumoroknál transthoracalis beavatkozás történt a periesophagalis, jobb oldali paratrachealis és bifurcalis nyirokcsomók eltávolításával. A megnagyobbodott nyaki nyirokcsomókat a nyaki nyelöcsőszakasz feltáráskor távolították el. A mellkasi és hasi nyirokcsomókra és távoli áttétekre vonatkozó preoperatív CT- és PET-leleteket a műtét vagy a biopszia után nyert szövettani eredményekkel hasonlították össze. Szenzitivitást, specificitást és pontosságot határozták meg.

Hasi nyirokcsomók vonatkozásában a szenzitivitást CT-nél 69%-nak,

PET-nél 19%-nak találták. A specificitás CT-nél 63%, PET-nél 100% volt. A CT pontosságát 67%-nak, a PET pontosságát 46%-nak számították.

Mellkasi nyirokcsomókra vonatkozóan a szenzitivitás CT-nél 65%, PET-nél 29%, a specificitás CT-nél 86%, PET-nél 100% volt. A CT pontossága 71%-nak, a PET pontossága 50%-nak bizonyult.

A kisgöbületi nyirokcsomóáttétek vonatkozásában a CT 75%, a PET 0% szenzitivitást mutatott. A specificitás CT-nél 70%, PET-nél 100%-nak adódott. A CT pontosságát 67%-nak, a PET-ét 45%-nak találták.

A truncus coeliacus körüli nyirokcsomókra nézve a CT szenzitivitása 50%, a PET-é 0%. A specificitás CT esetén 81%, PET esetén 100%. A CT és PET pontossága egyaránt 73% volt.

Távoli lymphogen és haematogen (máj, gerinc, tüdő) áttétek felismerésében a CT szenzitivitása 73%, a PET-szenzitivitása 27% volt. A CT specificitása 71%, a PET specificitása 100%. A CT pontosságát 72%-nak, a PET pontosságát 68%-nak, találták.

A tanulmány megállapítja a PET-vizsgálat magas specificitását, amely a nyirokcsomók vonatkozásában eléri a 100%-ot, meghaladva a CT specificitását. Ezzel szemben a PET szenzitivitása lényegesen kisebb (0–29%). Szerzők szerint a csekély szenzitivitás oka mind a módszerben, mind a tumorban magában kereshető. Az FDG-PET-leletet befolyásolja a tumornagyság, a csökkent oxigénellátás és a glikolízis útján történő energiaellátás is. A cikkben idézett irodalmi hivatkozások eltérő szenzitivitási értékeit a tumorok biológiai viselkedésében rejlő különbségek is magyarázzák.

A nyirokcsomók nagyságának megítélésében mind PET-, mind CT-vizsgálat esetén nagy jelentősége van a vizsgálati technikának és a vizsgáló tapasztalatának. A CT nagyobb szenzitivitással és pontossággal mutatja ki a nyirokcsomók érintettségét. A PET nem adott kiegészítő információt a nyirokcsomó-dissectio kiterjesztésére és a transthoracalis vagy transhiatalis műtéti megoldás javallatára vonatkozóan. A műtéti javallat szempontjából a távoli áttét meglétének vagy hiányának van elsősorban jelentősége. Az a tény, hogy a PET 20%-nál nagyobb mértékben mutat ki váratlan távoli áttéteket, indokolja alkalmazását a műtetre alkalmas betegek kiválogatásában.

A szerzők anyagában 12 betegnél állt fent IV. stádium szövettannal igazolt távoli lymphogen (8) vagy szervi áttét (4) következtében. A IV. stádium kimutatásában a PET pontossága

68%, a CT pontossága 77% volt. A PET 30 betegből kettőnél mutatott ki váratlan távoli áttéteket. Mindkét esetben már a CT-lelet alapján inoperabilitás állt fenn.

A szerzők véleménye szerint a PET nem javította a mellkasi és hasi CT-vel végzett tumorstaging pontosságát. A PET más tanulmányokban észlelt magas szenzitivitását nem sikerült megerősíteni. Mivel a PET nem ad információt a tumor lokális reszekabilitásáról, a mellkasi és hasi CT-vizsgáltról és az endoszonográfiáról, továbbra sem lehet lemondani a nyelőcsőrak diagnózisában. Elvi előnye a PET-nek, hogy – lévén egészségtesztvizsgálat – olyan távoli áttéteket is feldelelhet, amelyeket a standard CT-vizsgálat (mellkasi és hasi) nem észlel.

A viszonylag magas költségek miatt ez idő szerint a PET-et a nyelőcsőrak preoperatív diagnózisában inkább tanulmányokban vagy kérdéses CT-lelet esetén alkalmazzák. Várható azonban, hogy a tumoraffinitású radiofarmakonok további fejlesztésével és a készülékek felbontóképességének javulásával a vizsgálat újabb indikációs területeket hódít meg.

Petri Klára dr.

Onkológia

Kiterjesztett transthoracalis és transhiatalis resectio összehasonlítása oesophagus adenocarcinoma kezelésében. Hulscher, J. B. F., van Sandick, J. W., de Boer, A. G. E. M. és mtsai [J. Jan B. van Lanschot, M. D.] University of Amsterdam, Dept. of Surgery, Suite G4-112, Meibergdreef 9, 1105 AZ Amsterdam, Hollandia): N. Engl. J. Med., 2002, 347, 1227-1232.

A szerzők 220 beteget felölölő munkájuk során vizsgálták az oesophagus középső-alsó, illetve cardiakörnyéki területein jelentkező adenocarcinoma műtéti megoldásával kapcsolatos problémát. A mindennapok gyakorlatában általában két eljárás kerül alkalmazásra ilyen esetekben. Az egyik a mellkas megnyitásával végzett ún. transthoracalis eljárás, a másik pedig a nyakon ejtett műtéti behatolás és laparotomia segítségével végzett ún. transhiatalis resectio és nyelőcsőpótlás.

Az előbbi alkalmával a mediastinalis, paraoesophagealis nyirokcsomók eltávolítása kerülnek, a beteg számára a műtéti megterhelés általában nagyobb, mint a transhiatalis

úton végzett műtétéknél (ezeknél a regionális nyirokcsomók eltávolítása nem annyira biztonságos). 106 esetben a transhiatalis műtétet végezték, 114 alkalommal pedig transthoracalis módszerrel kezelték betegeiket.

A transhiatalis módszer műtéti morbiditása alacsonyabb volt, mint a kiterjesztett módszeré. Bár a tünetmentes időszak, az átlagos túlélési idő statisztikailag nem különbözött a két csoport betegeinél, az ötéves túlélés tekintetében a kiterjesztett, transthoracalis módszer eredményei jobbabbak voltak.

[Ref.: Magunk ilyen esetekben – amennyiben a beteg műtéti teherbíró képessége megengedi – a radikálisabb megoldást tartjuk végzendőnek, mert ilyenkor az esetlegesen érintett nyirokcsomók sebészi eltávolítása is lehetséges. Sajnos a nyelőcső distalis feléből kiinduló adenocarcinomák kuratív jelleggel végzett, műtéti utáni tartós túlélését ilyen esetekben is csak mintegy 20%-ra tehetjük.]

Besznyák István dr.

Szív- és keringési betegségek

Az angiotenzin-II intracelluláris jelátviteli útjai és a renin-angiotenzin rendszer intervenciójának lehetőségei. Schmitz, U., Vetter, H. és Düsigg R. (Universitätsklinikum Bonn, Medizinische Poliklinik, Wilhelmstrasse 35-37, 53111 Bonn, Németország): Dtsch. Med. Wschr., 2002, 127, 2400-2403.

A renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer (RAAS) és az angiotenzin-II-receptorok felfedezése jelentősen járult hozzá a cardiovascularis betegségek patogenezisének megértéséhez. Az ACE-gátlók és az angiotenzin-II 1-es típusú receptor blokkolók (AT₁-R-antagonisták) a hipertonia, a szív-elégtelenség és a diabeteses nephropathia kezelésének arany standardját jelentik.

A szerző jelen rendszerező áttekintésében a RAAS intervenciók lehetőségeinek tárgyalása mellett a mitogénaktiváló proteinkináz (MAP-kináz) jelátviteli mechanizmus példáját mutatja be, amely az AT-II által indukált („vascular smooth muscle cell” = VSMC) növekedési folyamat szempontjából releváns jelentőségű.

Az AT II, amely egy oktapeptid, és a renin-angiotenzin rendszer domináns effektora, számos élettani folyamatot szabályoz: vérnyomást, értónust, de a vesében só- és vízretenciót,

a vas effereus vasokonstriktióját, glomerularis és interstitialis fibrosist, a mellékvesében aldosteronfelfeldolgozást, az agyban ADH-szekréció-fokozódást és a szimpatikus idegrendszer aktivációját is eredményezi.

A RAAS a cardiovascularis betegségek patogenezisében döntő jelentőségű. A RAAS fő hatásáért az AT-II felelős, amely a cardiovascularis rendszer különböző sejtjeinek fő növekedési faktora, amely faktor révén a szív és érrendszer patogenetikai strukturális elváltozásai következnek be. Mint ismeretes, az AT-II az erekben vasoconstrictiót, VSMC hypertrophiát, oxigén szabad gyökök képződését, monocyta- és citokinaktivációt és a fibrinolízis csökkenését eredményezi, míg a szívben hypertrophiát, myocardiumfibrosist, apoptosist, citokinképződést, proarrhythmiát okoz.

A RAAS gyógyszeres befolyásolási lehetőségei. Manapság az ACE-gátlók, az AT1-receptor-blokkolók és az aldosteronantagonisták állnak rendelkezésünkre. Egyéb gyógyszeres csoportok klinikai vizsgálati fázisban vannak, így a renininhibitoroknak nevezett csoport is. Az ACE-gátlók alkalmazása során az AT-II-képzés gátlása mellett a vasoactív kininek fokozott termelése jelentkezik, de ún. „escape” fenomenon révén nem ACE-függő AT-II-metabolizmus is beindul (chymase rendszer, cathepsin G). Az AT-II-rebound megakadályozása az AT1-receptor-blokkolók kifejlesztését is indokolta tette.

Az AT2-receptorokhoz a keringés és a lokálisan képződő AT-II kötődhet, in vitro vizsgálatok szerint az AT2-receptor stimulációja a cardiomyocyták és az erek simaizomzatának növekedését gátolja, bár ez ideig a cardiovascularis betegségek patogenezisében emberben ennek jelentősége még kétséges nem tisztázott. Az aldosteronantagonisták közül a spironolacton és eplerenone terjedt el. A spironolacton antiandrogén komponensei és az ennek tulajdonított mellékhatások (impotentia, gynaecomastia) alkalmazását férfiakban korlátozzák.

Angiotenzin-II és MAP-kinázok. Az AT-II stimulációja az AT1-receptorok által történik, amelyek aktiválódása a MAP-kinázok stimulációját eredményezi. Ezek az ERK 1/2 („extracelluláris signal-regulated kinase”), a p38 és a JNK („c-Jun N-terminale kinase”), amelyek ismét új, transzkripciósfaktorokat hoznak működésbe (Elk, ATF2, c-jun), amelyek révén a génexpresszió és a sejtnövekedés szabályozása történik. A JNK általi AT-II-stimuláció eredménye a kis G-protein

Rác, a GTP (grunozin-5-trifosfát), és a PAK (p21-aktivált kináz) és a JNK aktiválódása. Ez a jelátviteli út egyéb növekedési faktorokat is serkent az erek simaizomsejtjeiben, mint az ERG-t („epidermal growth factor”) és a LPA-t („lipophosphatic acid”). Az AT-II által indukált JNK-stimuláció jelentősége az erek simaizomsejtjeinek növekedési folyamatában még pontosan nem ismert. Erre utal az is, hogy az ERK 1/2 és p38 befolyásolásával szemben a JNK aktiválódását gátló farmakon még nem áll rendelkezésünkre. Elképzelhető, hogy azon intracelluláris mechanizmusok kutatása révén lehetséges lesz azon szignálmolekula identifikálása, ami az AT-II által indukált MAP-kináz aktiválását befolyásolja, ezáltal megfelelő gyógyszeres kezelésre lesz lehetőségünk.

Az ún. „Ras-szupercsaládból” származó G-proteinek membránköthetők, amelyek az ERK 1/2 (Ras) és a JNK (Rac/Cdc42) szabályoz. Ezek láthatóan különböző extracelluláris stimulusokat integrálnak és jelátviteli utakat irányítanak, amelyek a MAP-kinázok stimulációjához vezetnek. Mint a fentiekben is említésre került, az intracelluláris kinázok inhibitorainak kifejlesztése új lehetőségeket fognak nyújtani a szív- és keringési betegségek kezeléséhez. További kutatások szükségesek az AT-II-receptorok és a proteinkinázok közötti kölcsönhatások természetének megismeréséhez is.

[Ref: Más laboratóriumok kísérleti adatai és egyéb közlemények alapján is igazoltnak tekinthető, hogy az AT₁R-hoz kötődő AT-II által stimulált jelátviteli események hasonlóak a növekedési faktorok és a citokinek által stimuláltakhoz, és ezek közé tartozik a protein tirozin foszforiláció stimulációja is. Az AT₁R-nak nincs intrinsec tirozin-kináz hatása. Emiatt az AT-II stimulációra adott válaszreakcióban a tirozin-kinázok aktiválásához az AT₁R-nak más jelzőmolekulákra van szüksége. Az egyik elképzelés szerint az AT₁R-ban olyan kötőmintázatok vannak, amelyek mintegy alapvázként összegyűjtik a tirozin-kinázokat, vagy az azokat aktiváló proteinek.

Az egyik ilyen minta a YIPP (319-322 aminosav), amely analóg a „platelet-derived growth factor receptor”-ban (PDGFR), és az „epidermal growth factor receptor”-ban (EGFR) található SH2 kötőmintázatokkal. A tirozin-kináz aktivációban szerepet játszó másik mintázat az NPXXY (298-302), amelyről kimutatták, hogy patkányhipophysis elülső sejtjeiben AT-II-dependens módon kölcsönhatásba lép egyéb proteinekkel. Ezek azt mutatják, hogy az AT-II specifikus molekulák különböző alapvázakra történő összegyűjtése ré-

vén sok különféle jelátviteli utat stimulálhat.

Az AT-II-indukált jelátvitel másik mechanizmusa a receptor tirozin-kinázok transzaktivációja. Ez két úton mehet végbe: az egyik az epidermalis növekedési faktor receptor (EGFR), a másik a thrombocyta eredetű növekedési faktor receptor (PDGFR) AT-II által előidézett transzaktivációja.

In vitro vizsgálatokkal kimutatták, hogy az AT₂R stimuláció az AT₁R jelzőrendszerrel ellentétesen hatva gátolja különböző sejtek növekedését, de fontos megemlíteni, hogy az AT₂R-nak AT₁R-t utánzó hatásai is vannak.]

Orosz István dr.

Thrombocyta glikoprotein IIb/IIIa-receptor-gátlóval és csökkentett dózísú fibrinolyticummal való kombinációs kezelés versus hagyományos fibrinoldó monoterápia heveny szívizominfarctusban: az egyéves halálozás alakulása. (GUSTO V randomizált tanulmány.) Lincoff, A. M. és mtsai (Department of Cardiovascular Medicine, Cleveland Clinic Foundation, 9500 Euclid Ave, Cleveland, Ohio 44195 USA (e-mail:lincofa@ccf.org.): JAMA, 2002, 288, 2130-2135.

Az újabb antithromboticus szerek kimutatott hatása a vizsgálatokat végzőket arra serkentette, hogy ezeket az új gyógyszereket a fibrinolyticus szerekkel kombináltan próbálják ki. Az ST-szakasz-emelkedéssel járó szívizominfarctusos betegeket vizsgáló tanulmányok szerint a GP IIb/IIIa-receptor inhibitorral és módosított-csökkentett adagú thrombolyticus szer kombinációjával kezeltéken – a gyógyszer beadásától számított 60–90 perccel belül – a normális (TIMI 3) véráramlás nagyobb mértékben tér vissza, mint a csak thrombolyticus gyógyszerekkel kezeltéken: az érintett coronaria-arteriában a normális véráramlás a 90 perces angiográfián a csak fibrinoldó terápiával kezelték 50–55%-ában, míg a GP IIb/IIIa-receptor-gátló terápiát a fibrinolyticus gyógyszer adagjának felével kombináló kezelésben részesülőknél a normális véráramlás a kezelték 50–70%-ában állt helyre.

Megelőzően 16 588 ST-szakasz-emelkedéssel járó heveny myocardialis infarctusos betegben hasonlították össze, vetették egybe a glikoprotein IIb/IIIa-receptor-gátló abciximab adásával kombinált fél dózísú fibrinolyticus reteplase-kezelés hatásosságát a teljes adagú fibrinoldó reteplase monoterápiáéval. Azt ta-

lálták, hogy a kombinációs kezelés a 30 napos mortalitás elsődleges végpontjában *nem* hozott létre szignifikáns csökkenést (abciximab + reteplase 5,6% vs. retepláz önmagában 5,9%; $p = 0,43$), mindazonáltal az összetett medikáció lényegesen csökkentette az infarctusos tünetek föllépésétől számított első 6 órában a szükségessé váló percutan coronaria-revascularisatiók számarányát (abciximab 4- reteplase 5,6% vs. reteplase 8,6%; $p < 0,001$), és jelentősen csökkentette a nem fatális ismétlődő myocardialis infarctusok számát (2,3% vs. 3,5%; $p < 0,001$), továbbá a kombinált terápiás kohorszban a kórházi benntartózkodás alkalmával ritkábban észleltek klinikai szempontból fontos ritmuszavart és rekurráló ischaemiát.

A szerzők jelen tanulmányukban azt elemezték-vizsgálták, hogy az összetett (abciximab + reteplase) terápiás kohorszban megfigyelhető korai előnyös-hasznos momentumok az egyéves mortalitás alakulásában is tükröződnek-e.

A 16 588 elemzett-vizsgált beteg 1999. július és 2001. február közti időszakban 20 ország 820 kórházából került ki.

A vizsgálatba történő besorolás kritériumai: ST-szakasz-elevációval vagy új bal Tawara-szár-blokk-kal kísért, legalább 30 percig tartó mellkasi fájdalommal-diszkomfortérzéssel járó akut myocardialis infarctus.

A vizsgálatba felvétel kizáró kritériumai: tervezett sürgős PTCA; 18 év alatti életkor; aktív vérzés vagy tudott haemorrhagiás diathesis; 180 Hgmm-nél nagyobb systolés vagy 110 Hgmm-nél magasabb diastolés vérnyomás; a kórelőzményben 2 éven belül stroke vagy bármikor kialakult cerebrális vérzés; organikus központi idegrendszeri elváltozás; 5 héten belül történt trauma vagy nagy sebészeti beavatkozás; folyamatban lévő véralvadást gátló kezelés; a megelőző 24 órában nem komprimálható érpunctio; az előző 7 napban alkalmazott glikoprotein IIb/IIIa-receptor-gátló gyógyszer használata; dokumentált thrombocytopenia (vérlemezkeszám kisebb, mint 100 000/mikroliter).

A véletlenszerűen kiválasztott fibrinolyticus monoterápiában részesülő csoport beteget 30 perces időeltéréssel 2×10 U reteplase bolust kaptak; a kombinált (reteplase + abciximab) terápiás kohorszban fél adag reteplase-t (30 perc eltéréssel 2×5 U reteplase) és standard dózsisú abciximabot [0,25 mg/kg bolus, majd 0,125 μ g/kg/min (maximum: 10 μ g/min) infúzió] adtak. A vizsgálat ideje alatt az összes beteg aspirinmedikációban részesült.

A parciális aktivált trombolasztin-ideőt 50–70 másodpercen tartandó, a betegek 24 órán keresztül frakcionálatlan heparinmonoterápiában részesültek; 1. a reteplase monoterápiás kohorszban 5000 U bolus, majd 1000 U/h infúzió, 2. a kombinált terápiás kohorszban 60 U/kg (max. 5000) bolus, majd 7 U/kg/h infúzió.

Jelen randomizált tanulmány fő célja annak vizsgálata-elemzése, hogy az egyéves mortalitás kedvezőbben alakul-e a kombinált terápiás (abciximab + csökkentett adagú reteplase) csoportban, mint a teljes dózsisú fibrinolyticus reteplase monoterápiás kohorszban.

A vizsgálati eredményekből:

– A randomizáció utáni 335. napon, illetőleg az után a kijelölt 8250 reteplase monoterápiás probandusz-ból 8196-nál (99,2%), míg a kombinált (abciximab + reteplase) kezelésre kiválasztott 8328 betegből 8257-nél (99,1%) volt teljes az egyéves halálozási státust tükröző adatbázis.

– A két eltérően kezelt csoport között a klinikai (kiindulási) jellegzetességekben nem volt szignifikáns különbség: a kort [71,1 (SD 12,2) vs. 66,6 (SD 12,1)], a testsúlyt [78,9 (SD 14,4) vs. 78,7 (SD 14,2)] a nemi megoszlást (nő 24,5% vs. 24,8%), a cukorbetegség előfordulását (15,7% vs. 16,0%), a kezelt magas vérnyomás arányszámát (33,1% vs. 34,4%), a gyógyszerelt hyperlipidaemiák előfordulását (16,0% vs. 17,1%), a megelőző szívizominfarctusokat (15,0% vs. 15,5%), a megelőző coronaria artéria bypass műtétek számát (3,3% vs. 3,4%), a vizsgálat idején is fennálló dohányzás számarányát (46,1% vs. 44,9%), az első fali myocardialis infarctus megelőzését (37,2% vs. 37,5%) tekintve.

– A két különböző terápiás kohorsz között nem volt lényeges differencia a gyógyszeres kezelést illetően a kórházi elbocsátás idején: aspirin (90% vs. 88%), béta-receptor-blokkoló szerek (77% vs. 77%), angiotenzin konvertáló enzim gátlók (56% vs. 57%).

– A 30 napos halálozást illetően jelentéktelen, nem szignifikáns (0,3%-os) különbséget tapasztaltak a kombináltan (abciximab + reteplase) kezelt csoport javára (5,9% reteplase vs. 5,6% abciximab + reteplase);

– Mindazonáltal ez a jelentéktelen differencia csupán mintegy 90 napig volt megfigyelhető (reteplase 6,9% vs. abciximab + reteplase 6,6%), ez után pedig a mortalitásgörbék rohamosan konvergáltak, majd a 180. nap után teljesen fedték egymást.

– Az egyéves összhaltalásban nem volt szignifikáns, jelentős különbség a

monoterápiás (reteplase) kohorsz (692/8260 – 8,38%) és a kombináltan (abciximab + reteplase) kezelt (698/7328 – 8,38%) között (HR, 1,00; 95% CI, 0,90–1,11; $p > 0,99$).

– Amennyiben a 2 különböző terápiás csoport beteget szubkohorszokra (74 évnél fiatalabbak, első fali infarctus lokalizációjuk, cukorbeteg) osztva összehasonlították, nem szignifikáns mortalitáscsökkenés trendet észleltek a kombinált kezelés csoportban, azonban ez a trend a későbbiekben, 30 nap után sem közlítettette meg a szignifikanciahatárt, sőt tovább csökkent.

– A randomizációt követő 7 napon belül fellépő, korai reinfarctus szignifikánsan gyakrabban (285 betegnél – 3,5%) volt megfigyelhető a monoterápiás reteplase csoportban, mint a kombináltan (abciximab + reteplase) kezeleten (194 eset – 2,3%; $p < 0,001$).

– Az összetett (abciximab + reteplase) terápiás kohorszban – a monoterápiás (csak reteplase) csoporttal összehasonlítva – a nem cerebrális vérzések jelentősen gyakrabban jelentkeztek, közel megduplázódtak. Különösképpen az idősebb betegek vannak kitéve az abciximab + reteplase kombinált kezeléskor jelentkező noncerebrális vérzés veszélyének.

Míg – újabb, még nem közölt, 2002-es adatok szerint – a jelentős, nem agyi haemorrhagia kombinált kezeléskor fiatalabbakban viszonylag ritkábban észlelhető.

A szerzők összefoglalva megállapítják, hogy az ST-szakasz-emelkedéssel járó heveny szívizominfarctusban a thrombocytá glikoprotein IIb/IIIa-receptor-gátló abciximabbal + fél dózsisú reteplase fibrinolyticummal történő kombinációs kezelés – teljes adagú fibrinoldó reteplase monoterápiával egybevetve-összehasonlítva – sem az egyéves, sem a 30 napos halálozást nem csökkentette szignifikánsan [8,38% vs. 8,38% (HR 1,00, 95% CI, 0,90–1,11), $p > 0,99$; 5,6% vs. 5,9%, $p = 0,43$].

Mindazonáltal, mivel – a nem fatális ischaemiás események alakulása szempontjából – az abciximab + reteplase kombinációs kezelés sok haszonnal-előnyvel is jár, annak alkalmazását a szerzők egyénileg „testre szabottan” akkor ajánlják, ha a mérleg serpenyője – a nonfatalis ischaemiás szövödmények csökkenésének valószínűségét a vérzéses komplikációk fokozott rizikójával összevetve – a hasznos-előnyös terápiás momentumok bekövetkezése felé billen.

Fischer Tamás dr.

Szülészet és nőgyógyászat

Doppler-szonográfia a szülészetben és perinatológiában. 2. rész. Schlembach, D., Beinder, E. (Erlangen, Németország) Geburtsh. Frauenheilk. 2002, 16, R142-R160.

Az ajánlott érvizsgálati sorrend lehetőleg azonos legyen: kezdődjék a két artéria uterinával, ezt követi a köldökzsinór-artéria. Ha ennek a két érnek véráramlása kóros, akkor ki kell egészíteni a magzati erek, az arteria cerebri media, aorta, ductus venosus, köldökvéna vizsgálatával. Speciális javallat esetén szívhibát kell keresni.

Az egyes magzati erek Doppler-szonográfiájának utero- és/vagy foetoplacentaris véráramlási zavar folytán bekövetkező hypoxia esetén van jelentősége. Az agyi erek ellenállási indexei vasodilatatio miatt csökkennek, a magzati aortában az ellenállás fokozódik az indexek növekedésével. A vénás véráramlás mérésének a szív-működés rosszabbodása esetén van jelentősége: dekompenzált lepenyelégtelenség, ikermagzat-magzat transzfúziós szindróma, vagy magzati vitium esetén. A ductus venosus megtalálása fontos, mert a közeli májvéna vagy véna cava inferior véráramlásának mérése hibás eredményre vezethet.

Retardált magzati növekedés esetén előtérben van a köldökartéria perfúziójának vizsgálata. Először növekednek az indexek az ellenállás-fokozódás következtében, majd a diastole végén leáll a véráramlás, vagy regurgitatio következik be. A verkeringés átrendeződik (redistributio következik be) centralizációval: az artéria cerebri mediában fokozódik a végdiastolés áramlás. A kompenzációs fázis különböző ideig, esetleg hetekig eltarthat. Amikor a magzat kompenzációs képessége kimerül, myocardiumdiszfunkció következik be. A magzat dekompenzációját bizonyítja a ductus venosusban a kóros áramlás csökkenése, illetve regurgitatio és/vagy a véna umbilicalisban a pulzáció. A ductus venosus kóros véráramlása gyakran magzati acidosisal társul.

Terhesség által indukált hipertóniában a spirális artériák nem távolulnak eléggé, emiatt az artéria uterinák ellenállása nő, kora diastolés incisura következik be. A csökkent vérellátás miatt a magzat retardáltan fejlődik.

A ductus venosusban kóros áramlás aneuploidia esetén szívhiba nélkül is előfordul.

Jakobovits Antal dr.

Gáthelyreállítás tovaftató vagy csomós varrattal, standard vagy gyorsan felszívódó anyaggal spontán hüvelyi szülés után; randomizált ellenőrzött vizsgálat. Kettle, C. és mtsai (Department of Obstetrics and Gynaecology, City General Site, Stoke on Trent ST4 6QG, Anglia): Lancet, 2002, 359, 2217-2223.

A szerzők 19 hónap alatt (1997-1999) között 1542 hüvelyen át szült asszonyt vontak be a vizsgálataikba. 1. A tovaftató varrat első öltését a hüvelyi repedés felett alkalmazták. A mély és felszínes gátizmokat tovaftató varrattal hozták össze, majd felette a bőrt szintén tovaftató varrattal zárták. 2. Az első csomós varratot szintén a repedés felett tették be. Csomós varratokkal zárták a mély és felszínes gátizmok repedését. A bőrt szintén csomós varratokkal egyesítették. Gyorsan felszívódó varróanyagot 772 és standardot 770 esetben használtak. A tovaftató varratok után a 10. napon kevesebb volt a fájdalom, függetlenül a használt varróanyagtól. A tovaftató varrat előnye már a 2. napon megfigyelhető volt, a gyermekágyasok kevesebb fájdalomról panaszkodtak (530/770 = 63%), mint csomós öltések után (609/770 = 79%). Ez a különbség 12 hónapig állt fenn (31/700 = 4% versus 47/689 = 7%). Tizedik napon a tovaftató varratok kényelmetlensége miatt kevesebb varratot kellett eltávolítani, mint a csomósok után. A 10. napon a fájdalmat illetően nem volt különbség a gyorsabban abszorbeálódó polyglactin és a standard polyglactin varróanyag használata után. A tovaftató varratokat ritkábban kellett 3 hónap múlva kiszedni, mint a csomósokat.

Jakobovits Antal dr.

A terhességvégi szexuális aktivitás és a koraszülés veszélye. Goodlin, R. C. (Placerville, CA 95667, USA): Obstet. Gynecol. 2001, 97, 1025.

Hozzászólás az előző, Sayle és mtsai közleményéhez. Sayle és mtsai állítják, hogy a szexuális aktivitás a koraszülés csökkent veszélyével társul. A szerző megállapítása szerint az orgasmus erős méhösszehúzóásokat vált ki, és a szexuális aktivitás koraszülést indukálhat. Tapasztalatai szerint ez a terheseket arra motiválhatja, hogy ösztönösen kerüljék vagy csökkentsék az orgasmust. Ezért fontos lenne a terheseket megkérdezni, vajon az orgasmusuk méhkontrakciókkal tár-

sult-e. Ha Sayle és mtsai ezt megkérdezték volna, előre állíthatja, a szexuális aktivitásnak protektív hatását nem találták volna.

Jakobovits Antal dr.

Tüdőgyógyászat

Az amlodipin hatása a terhelés által okozott pulmonalis hipertenzióra és jobb szívfél funkcióra krónikus tüdőbetegségben szenvedőkben. Franz, I.-W. és mtsai (Klinik Wahrewald, BfA Todtmoos 79682, Németország, e-mail: wehrwald-bfa@online.de.): Z. Kardiol. 2002. 91, 833.

Az arteria pulmonalis nyomásának 20 Hgmm fölé emelkedése már rontja a COPD-s beteg életkilátásait. A kalciumcsatorna-bénítókat használják a nyomáscsökkentés reményében, ellentmondó sikerrel. A nifedipinnél a dihidropiridinek kedvezőbbnek tűnnek tartós kezelés céljára.

Húsz, teofilinnel és hörgtágítóval kezelt COPD-s beteg (FEV₁/VC arány 70% alatt, a testpletizmográfiával mért ellenállás 3 vízcml/imp felett) NYHA-III. stádiumú szívelégtelenséggel került a vizsgálati csoportba. A pulmonalis hypertensio kritériuma az 50 Wattos terhelésen a 30 Hgmm-t meghaladó nyomásérték, a jobb szívfél elégtelenségének kimondása a 8 Hgmm-t meghaladó jobb pitvari nyomás volt.

A 20 Hgmm-t meghaladó végágyományos betegeket nem vették be a csoportba, ahogyan az elsődlegesen szívbetegeket sem. Termodilúcióval mérték a szív perctérfogatot, fekvő kerékpározás során, melynek nehézsége 3 percenként 25 Wattal növekedett.

A 18 napos, 5 majd napi 10 mg amlodipinkezelés előtt-után a nyugalmi – általában 20 Hgmm alatti – a pulmonalis nyomásértékek nem változtak. A 71 Wattos terheléskor a kezelést követően az artériás nyomás 45,8-ról 40,3 Hgmm-re, a pitvari nyomás 11,3-ról 8,6 Hgmm-re, az ér-ellenállás 148-ról 126 dyn.s.cm-re csökkent, és hasonló nagyságrendben javult a többi mutató is. A wedge-nyomás nem változott, vagyis a bal kamra funkció érintetlen maradt. Egy betegnél észleltek lábszárödémát.

A terheléses vizsgálattal igazolt jó eredmény tartós klinikai következetes tanulmányok elvégzésére biztat.

Apor Péter dr.

A belgyógyászati torakoszkópia diagnosztikus értéke mellhártyabetegségekben. Hatéves retrospektív tanulmány. Blanc, F. X. és mtsai (Housset, B. S. Service de Pneumologie et de Pathologie Professionnelle, Centre Hospitalier Intercommunal, 94010 Créteil, Franciaország): Chest, 2002, 121, 1677-1683.

A pleurabetegségek diagnózisa nehéz. Malignitás esetén a zárt pleurabiopszia (CPB) az esetek 50–60, malignus mesothelioma (MM) esetén az esetek 20%-ában bizonyítja a diagnózist. A torakoszkópiás biopszia előnye, hogy lehetőséget ad a mellhártyaüreg megtekintésére, és ennek alapján a célzott anyagvételre. Elvégzését nehezítheti, hogy a mellhártyaüreg megtekintését az előzetesen végzett diagnosztikus eljárások (mellkascspolás, CPB) következtében kialakult összenövés gátolhatja. A torakoszkópiát a belgyógyász helyi vagy regionális érzéstelenítésben, a sebész általános anesztéziában (videoasszisztált torakoszkópia) végzi. Az előbbi differenciáldiagnosztikus célból, vagy pleurodesis elvégzésére alkalmazzák, míg az utóbbi kisebb sebész beavatkozás elvégzését is lehetővé teszi.

A szerzők a belgyógyászati torakoszkópia diagnosztikus értékét, korlátait és szövődményeit vizsgálták retrospektív módon a kórház hatéves beteganyagában. Ez idő alatt 154 betegnél összesen 168 torakoszkópia történt, amelyek közül 149 eredményezett diagnózist. A torakoszkópia előtt a 149 beteg közül 120-nak volt legalább egy CPB-ja, és ezek közül 96 esetben volt diagnózis. A torakoszkópiával nyert anyag vizsgálata során a CPB alkalmával nyert kórisme 13 esetben (44,8%) változott. A CPB utáni diagnózis 66 betegnél (55%) krónikus gyulladás volt, és e 66 beteg torakoszkópiája alkalmával 16 MM-t, 10 adenocarcinómát, és 3–3 más rosszindulatú daganatot, illetve tbc-t kórisméztek. A többi esetben a torakoszkópia segítségével jobb szövettani specifikáció, illetve az MM jobb stádiumbesorolása volt elérhető.

A 168 torakoszkópiás beavatkozás között 10 esetben (6%) volt súlyos (1–1 kontrollálhatatlan vérzés miatt bekövetkezett halál, tüdőembolia, vérzés, hypercapniás coma, 6 empyema), 31 alkalommal (18,4%) kisebb szövődmény (14 jelentéktelen ptx, 9 subcutan emphysema, 6 nem fertőzőes eredetű láz, 2 csak opiáttal csillapítható fájdalom).

A torakoszkópia eredményességét külön értékelték azoknál, akiknél a CPB nem adott diagnózist (90 beteg).

A torakoszkópia e betegek 47,8%-ában eredményezett pontos kórismét. Abban a csoportban, amelyben a CPB közelebről nem meghatározott malignitást mutatott (30 beteg), a torakoszkópia több mint a vizsgáltak egyharmadában pontosabb szövettani klasszifikációt tett lehetővé.

Eredményeik alapján úgy vélik, hogy a torakoszkópiát minden olyan esetben el kell végezni, amelyekben a mellkascspolás, illetve a CPB eredménye alapján a malignitás gyanúja áll fenn.

Károlyi Alice dr.

A hatperces gyaloglásteszt krónikus obstruktív tüdőbetegekben.

Troosters, T. és mtsai (Servei de Pneumologia, Hospital Clinic, Villarroel 170, Barcelona, Spanyolország e-mail: jroca@clinic.ub.es): Eur. Respir. J., 2002, 20, 564.

Az időre történő, biztatással szorgalmazott gyalogláspróba érzékenyen mutatja a terápiás és rehabilitációs intervenciók hatását, emiatt a rehabilitációs programokban csaknem mindig alkalmazzák. A teszt során fellépő élettani változásokat mérték húsz, közepes-súlyos COPD-s beteg közreműködésével, hordozható (80 dekás K4b2 Cosmed) légzésemelő készülékkel végrehajtott folyosói gyaloglás során. Arteria brachialis vér elemzésére is lehetőségük volt.

A FEV₁ 45%-os átlaga, kerékpáron 1,41 liter elért maximális kerékpárterhelés során a Pa_{o2} 73 Hgmm, a Pa_{co2} 47 Hgmm, a maximális perccventiláció 47 l, a MAV 99%-a volt, a tejsav 5,9 mmol/l-re emelkedett.

A hatperces gyaloglás során az oxigénfelvétel már a harmadik perc végére elérte a maximumot, tehát steady state állapot következett be 4 liter körüli perccenkénti oxigénfelvétellel.

Két, lassú oxigénfelvételi kinetikájú beteg volt ez alól kivétel. A gyaloglás sebessége a résztávok alapján egyenletes volt a hat perc során, az eredmény 428–630 méter. A ventiláció a 4. perctől állandónak tekinthető, 42 liter körüli értéket mutatott, a pulzusszám 127 ütés/perc körül csaknem tetőzött.

A hatperces gyalogláspróbát steady state tesztként kell használni, az itt elért élettani paraméterek tartósan (több percen át) elviselhetők. Az itt nyert információ különbözik a növekvő nehézségű kerékpár- vagy futószalagteszt során kapottaktól. A kettő egymást kiegészíti.

Apor Péter dr.

A köpet diagnosztikus értéke pneumoniában. Ewing, S. és mtsai (Medizinische University und Poliklinik Bonn, Innere Medizin/Kardiologie und Pneumologie, Sigmund-Freud-Strasse 25, 53105 Bonn, Németország): Chest, 2002, 121, 1486-1492.

A felnőttkori, területen szerzett pneumonia (CAP) kezelési ajánlásai a helyi és az általános rezisztenciaviszonyok figyelembevételével történő empirikus kezelést javasolnak. A köpetvizsgálat diagnosztikus értékének megítélésé ellentmondásos, és ezt a különböző protokollok jól tükrözik. Valószínű, hogy az etiológia feltárására irányuló vizsgálatokat a helyi körülmények ismeretében kell meghatározni.

A szerzők a köpetvizsgálat CAP-betegek kezelését befolyásoló hatását vizsgálták egy olyan kórházban, ahol helyben csak Gram-festés elvégzésére van lehetőség. Egy év alatt 116 CAP-beteget vizsgáltak, akik közül 42-nek (36%) volt köpete, de egyharmaduktól csak 24 óras kórházi tartózkodás után lehetett vizsgálati anyagot nyerni (gyengeség, rossz kooperáció, improduktív köhögés). A Gram-negatív bélbaktériumok (GNEB) és a nem fermentáló mikroorganizmusok aránya a kórházi tartózkodás időtartamával párhuzamosan nőtt. Mikroszkópos vizsgálattal a minták 55%-a (23 beteg) volt értékelhető, tenyésztéssel pozitív volt a köpetek 24%-a (10 beteg). Csupán egy alkalommal került sor a bakteriológiai lelet alapján célzott kezelésre. Az antibiotikummal előkezelt esetekben a köpetvizsgálat szignifikánsan kevesebbszer volt eredményes, mint a még nem kezelt betegeknél.

Úgy vélik, hogy a kis, nem légzőszervi betegségek ellátására specializálódott kórházban szerzett tapasztalatok általánosíthatók a hasonló német kórházak esetében. Adataik azt bizonyítják, hogy a CAP-betegek ellátásakor a köpetvizsgálat értékét és hatását személyre szabottan kell megítélni. Megállapítják, hogy a köpetvizsgálatot nem kell szerepeltetni a kis kórházban kezelt CAP-betegek ellátási algoritmusában akkor, ha helyben nincsenek meg a mikrobiológiai diagnózis lehetőségei.

Károlyi Alice dr.

Légzőszervi betegségek és a pánikroham kapcsolata felnőtt amerikaiak esetében. Goodwin és mtsai (1051 Riverside Dr. Unit 43, New York, NY 10032, USA): Chest, 2002, 122, 645-650.

Néhány irodalmi adat szerint a hangulati rendellenességek, a szorongás és a depresszió nem ritka a légzőszervi betegek esetében, és közöttük mindenképpen gyakoribb, mint az átlagnépességben. Elképzelhető azonban, hogy a viszonylag kis mintákból származó adatok téves következtetések levonásához vezettek. Ezért a szerzők egy reprezentatívnak tekinthető 3032 felnőttből (25–75 év) álló csoportban vizsgálták, hogy valóban több légzőszervi beteg szenved-e pánikrohamban, mint a normálpopulációba tartozók.

Megállapították, hogy az egyidejű mentális, illetve egyéb betegségek, a beteg által közölt légzőszervi, továbbá egyéb tüdőbetegségek (asthma bronchiale, krónikus bronchitis, emphysema) fennállása esetén a pánikroham jelentkezésének lehetősége szignifikánsan gyakoribb, mint a normálpopulációban. Ez az összefüggés akkor is nyilvánvaló, ha az egyidejűleg fennálló egyéb betegségek nélkül – tehát az adatok tisztítása után – elemezzük az adatokat.

Feltételezhető, hogy a szorongás, valamint az alkohol- és drogfüggőség összefüggésben van a légzőszervi betegségekkel.

A légzőszervi és a pánikbetegség összefüggésének kapcsolata nem pontosan ismert. Elképzelhető, hogy az összefüggések ismerete lehetőséget ad annak megállapítására, hogy az egyik betegség kezelése megelőzi-e, vagy legalább javítja-e a másik betegség prognózisát. További prospektív, longitudinális vizsgálatok alapján lehet csak finomítani a két betegség összefüggésével kapcsolatos ismereteket.

Károlyi Alice dr.

Nem invazív lélegeztetés a krónikus obstruktív tüdőbetegségben szenvedő tartós légzési zavar esetén. Elliott, M. W. (St James's Univ. Hosp. Leeds, Anglia e-mail: mark.elliott@lineone.net): 2002, 20, 511.

A COPD akut romlásakor helye van a légzés segítésének, melyre korábban a negatív nyomású készülékeket [„vastüdő”, Ref.] használták, rövid ideig. A tartós légzési elégtelenség (légzési acidosis) esetén ezek nem váltak be, a betegek nem tudtak aludni, használatuk hajlamosított a felső légutak collapsusára és költségesek voltak. A tartós légzési elégtelenség esetén a légzés gépi segítésének motiválója a kifáradt légzőizomzat segítése,

ám a légzőizom fáradtságának nincs elfogadott mérőmódja, és a fennállását is sokan megkérdőjelezzik. A pozitív nyomású légzés az extrapulmonalis restriktív állapotokban hatékonynak bizonyult, és közlések serege tanúsítja, hogy a COPD-sek otthon, éjszaka is sikerrel használhatják.

Egy közlemény arról számolt be, hogy tartós oxigénnel kombinálva még kedvezőbb a hatása. Igen fontos, hogyan szoktatják meg a beteggel a „lélegeztető gépet”: a szoktatás olykor heteket is igénybe vehet. A gép és a beteg légzésének aszinkronitása fokozza a beteg légzési munkáját, ezért arról is meg kell(ene) győződni, hogy alvás alatt nincs aszinkron légzés. Általában 12 vízcm körüli belégzési nyomást (IPAP) használnak, de olvasható 18 vízcm-es alkalmazás is. Van készülék, amely a kilégzés alatt 2 vízcm-re lecsökkent nyomást állít elő. Akkor tartják hatásosnak a légzéssegítést, ha legalább 5%-kal csökkenti a hypercapniát, a P_{aCO_2} -t, ha a beteg legalább napi 9 óra hosszat használni képes a gépet, legalább heti öt napon át.

Csak azon COPD-s betegeknél indokolt a CPAP vagy BiPAP készülék használata, akik tartósan hypercapniások, akiknek éjszakai hypoxiás tünetek vannak, akik éjszaka is használni tudják azt, akiknek a maximális hörgőtágító kezelés és a tartós oxigén nem nyújt könnyebbséget, akik nem viselik el a tartós oxigénkezelést a hypercapnia fokozódása miatt Venturi-maszkkal vagy kis áramlást is érzékelő áramlásmérővel, akik gyakran kerülnek vissza a kórházba. A cél nem annyira az élettartam, hanem inkább a minőségi élet megnyújtása.

Apor Péter dr.

Tüdőtuberkulózis

Tbc-kontroll Indiában. Khatari, G. R. és mtsai (dr. Frieden, 125 Worth ST., CN 28, New York, USA NY 10013): N. Eng. J. Med. 2002, 347, 1420-1425.

Annak ellenére, hogy Indiában a tbc-s esetek felkutatása és kezelése terén számos úttörő próbálkozás történt, a tbc-helyzet most is kiemelkedően rossz. Évente 2 millió új beteget regisztrálnak, és fél millió ember hal meg tbc-ben. A legutóbbi időkhöz csak a betegek felét kórismézték életükben, és csupán felük részesült megfelelő antituberkulotikus kezelésben.

Az 1993-ban bevezetett következetes felkutatási program, továbbá a standardizált kezelési és jelentési módszerek hatására a tbc-kontroll sokat javult. A szerzők ennek eredményeiről számolnak be.

A tbc-kontroll programjavításában kb. 200 000 speciálisan képzett egészségügyi dolgozó vett részt. Munkájuk során mintegy 436 millió személyt (kb. a lakosság 42%-a) vizsgáltak meg, 3,4 millió embert találtak fertőzöttnek és 800 000 (55%-uk mikroszkóposan Koch pozitív) beteg kezelését kezdték el. Egyéves antituberkulotikus terápia hatására a betegek 83%-a – az ismételtlen kezelték 71%-a gyógyult. Az előzőleg sikertelenül kezelték esetében a jelenlegi kezelés kudarca szignifikánsan gyakoribb volt, mint azoknál, akik önkényesen szakították meg az antituberkulotikumok szedését.

A vizsgálat bizonyítja, hogy a tbc felfedezése és kezelése még viszonylag rosszul működő egészségügyi ellátás esetén is biztosítható. A gyógyeredmények a szervezett ellátás keretében szignifikánsan jobbak, mint a privát praxisban. A gazdasági feltételek jelentősen befolyásolják a program sikerét. Igen fontos a végrehajtás rendszeres ellenőrzése. Az antituberkulotikumok különböző farmakológiai tulajdonságai miatt nem könnyű a megfelelő gyógyszeres ellátást biztosítani. A tbc kezelését a beteg számára ingyenesen kell tenni.

Az indiai tbc-program a világ egyik legnagyobb népegészségügyi vállalkozása. Becslések szerint eddig több mint 2 millió tbc-s fertőzést, 200 000 megbetegedést, és 200 000 tbc-s halálozást előzött meg, továbbá csökkentette a tbc terjedését. Kétségtelen, hogy a szervezett felkutatás és az ellenőrzött kezelés jelentős költségfordítással jár, de a program indirekt haszna – a gyógyultak ismét dolgoznak, kezelésükre és ápolásukra nem kell költeni stb. – nem elhanyagolható. Előnyt jelent még a több antituberkulotikumra rezisztens törzsek kialakulásának és terjedésének, valamint az egyidejűleg tbc- és HIV-fertőzött betegek számának lassúbb emelkedése is.

További tervük, hogy 2004-re egész India területének 80%-ára kiterjesztik a tbc-kontroll programot. Természetesen ez induláskor ismét jelentős anyagi befektetést igényel, de a sikeres végrehajtás jelentős megtakarítást fog eredményezni.

Károlyi Alice dr.

GYÓGYSZERHÍRADÓ

Az Országos Gyógyszerészeti Intézetben 2003. április 1. és április 30. között törzskönyvezett gyógyszerkészítmények

Készítmény neve	Forg. eng. tul.	Hatóanyag(ok)		Megjegyzés
		neve	tart.	
Fasturtec 7,5 mg/5 ml injekció infúzióhoz	Sanofi-Synthelabo Rt.	rasburicase	7,5 mg	detoxikálószer
Preductal MR 35 mg filmtabletta	Servier	trimetazidine	35 mg	egyéb szívgyógyszer
Maorex 150 mg filmtabletta	Torrex	moclobemide	150 mg	antidepresszáns
Maorex 300 mg filmtabletta	Torrex	moclobemide	300 mg	antidepresszáns
5%-os Isotoniás Biotest human Albumin infúzió, 250 ml	Biotest Hungaria Kft.	vaccina	–	vaccina
5%-os Isotoniás Biotest human Albumin infúzió, 500 ml	Biotest Hungaria Kft.	vaccina	–	vaccina
20%-os Electrolyt-szegény Biotest human Albumin infúzió	Biotest Hungaria Kft.	vaccina	–	vaccina
20%-os Electrolyt-szegény Biotest human Albumin infúzió	Biotest Hungaria Kft.	vaccina	–	vaccina
Doxicard 1 mg tableta	Kéri Pharma	doxazosin	1 mg	antiadrenerg szer
Doxicard 2 mg tableta	Kéri Pharma	doxazosin	2 mg	antiadrenerg szer
Doxicard 4 mg tableta	Kéri Pharma	doxazosin	4 mg	antiadrenerg szer
Simulect 20 mg por és oldószer oldathoz, injekcióhoz/infúzióhoz	Novartis Hungaria Pharma	vaccina	20 mg	vaccina
Lipidil 200 M kapszula	Lab. Fournier	fenofibrate	200 mg	lipidszint csökkentő
Nurofen forte draszté	Boots	ibuprofen	400 mg	nem szteroid gyulladásgátló
Furosemid Ratiopharm 40 mg tableta	Ratiopharm	furosemide	40 mg	diuretikum
Furosemid Ratiopharm 20 mg injekció	Ratiopharm	furosemide	20 mg	diuretikum
Elosalic kenőcs	Schering-Plough Europe	mometasone	1 mg	kortikoszteroid komb.
Copegus 200 mg filmtabletta	Roche	ribavirin	200 mg	vírusellenes szer
Gonal-F 75 NE (5,5 mcg) injekció (ampullában/üvegben)	Serono Europe Ltd.	gonadotropin, follitropin alfa	75 NE	ovulációstimuláló
Gonal-F 75 NE (5,5 mcg) por és oldószer előretöltött	Serono Europe Ltd.	gonadotropin, follitropin alfa	75 NE	ovulációstimuláló
Gonal-F 150 NE (11 mcg) por és oldószer előretöltött	Serono Europe Ltd.	gonadotropin, follitropin alfa	150 NE	ovulációstimuláló
Gonal-F 150 NE (11 mcg) injekció (ampullában/üvegben)	Serono Europe Ltd.	gonadotropin, follitropin alfa	150 NE	ovulációstimuláló
Esmeron 50 mg/5 ml injekció üvegben	Organon	rocuronium bromide	50 mg	izomrelaxáns
Esmeron 100 mg/10 ml injekció üvegben	Organon	rocuronium bromide	100 mg	izomrelaxáns
Stoplip 20 mg tableta	Kéri Pharma	lovastatin	20 mg	lipidszintcsökkentő
Stoplip 40 mg tableta	Kéri Pharma	lovastatin	40 mg	lipidszintcsökkentő
Paretin 20 mg filmtabletta	Hexal	paroxetine	20 mg	antidepresszáns
Paretin 40 mg filmtabletta	Hexal	paroxetine	40 mg	antidepresszáns
Voltaren ophtha CD szemcsepp	Novartis Ophthalmics AG	diclofenac	1 mg	szemészeti gyulladásgátló
Aciclovir Liconsa 200 mg tableta	Liconsa SA	aciclovir	200 mg	vírusellenes szer
Aciclovir Liconsa 800 mg tableta	Liconsa SA	aciclovir	400 mg	vírusellenes szer
Menopace multivitamin kapszula	Vitabiotics	vitamins*	–	vitamin kombináció
Levitra 5 mg filmtabletta	Bayer AG	vardeafil	5 mg	urológiai készítmény
Levitra 10 mg filmtabletta	Bayer AG	vardeafil	10 mg	urológiai készítmény
Levitra 20 mg filmtabletta	Bayer AG	vardeafil	20 mg	urológiai készítmény

A *-tel jelölt készítményekben csak a fő hatóanyagot tüntettük fel.

Megjegyezzük, hogy a törzskönyvezett gyógyszerkészítmények csak az Egészségügyi Közlönyben történt kihirdetés után kerülhetnek forgalomba.

Dr. Hardy Gézáne – OGYI-Törzskönyvi Bejegyzési Osztály
(Budapest, Zrínyi u. 3. 1051)

A Magyar Belgyógyász Társaság Dunántúli Szekciójának 50. Jubileumi Vándorgyűlése

Pécs: 2003. június 26–28.

Helyszín: Pécsi Tudományegyetem Természettudományi Kar, Bölcsészettudományi Kar Előadóterme
7643 Pécs Ifjúság u. 6.

Védnökök:

Kékes Ferenc a Baranya Megyei Önkormányzat elnöke
Toller László Pécs Megyei Jogú Város Önkormányzatának elnöke
Tóth József a Pécsi Tudományegyetem rektora

Program:

2003. június 26. (csütörtök)

10.00–10.20 Megnyitó

Kékes Ferenc

Toller László

Tóth József

Előadások:

10.20–10.40 A Magyar Belgyógyász Társaság Dunántúli Szekciójának fél évszázada (1953–2003)

Sülle Tamás

10.40–11.00 Mediko-ikonográfia

(Klinikai javallatok)

Horváth Mihály

11.00–13.00 Szimpózium

Belgyógyász ellátás és képzés aktualizálása az EU küszöbén

Moderátor: *Nagy Judit*

11.00–11.30 Belgyógyász rezidensképzés EU konform reformja

Gógl Árpád

11.30–12.00 Az Országos Belgyógyászati Intézet szerepe és feladata a hazai belgyógyászati ellátásban

Kiss Róbert

12.00–12.30 Belgyógyászati ellátás helyzete a Dunántúlon

Nagy Judit

12.30–13.00 A gyógyszer támogatási rendszerről – öszintén

Kiss Róbert

13.00–14.00 Ebédszünet

14.00–16.00 Kardiológia I.

(Non-invazív)

Üléselnök: *Cziráki Attila*

Józan-Jilling Mihály

Mezey Béla

14.00 Egy megyei kórház 6 éves infektív endocarditises beteganyagának retrospektív elemzése

Józan-Jilling M., Németh Cs., Almási I.

14.15 A bal pitvar mechanikus funkció-

jának echocardiographiás vizsgálata hypertoniás betegekben

Hontvári L., Horváth Cs., Bazsó J., Boznánsky P., Balázs E., Matoltsy A.

14.30 A TEI-index vizsgálata jó bal kamra szisztolés funkció és bal kamra hipertrófia esetében

Andrássy G., Trummer Zs., Győző V., Tahy Á.

14.45 A bal kamra diasztolés diszfunkciójának hatása a 2. típusú diabetes mellitusos betegek terhelhetőségére

Bazsó J., Hontvári L., Horváth Cs., Boznánsky P., Balázs E., Matoltsy A.

15.00 Ritka etiológiájú pericardialis térfoglalások beteganyagunkban

Kopcsányi R., Mágel F., Papp L., Simor T.

15.15 Video thorascopiával végzett és transoesophagealis echocardiographiával kontrollált transdiaphragmális pericardium fenestratio

Habon T., Czopf L., Papp E., Sári F., Tóth K., Molnár F. T.

15.30 Szív MRI a hypertrophias cardiomyopathia megítélésében

Simor T., Pálincás A., Tóth L., Sepp R., Csánádi M., Papp L., Forster T.

15.45 MRI viabilitás vizsgálatok posztinfarktuszos betegekben

Tóth L., Simor T., Petró K., Repa I., Papp L.

16.00–16.15 Kávészünet

16.15–17.45 Kardiológia II.

(Invazív)

Üléselnök: *Horváth Iván*

Lupkovic Géza

Rostás László

16.15 Akut koronária szindrómás betegek kezelése regionális központban. Hároméves periódus elemzése

Horváth I., Habon L., Kónyi A., Tahin T., Komócsi A.

16.30 Tapasztalataink az akut myocardialis infarctus primér invazív kezelésével

Mágel F., Papp L., Horváth I., Rumi Gy., Müller B.

16.45 Gyógyszerrel bevont sztentek – új fejezet az intervencionális kardiológiában

Kónyi A., Habon L., Tahin T., Komócsi A., Horváth I., Papp L.

17.00 Thrombocytia functio (nem csak az aggregatio) gátlás a klinikai kardiológiai gyakorlatban

Id. Herr Gy., Ifj. Herr Gy., Csonka I.

17.15 Perifériás protekción: új eszközök a koronária-intervencióban

Habon L., Horváth I., Kónyi A., Tahin T., Komócsi A.

17.30 Korszerű pacemaker kezelés – rezinkronizáció

Melzer L.

17.45–18.00 Poszterbemutatók: Kardiológia-Gasztroenterológia

Üléselnök: *Herr Gyula*

Solt Jenő

Radnai Béla

Mediko-ikonográfia (klinikai javallatok)

Horváth M.

Aszpirin-rezisztencia és non-responsio előfordulása magas cardiovascularis

kockázatú betegek secunder prevenciója során

Trummer Zs., Andrássy G., Nagy E., Tahy Á.
A szívinfarktus redefiniója és a definitív diagnózis

Völgyi Z., Pintér J.

Szemléletváltás a krónikus szívelégtelenség diagnosztikájában és kezelése terén két echocardiographiás esettanulmány kapcsán

Mester L., Beró T.

Hypertrophias cardiomyopathia érdekes esete

Büttl A., Mágel F., Horváth I., Tóth L., Rucz K.
Alarmírozó tünetek belgyógyászati értéke 4 eset kapcsán

Szenes M., Tárnok F., Ruzsa Á., Sípos J., Vattay P.

20.00 Orgonakonzert

20.45 Fogadás

2003. június 27. (péntek)

8.00–8.30 Pfizer Szimpózium

Az eddigi legnagyobb hypertonia vizsgálat tanulságai (ALLHAT)

Csiky Botond

8.30–10.00 Szimpózium

A szabadgyökös reakciók szerepe a belgyógyászati kórképekben

Moderátor: *Pár Alajos*

8.30–8.45 Az oxidatív sejtkárosodás molekuláris mechanizmusa. A poly-ADP-ribóz-polimeráz (PARP) szerepe patológiás állapotokban

Sümegei B., Kovács K., Tapodi A., Deres P., Berente Z., Ósz E., Tóth A.

8.45–9.00 A bradikinin szerepe a szívizom endogén adaptációjában: új lehetőségek az oxidatív stressz csökkentésére

Róth E., Jancsó G., Jaberansari M. T., Cserrepes B., Szántó Z.

9.00–9.15 Az oxidatív stressz szerepe a kardiovaszkuláris betegségekben – Az antioxidánsok és poli(ADP-ribóz) polimeráz gátlók lehetséges terápiás alkalmazása

Tóth K., Tóth A., Halmosi R., Szabados E., Habon T., Deres P., Pálfi A., Sümegei B., Hídegy K.

9.15–9.30 A kataláz (CAT)- és a glutation peroxidáz (GPX)-gén polimorfizmusának kapcsolata az anyagcserével és a metilált argininek szérumszintjeivel 2-es típusú diabetesben

Wittmann I., Szelestei T., Wagner Z., Molnár G.A., Wagner L., Bähring S., Aydın A., Luft F. C., Lacy B., Nagy J.

9.30–9.45 Oxidatív stressz gyulladásos májbetegségekben

Pár A., Róth E., Rumi Gy. jr., Nemes J. Mózsik Gy.

10.00–10.30 Kávészünet

10.30–12.15 Gasztroenterológia

Üléselnök: *Rumi György*

Döbrönte Zoltán

Hunyady Béla

10.30 Oesophago-bronchialis fistula képződéssel járó nyelőcsőrák endoszkópos palliatív kezelése öntáguló bélelt fém endoprotézis beültetéssel

Kovács A., Döbrönte Z.

10.45 A capsaicin-érzékeny afferens idegek szerepe az emberi gyomor működésében

Mózsik Gy., Pár A., Vincze Á., Juricskay I.

11.00 Az ERCP sikeressége és szövdményei a tanulási periódusban és 4 éves gyakorlat után

Vincze Á., Pakodi F., Mózsik Gy.

11.15 Klasszikus sebészeti kórkép belgyógyászati ambulancián

Szenes M., Tárnok F., Takács M., Tüske Gy., Tóth Z.

11.30 Öntáguló fémstent endoscopos behelyezése colorectalis malignus elzáródásban

Solt J., Szilágyi K., Sarlós G., Hegedűs G., Beró T.

11.45 A kalciumdús tej hatása a csontvesztésre oszteoporózisban

Figler M., Szakály S., Schaffer B., Mózsik Gy., Schmidt E.

12.00 Profúz krónikus hasmenés ticlopidin terápia mellékhatásaként

Jakab Zs., Döbrönte Z.

12.15 Crohn-betegséghez társult pulmonális tbc – diagnosztikus és terápiás nehézségeink

Pák P., Horváth G.

12.30–14.00 Ebédszünet

14.00–16.00 Szekcióülések

Nephrologia–A

Haematologia–B

(A két szekcióülés egy időpontban különböző helyeken zajlik!)

„A” Szekció

14.00–15.30 Nephrologia

Üléselelnök: Nagy Judit

Ferenci Sándor

Sámik József

14.00 Akut veseperítő kezelési az intenzív osztályon (mobil hemodialízis)

Sámik J., Nemes E., Szabó B., Csonka Gy., Kiss I., Szörényi P.

14.15 A vesefunkció összefüggése cardiovascularis paraméterekkel IgA-nephropathiában

Késői L., Guth E., Kovács T., Vas T., Wittmann I., Nagy J.

14.30 NOD2 és az IgA nephropathia progressiója

Szelesti T., Vas T., Bähring S., Kovács T., Luft F. C., Nagy J.

14.45 Az immunotactoid-fibrilláris-microtubularis glomerulopathia klinikopatológiája

Degrell P., Wittmann I., Pintér I., Pajor L., Molnár G., Wagner Z., Nagy J.

15.00 Veseelégtelenséget okozó koleszterin kristály embolizáció systemás thrombolysis és anticoagulans terápia után

Kulcsár K., Amma Z., Wagner Gy., Józsan-Jilling M.

15.15 Végstádiumú veseelégtelenségbe került SLE-s beteg rendhagyó kezelése

Ferdinandy Cs., Nemere E., Tóth I., Szabó B., Sámik J.

15.30–16.00 Kávészünet

16.00–17.15 Diabetés Mellitus – Hypertonia

Üléselelnök: Nemes János

Csillag József

Kulcsár Imre

16.00 Lisopress hatása a vérnyomásra és a renin rendszer működésére essentialis HT-s betegekben

Nemes J., Nemes O., Kapronczay P.

16.15 ACE-gátló kezelés diabetés nephropathiában

Csiky B.

16.30 Normodipine-Ednyt kezelés összehasonlítása essentialis HT-s betegekben

Nemes J., Nemes O., Kapronczay P.

16.45 Inzulinnal kezelt 1-es és 2-es típusú diabetés betegek edukációs tudásszintjének felmérése

Deák L., Rumi Gy., Ádám I., Dezső E., Vercz B., Illés I.

17.00 A bal kamra diasztolés diszfunkciójának hatása a 2. típusú diabetés mellitusos betegek terhelhetőségére

Bazsó J., Hontvári L., Horváth Cs., Bozánky P., Balázs E., Matoltsy A.

17.15 Élsportolás és cukorbetegség

Dezső E., Rumi Gy.

„B” Szekció

14.00–16.00 Haematologia

Üléselelnök: Egyed Miklós

Gasztonyi Zoltán

Molnár Lenke

14.00 Jó prognózisú AML-es betegek terápiai eredményei

Egyed M., Kollár B., Méhes G., Fekete Sné

14.15 Tartós túlélés acut myeloid leukaemiában

8 éves beteganyagunk elemzése

Gasztonyi Z., Hamed A., Schreiner P., Tóth Á. G., Gyűrűs P.

14.30 Myeloma multiplex autológ őssejt transzplantációja során szerzett tapasztalataink

Dávid M., Szomor Á., Vidra T., Kosztolányi Sz., Jáksó P., Losonczy H.

14.45 Autológ hemopoetikus őssejt transzplantáció nagy malignitású lymphomában (3 év eredményei)

Szomor Á., Dávid M., Vidra T., Tábori J., Szalontay Cs., Krucsó H., Losonczy H.

15.00 Az atherothrombosis primer és sekunder prevenciójának lehetőségei

Losonczy H.

15.15 Klonalitás vizsgálatok myelodysplasiás szindrómában cytogenetikai és X kromoszóma inaktivációs mód-szerekkel

Molnár L., Jáksó P., Méhes G., Kovács G., Szomor Á., Losonczy H., Pajor L.

15.30 Életet veszélyeztető haemolysis, emelkedett májenzimek, és thrombocytopenia (HELLP szindróma)

Hunyady B., Berniéh B., Gorka W., Nagy A., Mokahal A., Alizadeh H.

15.45 Antithromboticus kezelés mellett kialakuló felső tápcsatornai vérzések

Szinku Zs., Sülle Cs., Rumi Gy.

16.00 Hepaticus VOD 18 éves férfi betegnél

Tóth I., Nemere E., Ferdinandy Cs., Szabó B., Sámik J.

16.00–16.15 Kávészünet

16.15–17.00 Közérdekű endokrinológia

Moderátor: Lőcsey Zoltán

16.15–16.30 Primaer hyperparathyreosis okozó parathyreoida adenoma PEI kezelése

Rucz K., Kaizer T., Varga Gy., Gyurkó É., Keller É., Farkas M.

16.30–16.45 Az endokrin lelet értékelése

Toldy E., Kovács G. L.

16.45–17.00 Ártalmas-e a thyroxin?

Csillag J.

17.00–17.30 Poszterek: Varia

Üléselelnök: Ribiczey Péter

Toldy Erzsébet

Rinfel József

Lőcsey Zoltán

Purulens meningitis esetek belgyógyászati osztályunkon

Bagosi Z., Szenes M., Csordás K., Ribiczei P., Sípó J.

Deréktáji fájdalom differenciáldiagnosztikai nehézségei, egy majdnem cifelejtett betegség kapcsán – Esetbemutató

Lászlóczy Á., Dinnyés J.

Polymyositis és polyarteritis nodosa együttes előfordulása

Kovács M., Hafner J., Sípó J., Györkös A.

Egy primer antifoszfolipid szindróma terhesség esettanulmánya

Kullmann T., Rácz I., Simon A.

Macroprolactinaemia és hyperprolactinaemia differenciáldiagnosztikája

Lőcsey Z., Toldy E., Kneffel P., Szabolcs I., Szőke D., Góth M., Kovács L. G.

A malignus thyreoida betegségek incidenciájának vizsgálata az elmúlt 20 évben

Salamon T., Deák I., Pataki N.

A dohányzás elhagyását segítő orvosi stratégiák és hatékonyságuk vizsgálata

Rinfel J., Bán I., Heim Sz., Kiss E., Nagy L.

17.30–18.30 Sanofi-Synthelabo

Szimposium: Cross-over in medicine

Atherothrombosis – Több betegség patológiai alapja

Résztvevők: Losonczy Hajna

Tóth Kálmán

Komoly Sámuel

19.00 Bankett

Polgár Pince Villány

2003. június 28. (szombat)

8.00–8.30 Lilly Hungária Szimpózium

A 2-es típusú diabetes mellitus: Normoglycaemia a szövdmények megelőzésében, a korai célorientált inzulinterápia

Wittmann István

8.30–13.09 Fialatok Fóruma

A Fialatok Fóruma zsűrije

Elnök: Nagy Lajos

Tagok: Gasztonyi Zoltán

Mágel Ferenc

Rácz István

Wittmann István

8.30–10.29 Kardiológia

Üléselnök: *Tóth Kálmán*

Matoltsy András

Süle Tamás

8.30 A rutinszerűen alkalmazott trombocita-aggregáció-gátló kezelés hatékonyságának felmérése értegekben

Alexy T., Stef Gy., Márton Zs., Horváth B., Koltai K., Pálfi A., Fehér G., Bócsa Z., Pusich G., Szapáry L., Késmárky G., Veress G., Tóth K.

8.37 Stent implantáción átesett betegek trombocita-aggregáció-gátló kezelése aggregometriás vizsgálatok fényében

Komócsi A., Tahin T., Kónyi A., Habon L., Horváth I.

8.44 A von Willebrand faktor vizsgálata és befolyásolásának lehetősége atorvasztatin terápiával értegekben

Horváth B., Hegedűs D., Késmárky G., Szapáry L., Márton Zs., Alexy T., Juricskay I., Koltai K., Gyevnár Zs., Tóth K.

8.51 Kilelegzett nitrogén-monoxid vizsgálata coronaria bypass műtét során

Sárszegi Zs., Csalló B., Cziráki A.

8.58 Az acut coronaria syndroma és gastroesophagealis reflux betegség differenciáldiagnosztikai nehézségei két eset kapcsán

Bodnár I., Felföldi F., Bodnár T., Józán-Jilling M., Simon L.

9.05 Végezhető-e akut intervenció szívsebészeti háttér nélkül? Két eset bemutatása

Németh B., Németh Z., Apró D., Alotti N., Lupkovic G.

9.12 Thrombocytopaeniás thromboticus purpura coronaria stent implantációt követően

Mihálcz A., Apró D., Lupkovic G.

9.19 Új katéter terápias beavatkozások jelentősége a szívritmuszavarok nonfarmakológias kezelésében

Tahin T., Komócsi A., Simor T.

9.26 Az aritmogén jobb kamrai diszpláziáról két betegünk kapcsán

Németh F., Dinnyés J.

9.33 A diastoles dysfunctio vizsgálatának új lehetőségei hypertrophiás cardiomyopathiás betegekben

Faludi R., Tóth L., Cziráki A.

9.40 A roströvidülés mértéke vagy sebessége alkalmasabb paraméter a szubklinikus bal kamrai szisztolés diszfunkció kimutatására?

Balázs E., Horváth Cs., Hontvári L., Bazsó J., Matoltsy A.

9.47 Heveny bal kamra elégtelenség: szisztolés vagy diasztolés funkciózavar áll-e a háttérben?

Boznánsky P., Horváth Cs., Bazsó J., Hontvári L., Balázs E., Matoltsy A.

9.54 A hypertoniás sürgősségi állapot okának és gyakoriságának vizsgálata különös tekintettel a gondozásra

Ezer K., Nagy L.

10.01 Hepatocellularis carcinoma intracardialis manifesztációja. Esettanulmány

Papp E., Habon T., Keszthelyi Zs., Kalmár Nagy K., Papp L., Weninger Cs., Hegedűs G.,

Tornóczky T., Kálmán E., Tóth K.

10.08 Cor triatriatum sinistrum idős korban felismert esete

Horváth Cs., Boznánsky P., Hontvári L., Bazsó J., Balázs E., Matoltsy A.

10.15 Felöltt korban diagnosztizált és operált, ritka veleszületett fejlődési rendellenesség; a Bland-White-Garland szindróma esete

Kardos E., Mágel F., Habon L., Szabados S., Rumi Gy.

10.22 A habituáció vizsgálata ismételt mentális stressz-teszt esetén

Ferencz Gy., Andrassy G., Trummer Zs., Győző V., Tahy Á.

10.29–10.40 Kávészünet

10.40–11.20 Haematologia

Üléselnök: *Losonczy Hajna*

Gasztonyi Zoltán

Egyed Miklós

10.40 Thrombocytopaeniás thromboticus purpura coronaria stent implantációt követően

Mihálcz A., Apró D., Lupkovic G.

10.47 Non-Hodgkin lymphoma kialakulása és progressziója: egy tumor klonális evolúciója

Kovács Z., Egyed M., Kollár B., Al-Absi Seif, Pajor L.

10.54 Az erythrophagocytosis egy ritka esete és lehetséges etiológiai háttere

Szabó B., Kollár B., Egyed M., Kereskai L., Bányai A.

11.06 Artériás és vénás rizikófaktorok kombinációja thrombophiliás családban

Tóth O., Dávid M., Habon T., Nagy Á., Meng B., Keszthelyi Zs., Kovács N., Losonczy H.

11.13 Leiden mutatio és polycythaemia vera okozta Budd–Chiari-szindróma eredményes anticoaguláns kezelése

Hussam S., Völgyi Z., Rednik A., Lakatos L.

11.20 Öröklődő thrombophilia vizsgálata gyulladáshoz vezető betegekben

Nagy Zs. Nagy Á., Rumi Gy., Rumi Gy. jr., Karádi O., Vincze Á., Süttő G., Pár A., Mózsik Gy.

11.27–12.05 Nephrologia

Üléselnök: *Wittmann István*

Vándorffy Győző

Wagner Gyula

11.27 Analgetikum nephropathiában szenvedők pszichés vizsgálata

Pintér I., Osváth P., Szentes M., Amma Z., Czégány Z., Ladányi E., Mész M., Pethő F., Szabó J., Török M., Zsom M., Nagy J.

11.34 Glomeruláris hematuria jelemző vörösvértest-morfológia kialakulása in vitro karbonil stressz hatására

Wagner Z., Degrell P., Vas T., Wagner L., Mazák I., Molnár G. A., Laczy B., Nagy J., Wittmann I.

11.41 A paraoxonase gén polymorfismus hatása az IgA nephropathia progressziójára

Vas T., Kovács T., Szelestei T., Williams S., Brenchley P., Short C., Wittmann I., Nagy J.

11.48 Pancreas-, vesetranszplantáció után kialakult kalcifilaxis ritka esetei

Gonda E., Degrell P., Kalmár-Nagy K., Bekő V., Fehér E., Schmidt E., Nagy J., Wittmann I.

11.55 Erythropoetin (EPO) rezisztencia 2-es típusú diabetes mellitusban (DM) és azotémiában

Wagner L., Komáromy A., Wagner Z., Molnár G. A., Laczy B., Nagy J., Wittmann I.

12.02 Vajon az ACE gén polimorfizmusa a közös meghatározója a szénhidrát metabolizmusnak és a hipertóniának 2. típusú diabetesesekben?

Molnár G. A., Wittmann I., Wagner Z., Vas T., Wagner L., Melegh B., Laczy B., Nagy J.

12.05 A bal pitvar mechanikus funkciójának echocardiographiás vizsgálata hypertoniás betegekben

Hontvári L., Horváth Cs., Bazsó J., Boznánsky P., Balázs E., Matoltsy A.

12.05–13.09 Gasztroenterológia

Üléselnök: *Figler Mária*

Rumi György

Rácz István

12.05 Az aquaporinok szerepe a gastro-intestinalis rendszerben

Bódis B., Nagy G., László T., Karádi O., Németh P., Mózsik Gy.

12.12 Jejunalis táplálás acut pancreatitisben

Kisjós B., Bárány L.

12.19 Celluláris immunitás hepatitis-C vírus infekcióban: immunfenotípus, perforin-expresszió és az NK aktivitás vizsgálata

Pár G., Pár A., Szekeres-Barthó J., Hegedűs G., Paál M., Horányi M., Szereday L., Mózsik Gy.

12.26 A hypoxia indukált faktor-1A aktivitációja gyomornyálkahártyában etanol károsodást követően

Szabó I., Kawanaka H., Jones M. K., Pai R., Mózsik Gy.

12.33 Pancreas pseudocysta életveszélyes szövödménye

Rajnic P., Sülle Cs., Rumi Gy., Szász K., Kelle M., Horváth Gy., Kelemen D.

12.40 Szubintenzív gyógykezelést igénylő alsó gastrointestinalis vérző betegek (2000–2002)

Szabó G., Szabó A., Pécsi Gy., Kárász T., Rácz I.

12.47 A sebészi vagotómia hatása az indometacin okozta permeabilitás növekedésre a gastrointestinalis rendszerben patkányban

Karádi O., Bódis B., Nagy Zs., Mózsik Gy.

13.00 A Vándorgyűlés értékelése, díjak átadása, zárás

Meghívó

Az Experimentális és Klinikai Kutatások Nemzetközi Orvosi Egyesülete és a Sümegi Kórház 2003. augusztus 29–31. rendez 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 területébe 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 bejelentésére 2003. július 1-ig van lehetőség.

Az előadás bejelentéséhez kérjük megküldeni az előadás 10–15 soros összefoglalóját (kinyomtatva és floppy lemezen) is.

Meghívó

A **Magyar Szabadgyök-Kutató Társaság** szervezésében kerül megrende-

zésre a társaság *II. Konferenciája Sopronban 2003. szeptember 25–27.*

Címe: Oxidatív Stressz

A konferencia társszervezői:

– Magyar Arteriosclerosis Társaság,

– Magyar Elhízáselleni Társaság,

– Magyar Sportorvosi Társaság,

– Magyar Táplálkozástudományi Társaság

A konferencia fő témái:

– Táplálkozás és az oxidatív stressz

– Funkcionális élelmiszerek és az oxidatív stressz

– Táplálkozás és antioxidánsok

– Táplálkozás, fizikai aktivitás, sport és oxidatív stressz

– Táplálkozás, betegségek, szabad gyökök

– Gyógynövények és táplálkozás

A konferencia színhelye: Hotel Lővér (9400 Sopron, Vári út 1.)

Szeretettel várjuk jelentkezését!

Második körlevelünket csak azoknak küldjük el, akik jelezték részvételi szán-

dékukat. Szálláslehetőségek több kategóriában állnak majd rendelkezésre.

Tudományos információ:

Postai cím: Semmelweis Egyetem

II. Belgyógyászati Klinika

(1088 Budapest, Szentkirályi u. 46.)

vagy e-mail: feher@bel2.sote.hu

telefon: (06-1) 317-4548

Jelentkezés (szállás, regisztráció):

e-mail: zsvnovszki@sztaki.hu

Naphegy utcában orvosi rendelőnek, lakásnak egyszerre használható kétszintes 120 nm-es öröklakás kiadó.

Tel: 375-2077, (06-20) 511-002

A **Bajcsy-Zsilinszky Kórház** (Budapest, X., Maglódi út 89.) Tudományos Bizottsága 2003. június 19-én 15 órakor „Dr. Zárday Imre emlékülést” rendez.

PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK

Nagykanizsa Megyei Jogú Város Kórháza (8800 Nagykanizsa, Szekeres József út 2–8.) főigazgatója pályázatot hirdet az intézmény *Tüdőgondozó Intézetében* megüresedett *orvosi* állás betöltésére.

Az állásra szakorvos, vagy szakorvos-jelölt pályázatát várjuk.

Pályázati feltétel: általános orvosi diploma, szakorvos esetén szakirányú szakképesítés.

Pályázathoz csatolandó: szakmai önéletrajz, orvosi diploma, szakorvos esetén szakorvosi képesítés másolata, MOK tagság igazolása, OONY-ba vételről igazolvány másolata, működési nyilvántartásba vételről szóló igazolás és három hónapnál nem régebbi erkölcsi bizonyítvány.

Bérezés: megegyezés szerint.

Pályázatot Nagykanizsa Megyei Jogú Város Kórháza, *Dr. Szabó Csaba* főigazgatónak címezve az Egészségügyi Közlönyben való megjelenést követő 30 napon belül lehet benyújtani.

A pályázat elbírálásának határideje: a benyújtási határidő lejártát követő két héten belül.

Az állás betöltésének időpontja: az elbírálást követően azonnal.

A **Városi Önkormányzat Rendelőintézet** (3400 Mezőkövesd, Mátyás király u. 75.) orvos-igazgatója pályázatot hirdet a Rendelőintézetben *1 fő csecsemő-*

és gyermekgyógyász szakorvosi állásra, főfoglalkozásban.

Az állás betöltéséhez Magyarországon szerzett diploma, szakorvosi képesítés, 5 éves szakmai gyakorlat, önéletrajz és erkölcsi bizonyítvány szükséges.

Az állás azonnal betölthető.

Bérezés a Kjt., illetve megállapodás szerint. Lakást az önkormányzat személyes megbeszélés alapján biztosít. Miskolcra vagy Egerből történő kijárással is megoldható.

Az állásra a pályázatot *Dr. Zelei Borbála* orvos-igazgató részére (a fenti címre) kell benyújtani.

Nagykanizsa Megyei Jogú Város Kórháza (8800 Nagykanizsa, Szekeres József út 2–8.) főigazgatója pályázatot hirdet az intézmény *Szájsebészetén* megüresedett *szakorvosi* állás betöltésére.

Pályázati feltétel: *szájsebészet* szakorvosi szakképesítés.

Pályázathoz csatolandó: szakmai önéletrajz, orvosi diploma, szakorvos esetén szakorvosi képesítés másolata, MOK tagság igazolása, OONY-ba vételről igazolvány másolata, működési nyilvántartásba vételről szóló igazolás és három hónapnál nem régebbi erkölcsi bizonyítvány.

Bérezés: megegyezés szerint.

Pályázatot Nagykanizsa Megyei Jogú Város Kórháza, *Dr. Szabó Csaba* főigazgatónak címezve az Egészségügyi Köz-

lönyben való megjelenést követő 30 napon belül lehet benyújtani.

A pályázat elbírálásának határideje: a benyújtási határidő lejártát követő két héten belül.

Az állás betöltésének időpontja: az elbírálást követően azonnal.

A **Városi Önkormányzat Rendelőintézet** (3400 Mezőkövesd, Mátyás király u. 75.) orvos-igazgatója pályázatot hirdet a Rendelőintézetben *1 fő ideggyógyász szakorvosi állásra, főfoglalkozásban.*

Az állás betöltéséhez Magyarországon szerzett diploma, szakorvosi képesítés, 5 éves szakmai gyakorlat, önéletrajz és erkölcsi bizonyítvány szükséges.

Az állás azonnal betölthető.

Bérezés a Kjt., illetve megállapodás szerint. Lakást az önkormányzat személyes megbeszélés alapján biztosít. Miskolcra vagy Egerből történő kijárással is megoldható.

Az állásra a pályázatot *Dr. Zelei Borbála* orvos-igazgató részére (a fenti címre) kell benyújtani.

Egészségügyi magáncentrum keres többéves gyakorlattal rendelkező *oxiológus ügyelvezető* állás betöltésére, továbbá *házi orvosi ügyelthe orvosokat.* Telefon: 250-3827 (munkaidőben)

ELŐZETES

AZ ORVOSI HETILAP KÖVETKEZŐ SZÁMAINAK TARTALMÁBÓL

A daganatos halálozás területi különbségei Magyarországon

Páldy Anna dr., † Pintér Alán dr., Nádor Gizella dr., Vincze István., Málnási Tibor

Malignus vasovagalis syncope

Halmi László dr., Avramov Katalin dr., Rudas László dr.

Friedreich-ataxiához társuló hypertrophiás cardiomyopathia sikeres kezelése idebenoneval

Kádár Krisztina dr.

A juvenilis dermatomyositis klinikai sajátosságai

Constantin Tamás dr., Panyi Andrea dr., Garami Miklós dr., Gergely Lajos dr., Fekete György dr., Dankó Katalin dr.

A hepatitis B-vírus lamivudinrezisztens mutánsainak meghatározása

Gervain Judit dr., Papp Istvánné, Csöndes Mihály dr., Nemesánszky Elemér dr., Rácz István dr., Ribiczey Pál dr., Telegdy László dr., Tornai István dr., Weisz György dr.

Heparin által indukált thrombocytopenia: 2002

Rák Kálmán dr.

A pitvarfibrilláció kezelésének nem farmakológiai lehetőségei

Csanádi Zoltán dr., Fazekas Tamás dr., Varró András dr.

Micro- és minicholecystectomiák a XXI. században

Rozsos István dr., Ferenczy József dr., Schmitz Rainer dr.

A Helicobacter pylori eradikációjának sikertelensége: szempontok a további kezelés megítéléséhez

Prónai László dr., Tulassay Zsolt dr.

Klinikopatológiai megfigyelések krónikus C-vírus-hepatitis interferon- α -kezelése kapcsán

Jármay Katalin dr., Lonovics János dr., Schaff Zsuzsa dr.

A hősokeféhéjék, mint az immunválasz dajkái. Életünk és a szükséges stressz

Prohászka Zoltán dr.

Hematológiai és haemostasis-paraméterek változása transjugularis intrahepaticus portosystemás shunt hatására

Papp Mária dr., Mezei Gabriella dr., Udvardy Miklós dr., Altorjay István dr.

A tüdő tuberkulotikus granulomájának szövettani és immunhisztokémiai szerkezete antituberkulotikummal kezelt és kezeletlen esetekben

Furák József dr., Troján Imre dr., Szőke Tamás dr., Tiszlavicz László dr., Boda Krisztina dr., Balogh Ádám dr., Róth Erzsébet dr.

Primer antifoszfolipid szindróma és HELLP-szindróma együttes előfordulása

Veres Katalin dr., Papp Károly dr., Lakos Gabriella dr., Szomják Edit dr., Szegedi Gyula dr., Soltész Pál dr.

Az osteoporosis diagnosztikája és gyógyszeres kezelése

Lakatos Péter dr.

Hám eredetű petefészekrákok első vonalban alkalmazott paclitaxel-carboplatin kezelésével szerzett tapasztalatok

Lehoczy Ottó dr., Pulay Tamás dr.

Humán leukocyaantigének genetikai vizsgálata antifoszfolipid szindrómával társult rheumatoid arthritisben

Varga Eszter dr., Petró Ágnes, Rajczi Katalin dr., Jáger Rita dr., Varga László dr.

Orvosi diagnosztikai laboratóriumok

minőségfejlesztése

Horváth Andrea Rita dr., Endrőczy Elemér dr., Mikó Tivadar dr.

A hierarchiáról

Gaál Csaba dr.

Háromdimenziós kontrasztanyag MR-angiográfia

P. Nagy Zoltán dr., Bogner Péter dr., Bajzik Gábor dr., Repa Imre dr.

A vénás thromboemboliák megelőzéséről és kezeléséről tartott konszenzus konferenciák tapasztalatai

István Lajos dr., Rák Kálmán dr., Losonczy Hajna dr., Blaskó György dr.

Cardiovascularis kockázat házi orvosi praxisok gondozásában nem álló páciensei körében

Jancsó Zoltán dr., Márton Hajnalka dr., Simay Attila dr., Újhelyi István dr., Illyés István dr.

A mucosalis lymphocytamegtelepedés (homing) feltételezett szerepe a gyulladásoos bélbetegségek extraintestinalis tüneteinek megjelenésében

Múzes Györgyi dr.

A bioetika és az orvosi eskü

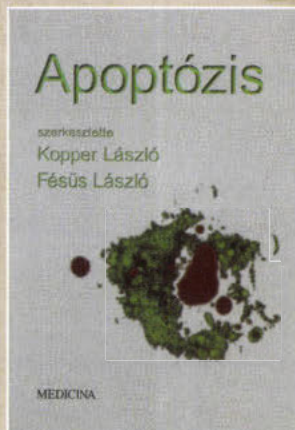
Kapocsi Erzsébet dr., Jenei Ilona dr.

Ecstasy okozta akut májelégtelenség

Ibrányi Endre dr., Schönleber Julianna dr.

MEDICINA KÖNYVKIADÓ

ajánlata



Apoptózis

Szerkesztette: Kopper László, Fésüs László

Az utóbbi évek biomedicinális kutatásainak egyik "sztárja" a programozott sejthalál: az apoptózis. Kiderült, hogy a sejtszervezet 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.

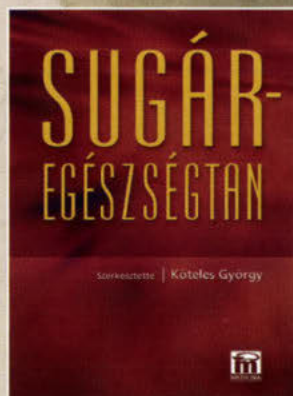
Formátum: 168 × 238 mm Terjedelem: 474 oldal Bolti ár: 4780 Ft

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

DILATREND®

CARVEDILOL

Több, mint β -blokkoló

Tények:

Hipertónia

- Diasztolés vérnyomáskontroll a betegek 85,7%-ánál⁽¹⁾
- Célvérnyomás elérése a betegek 75%-ánál⁽¹⁾
- Kedvező hatás társbetegségekben⁽²⁾:
 - Diabetes mellitus
 - Perifériás érszűkület
 - Veseműködés zavara
 - Diszlipidémia

Iszkémiás szívbetegség

- AMI után a reinfarktuszok száma: 41 % ↓⁽³⁾
- AMI után öszzmortalitás: 23 % ↓⁽³⁾

Krónikus szívelégtelenség

- Öszzmortalitás NYHA II-III: 65 % ↓⁽⁴⁾
- Öszzmortalitás NYHA III-IV: 35 % ↓⁽⁵⁾

1. Smekens, 1993.

2. L. Rydén, Springer, 2001.

3. HJ. Dargie, Lancet, 2001. (CAPRICORN Study)

4. M. Packer, NEJM, 1996. (US Carvedilol Study)

5. M. Packer, NEJM, 2001. (COPERNICUS Study)

Dilatrend® 12,5 mg és 25 mg tableta

Javallat: Esszenciális hipertónia. Stabil angina pectoris tartós kezelése. Krónikus szívelégtelenség (diuretikummal, digoxinnal, ACE-gátlóval történő kezelés kiegészítésére).

Adagolás: **Esszenciális hipertónia.** Kezdő dózis: az első 2 napon 1x12,5 mg/nap. Később 1x25 mg/nap.

Maximum: legkevesebb 2 hét múlva 2x25 mg/napra emelhető. Egyszeri adagként maximum 25 mg ajánlott.

Stabil angina pectoris. Kezdő dózis: 2x12,5 mg/nap. Fenntartó dózis: 2x25 mg/nap.

Maximum: legkorábban 2 hét után 2x50 mg/nap.

Krónikus szívelégtelenség. Individuális. Dózisbeállítás, valamint a dózisztitráció kardiológus szakorvos által, intézeti háttér és szoros kontroll mellett történjék. Javasolt kezdő dózis: 2x3,125 mg/nap. 2 hetente duplázva az adagot a titrálást 2x25 mg/nap-ig folytathatjuk.

Idősebb betegek esetén: **Esszenciális hipertónia.** Kezdő dózis: 1x12,5 mg/nap. A dózis minimum 2 hetes intervallumban fokozatosan a maximális dózissra emelhető. **Stabil angina pectoris.** *Maximum:* 2x25 mg/nap. Alkalmazás előtt kérjük olvassa el a teljes alkalmazási előíratot!

12,5 mg OGYI eng. száma: OGYI-T 6084/01, 25 mg OGYI eng. száma: OGYI-T 4965/01.

További információval készséggel áll rendelkezésére:

Roche Magyarország Kft. H-2040 Budaörs, Edison u. 1.

Tel.: (+36) 23 446-800 Fax: (+36) 23 446-860

www.roche.hu

info@roche.hu

Roche

ORVOSI HETILAP

A l a p í t v a 1 8 5 7 - b e n

144. évfolyam, 25. szám

2003. június 22.

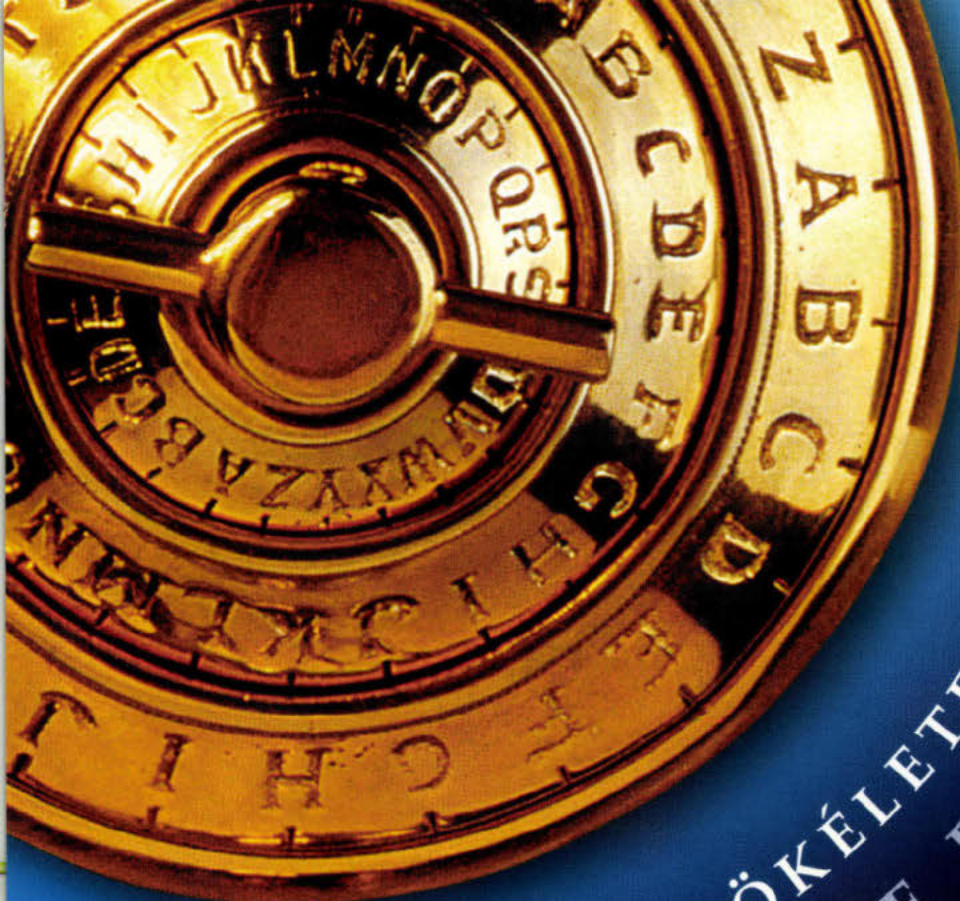
560 Ft

A daganatos halálozás területi különbségei Magyarországon	1227
ÖSSZEFOGLALÓ REFERÁTUMOK	
Malignus vasovagális syncope	1235
TERÁPIÁS KÉRDÉSEK	
Friedreich-ataxiához társuló hypertrophiás cardiomyopathia sikeres kezelése idebenoneval	1241
KLINIKAI TANULMÁNYOK	
A juvenilis dermatomyositis klinikai sajátosságai	1245
EREDETI KÖZLEMÉNYEK	
A hepatitis B-vírus lamivudinrezisztens mutánsainak meghatározása	1251
FOLYÓIRATREFERÁTUMOK	1257
LEVELEK A SZERKESZTŐHÖZ	1267
BESZÁMOLÓK	1269
HÍREK	1271



A MARKUSOVSKY LAJOS ALAPÍTVÁNY
TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA





A TÖKÉLETES KOMBINÁCIÓ HIPERTÓNIA B A N



Accuzide filmtabletta
Accuzide 20 filmtabletta
Rövidített alkalmazási előirat

Hatóanyag: 10 mg quinaprilum és 12,5 mg hydrochlorothiazidum, illetve 20 mg quinaprilum és 12,5 mg hydrochlorothiazidum tablettánként. **Javallatok:** Esszenciális hipertonia. **Ellenjavallatok:** Quinapril hydrochloriddal, thiazidokkal vagy sulfonamidokkal szembeni túlérzékenység; angionerotikus oedemára való hajlam; súlyosan beszűkült vesefunkció; dialízis; kétoldali veseartéria szűkület; vese-transzplantáción átesett beteg; jelentős aorta- vagy mitrális billentyűszűkület vagy hypertrophiás cardiomyopathia; dekompenzált szívelégtelenség; primer hyperaldosteronismus; súlyos májkárosodás (prekómás, májkómás), illetve elsődleges májbetegség; klinikailag jelentős folyadék- és elektrolitháztartás-zavar; gyermekkor; terhesség, szoptatás. **Adagolás:** Napi 1 Accuzide filmtabletta reggel, 2-3 hét elteltével a dózis emelhető. Maximális napi adag 2 tablettát Accuzide vagy 1 tablettát Accuzide 20. **Mellékhatások:** Esetenként jelentősebb vérnyomásesés. Az alábbi mellékhatások egyedi eseteit figyelték meg az ACE-gátlóval való kezelés kapcsán: tachycardia, palpitáció, mellkasi fájdalom, angina pectoris, myocardialis infarktus, TIA, agyi inzultus, vesefunkció romlása, köhögés, angioneurotikus oedema, emésztési zavarok, allergiás bőrreakciók, fejfájás, fáradékonyság, valamint haemoglobin, haematokrit, leukocytá- vagy thrombocytá-szám csökkenés.

Megjegyzés: csak vényre adható ki.
Kérjük olvassa el a részletes alkalmazási előiratot is!
Aik. Ei. OGYI eng. száma: 15991/41/2001
ACZ-02-04-19

FIX KOMBINÁCIÓ:
(QUINAPRIL) + (HYDROCLOROTHIAZID)

Különösen hatékony:

- Időskori hipertóniában
- Diabetesszel szövődött hipertóniában
- Szívelégtelenséggel kísért hipertóniában

Accuzide[®]
quinapril-HCTZ



Pfizer Kft. H-1123 Budapest, Alkotás u. 53. MOM Park Centrum „F” Épület Tel.: (1) 488 3700 www.pfizer.hu

ORVOSI HETILAP

144. évfolyam 25. szám – 2003. június 22.



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., Oszváth Károly dr., Paál Tamás dr.,
Papp Zoltán dr., Rák Kálmán dr., Ribári Ottó dr., Romics László dr., Schaff Zsuzsa dr., Sótornyai Péter dr. és Tulassay Zsolt dr.

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

Szerkesztők • Editors
Betcó János dr., Blázovics Anna dr., Bodánszky Hedvig dr., Dinya Elek dr., Hagymási Krisztina dr.,
Hardy Gézáne dr., Incze Ferenc dr., Lengyel Gabriella dr., Pár Alajos dr., Szállási Árpád dr.,
Tolnay Edina dr. és Vértes László dr.

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

Nemzetközi Tanácsadó Testület • International Advisory Board
Elnök • President

G. CSOMÓS DR. (Hamburg)

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

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

Terjeszti a Magyar Posta Rt. ÜLK és a Medicina Könyvkiadó Rt.
Előfizethető a kiadónál 1054 Budapest, Zoltán utca 8.,
telefon: (361) 331 0781, fax: (361) 312-2450, postautalványon
vagy átutalással a kiadó 10200940-21511787 számú
ABN-AMRO Banknál vezetett számlájára.
Előfizetési díj egy évre 18 000,- Ft, fél évre 10 000,- Ft,
negyedévre 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 25. szám – 2003. június 22.

A MARKUSOVSZKY LAJOS ALAPÍTVÁNY
TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

HUNGARIAN MEDICAL JOURNAL

June 22., 2003. Volume 144. No. 25.

OFFICIAL JOURNAL OF
MARKUSOVSZKY LAJOS' FOUNDATION

A daganatos halálozás területi különbségei Magyarországon

Páldy Anna dr., † Pintér Alán dr., Nádor Gizella,
Vincze István dr., Málnási Tibor 1227

ÖSSZEFOGLALÓ REFERÁTUMOK

Malignus vasovagalís syncope
Halmai László dr., Avramov Katalin dr.,
Rudas László dr. 1235

TERÁPIÁS KÉRDÉSEK

Friedreich-ataxiához társuló hypertrophiás
cardiomyopathia sikeres kezelése idebenoneval
Kádár Krisztina dr. 1241

KLINIKAI TANULMÁNYOK

A juvenilis dermatomyositis klinikai sajátosságai
Constantin Tamás dr., Ponyi Andrea dr.,
Garami Miklós dr., Gergely Lajos dr.,
Fekete György dr., Dankó Katalin dr. 1245

EREDETI KÖZLEMÉNYEK

A hepatitis B-vírus lamivudinrezisztens
mutánsainak meghatározása
Gervain Judit dr., Papp Istvánné, Csöndes Mihály dr.,
Nemesánszky Elemér dr., Rácz István dr.,
Ribiczey Pál dr., Telegdy László dr.,
Tornai István dr., Weisz György dr. 1251

FOLYÓIRATREFERÁTUMOK 1257

LEVELEK A SZERKESZTŐHÖZ 1267

BESZÁMOLÓK 1269

HÍREK 1271

PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK 1271

Spatial differences of mortality from malignant diseases in Hungary

Páldy, A., † Pintér, A., Nádor, G., Vincze, I.,
Málnási, T. 1227

REVIEW ARTICLES

The malignant vasovagal syncope
Halmai, L., Avramov, K., Rudas, L. 1235

THERAPEUTIC QUESTIONS

Successful idebenone treatment of hypertrophic
cardiomyopathy in Friedreich ataxia
Kádár, K. 1241

CLINICAL STUDIES

Clinical characteristics of juvenile dermatomyositis
Constantin, T., Ponyi, A., Garami, M., Gergely, L.,
Fekete, Gy., Dankó, K. 1245

ORIGINAL ARTICLES

Determination of lamivudine resistant mutants
of hepatitis B virus
Gervain, J., Papp, I., Csöndes, M., Nemesánszky, E.,
Rácz, I., Ribiczey, P., Telegdy, L.,
Tornai, I., Weisz, Gy. 1251

FROM THE LITERATURE 1257

LETTERS TO THE EDITOR 1267

CONGRESS REPORTS 1269

NEWS 1271

A daganatos halálozás területi különbségei Magyarországon

Páldy Anna dr., † Pintér Alán dr., Nádor Gizella, Vincze István dr. és Málnási Tibor

Fodor József Országos Közegészségügyi Központ, Országos Környezetegészségügyi Intézet, Budapest (igazgató: Dura Gyula dr.)

Bevezetés: A magyar lakosság halandósága igen kedvezőtlen az európai országok között. A rosszindulatú daganatos betegségek miatti halálozás mindkét nemből a második leggyakoribb halálok. A rákhalálozás szervek szerinti gyakorisági listáját a tüdőrák vezeti, majd a vastag-, végbél-, az emlő- és az ajak-, szájüreg-garatumok követik. **Célkitűzés:** A szerzők jelen közleményben bemutatják az össz-daganatos, a hörgő- és tüdő-, valamint a csernobili atombalesettel esetlegesen összefüggő pajzsmirigydaganatok és leukaemiák miatti halálozás országban belüli területi megoszlását. **Módszer:** A felsorolt daganatos betegségek miatti halálozás országban belüli területi halmozódását térinformaticai módszerekkel vizsgálták: a gyakoribb betegségek esetén az ún. régióanalízis módszerével, a ritkább betegségek esetén klaszteranalízissel 1986–2000-re vonatkozóan a standardizált halálozási hányados (SHH) segítségével. **Eredmények:** Az össz-daganatos halálozás területi eloszlását vizsgálva a 0–64 éves férfiak esetében csaknem minden megyében találtak olyan régiókat, ahol a halálozás meghaladja az országos átlagot, a nők vonatkozó halálozása Budapesten, Heves, Hajdú-Bihar és Jász-Nagykun-Szolnok megyében, valamint a Dunántúlon elsősorban egy-egy településen mutat szignifikáns többletet az országos átlaghoz képest. A hörgő és tüdő daganatos betegsége miatti halálozás mindkét nem esetében szignifikánsan halmozódik az ország keleti részében négy megye összefüggő területeit érintve. A pajzsmirigydaganatok és a leukaemia miatti halálozás nemzetközi összehasonlításban igen kis gyakorisággal fordul elő hazánkban. Jellegzetes területi halmozódás nem mutatható ki. **Következtetések:** A hazai össz-daganatos és a hörgő- és tüdődaganatok miatti halálozás folyamatosan emelkedik, főként az utóbbi mutat jellegzetes területi halmozódást, melynek esetleges környezeti eredetű kockázati tényezőit további vizsgálatokban kell felderíteni. A csernobili atombaleset esetleges kockázati szerepét egyik elemzett daganatfélése miatt halálozás időbeli és térbeli alakulásában sem lehetett igazolni.

Kulcsszavak: standardizált halálozási hányados, régióanalízis, klaszteranalízis, kedvezőtlen régiók, halálozási többlet, területi halmozódás, a halálozás trendje

Spatial differences of mortality from malignant diseases in Hungary. *Introduction:* The mortality of the Hungarian population is very unfavourable in relation to other European countries. Mortality from malignant diseases is the second most frequent cause of death in both sexes. The most frequent localisation of cancer is that of the bronchi and the lungs, followed by colorectal, breast and oral cavity cancers. *Aim* of the publication was to demonstrate the spatial distribution of mortality from malignant diseases of all sites, bronchi and the lungs, as well as mortality from cancer of the thyroid gland and leukaemias, and to evaluate the possible impact of the Chernobyl nuclear accident on the frequency of cancer mortality. *Method:* The spatial distribution of mortality in the country is evaluated by computing standardized mortality ratio on settlement level, using geographical information system. In case of frequent mortality events a region analysis was carried out, in the opposite case – a cluster analysis. *Results:* Regarding the spatial distribution of mortality from all malignant diseases of 0–64 year-old males there are regions with excess mortality in almost each county. In case of women of this age group, there is a significantly higher mortality in Budapest, in three counties in the Eastern part of the country, and in some settlements in Transdanubia. Mortality from the cancer of the bronchi and the lungs significantly accumulates in both sexes in four counties in Eastern Hungary. Mortality from cancer of the thyroid gland and leukaemias does not show typical spatial accumulation as well. *Conclusions:* The premature mortality from all malignant diseases and of cancer of the bronchi and lungs of the Hungarian male and female population shows an increasing tendency. Mortality from the latter cause shows a typical spatial accumulation, which causes should be investigated in analytical epidemiological studies. The potential causative role of the Chernobyl accident could not be proven in any case.

Key words: standardised mortality ratio all causes of death and of malignant diseases, region analysis, cluster analysis, unfavourable regions, excess mortality, spatial accumulation, trend of mortality

A magyar lakosság halandósága igen kedvezőtlen az európai országok között. A rosszindulatú daganatos betegségek miatti halálozás mindkét nemből a második leggyakoribb halálok, 1999-ben a férfiak halandóságának 25,9%-áért, a nőknél 21,9%-ért felelős (26). A rákhalálozás szervek szerinti gyakorisági

listáját a légsző-, hörgő- és tüdőrák vezeti, majd a vastag- és végbél-, az emlő- és az ajak-száj-garat tumorok követik. A gyomor rosszindulatú daganata okozta halálozás csökkenésén kívül minden más daganat halálozási mutatószámaiban stagnálás vagy emelkedés figyelhető meg. A daganatos megbetegedések kockázati tényezői között a veleszületett genetikai, illetve molekulárgenetikai eltérések mellett a környezetszennyezés is felelőssé tehető kismérték-

A szerkesztőség felkérésére írt tanulmány.

ben, elsősorban azonban az életmódbeli szokások szerepe a legjelentősebb (12).

A jelen közleményben bemutatjuk a legfontosabb daganatok miatti halálozás országon belüli területi megoszlását a Nemzeti Környezet-egészségügyi Akcióprogram (NEKAP) (31) keretében kialakított környezet-egészségügyi térinformatikai módszer segítségével. A mortalitás területi eloszlásának ilyen jellegű vizsgálata az utóbbi 10 évben került az érdeklődés előterébe. Elsősorban az atomerőművek környékén előforduló leukaemia esetek, gyermekkori daganatos betegségek, fiatalkori lymphomák, csecsemőhalandóság területi halmozódásának vizsgálatára kezdtek alkalmazni a különböző térinformatikai módszereket (1–3, 6, 7, 11, 15). Közleményünkben vizsgáljuk azt is, hogy a csernobili atombaleset hatott-e a daganatos halálozás térbeli és időbeli alakulására.

Anyag és módszer

A daganatos betegségek miatti halálozás területi halmozódását térinformatikai módszerekkel vizsgáltuk: a gyakoribb betegségek esetén az ún. régióanalízis módszerével, a ritkább betegségek esetén klaszteranalízissel. A halálozás adatai – országos, lakóhelyre lebontott, az 1986 és 2000 közötti időszakra vonatkozó, egyedi (kor, nem, időpont stb. szempontjából) – a Központi Statisztikai Hivataltól származnak. Az országos, helységenkénti koréves populációs adatok csak az 1993–2000 időszakra vonatkozóan állnak rendelkezésre a BM Központi Adatfeldolgozó, Nyilvántartó és Választási Hivatalától. Az elemzéseket a teljes vizsgált időtartamra (1986–2000) összevontan, illetve esetenként 1986–1992 és 1993–2000 közötti időszakokra bontva végeztük. A 0–64 évesek össz-daganatos és a hörgő, tüdő rosszindulatú daganata miatti halálozást nemenként vizsgáltuk. Azért választottuk a 0–64 évesek korcsoportját, mert ennek a csoportnak az úgynevezett korai halálozása a rosszindulatú daganatos betegségek miatt igen kedvezőtlen hazánkban. A prevenció tervezésénél is a korai halálozás csökkentését kell elsődleges célkitűzésként megjelölni. A pajzsmirigy rosszindulatú daganata miatti, valamint a leukaemiák miatti halálozást további korcsoportos bontásban, a 0–14 és 15–64 évesek körében végeztük el.

A feldolgozás módszereit más kiadványainkban részletesen ismertettük (12, 13, 29, 42–44). Itt csak néhány fontos, a térképek értelmezését megkönnyítő magyarázatot közlünk.

A halálozást a standardizált halálozási hányados (SHH) segítségével értékeltük. Az országos átlagtól való eltérés szignifikanciáját χ^2 -próbaival teszteltük, szignifikánsnak vettük az eltérést $p < 0,05$ szintnél (22). A standardizált halálozási hányadost a következő képlet alapján számoltuk ki (41):

$$SHH = \frac{\text{tényleges halálesetek száma (T)}}{\text{várható halálesetek száma (V)}}$$

A halálozási gyakoriság időbeni alakulását az indirekt standardizált halálozási arányszám (ISHA) segítségével vizsgáltuk, ezt a következő módon határoztuk meg (24):

$$ISHA_i = SHH_i \cdot (t_i / P_{1993})$$

ahol SHH_i a halálok standardizált hányadosa, t_i az országos összes tényleges esetszám az i évben, P₁₉₉₃ az 1993. évi lakosság szám. Meghatároztuk az ISHA mutató időbeli

trendjét és annak szignifikanciáját, hogy a változás ütemét és nagyságrendjét nyomon követhessük.

Az SHH értékeit 0–14 és 15–64 éves korcsoportos bontásban is vizsgáltuk a pajzsmirigydaganatok, illetve leukaemiák miatti halálozás esetén.

A korcsoportos vizsgálatoknál, illetve az alacsonyabb halálozási daganatoknál a halálozási többlet területeit a klaszteranalízis módszerével jelöltük ki. A NEKAP térinformatikai rendszerébe beépített klaszteranalízis módszer a Scan Statistics elveit (8, 10, 30, 32) követi. Ez a módszer a vizsgált területre négyzetes rácsalót fektet, és a háló metszéspontjaiba helyezett növekvő sugarú körökön belül és kívül eső települések halálozási gyakoriságát hasonlíttja össze. A körök sugara – amely arányos a rácsávolsággal (az itt közölt elemzésekben ez az arány 1 volt) – adott legkisebb és legnagyobb érték között változik adott növekménnyel (itt a körök sugara 4 és 8 km között változott, 2 km-es növekménnyel). Ha a gyakoriság eltérése eléri egy adott küszöböt, akkor a kör középpontját és sugarát feljegyzi. Az eltérést (szignifikancia) a Pearson-féle χ^2 -teszttel mértük. Végül a feljegyzett körök egyesítésével alakulnak ki a klaszterek, amelyeket megjelenítünk a térképeken.

A régiós elemzéseket ábrázoló térképeken az SHH-érték öt kategóriáját tüntetjük fel: SHH > 1,00 $p < 0,05$, SHH > 1,00 $p > 0,05$, SHH = 1,00, SHH < 1,00 $p > 0,05$, SHH < 1,00 $p < 0,05$.

Eredmények

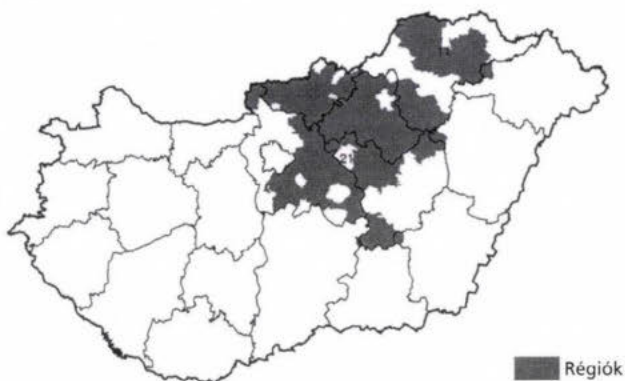
Rosszindulatú daganatok (BNO-X.: C00–C97) okozta halálozás

Magyarország 0–64 éves férfi lakossága körében 2 kedvezőtlen és 6 kedvező halandóságu régiót azonosítottunk (1. ábra). A kedvezőtlen régiókban, melyeknek területe az ország területének 17,3%-a, a vizsgált 0–64 éves férfi lakosság 12,3%-a él. A kedvezőtlen régiókban a halandóság 21%-kal haladja meg az országos átlagot. A vizsgált 15 év alatt a halálozás trendje szignifikánsan nőtt ($p < 0,01$), a meredekség 0,021 ISHA/év.

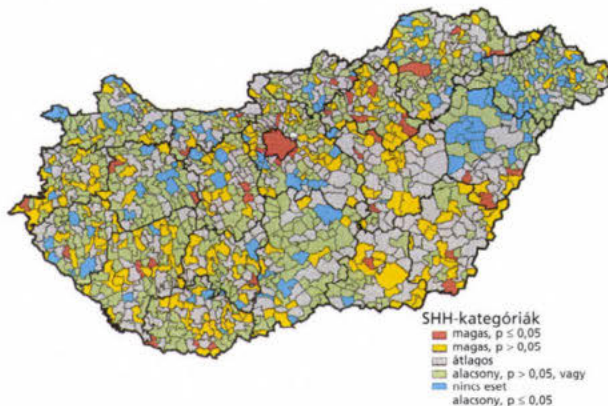
Az összes daganatos halálozás kedvező régiói az ország területének 31,2%-át foglalják magukban, ahol a vizsgált lakosságréteg 53%-a él. A standardizált halálozási hányados csupán 7,6%-kal kedvezőbb az országos átlagnál. Meg kell jegyezni, hogy a kedvező régiókban is emelkedik a halálozás trendje, a meredekség 0,012 ISHA/év ($p \leq 0,001$).

Az összes daganatos halálozás területi eloszlását vizsgálva csaknem minden megyében találunk olyan településeket, ahol a halálozás meghaladja az országos átlagot, ez különösen Borsod-Abaúj-Zemplén, Jász-Nagykun-Szolnok, Szabolcs-Szatmár-Bereg és Zala megyében figyelhető meg (2. ábra).

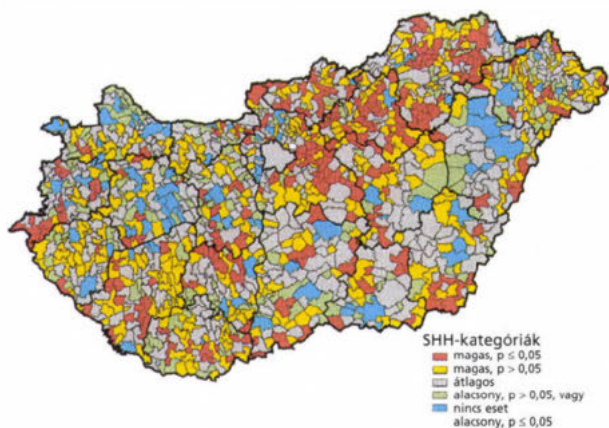
A 0–64 éves nők össz-daganatos halálozása 2 régióban kedvezőtlen és 6 régióban kedvező (3. ábra). A kedvezőtlen régiók az ország területének csupán 1%-át foglalják el, itt él a 0–64 éves női lakosság 21,3%-a. A halálozás 26%-os többletet mutat az országos átlaghoz képest. A vizsgált 15 év alatt szignifikánsan csökkenő tendenciát figyelhetünk meg ($p \leq 0,001$), a meredekség –0,010 ISHA/év.



1. ábra: Rosszindulatú daganatok (BNO-X.: C00–C97) miatti halálozás 0–64 éves férfiak körében 1986–2000 között. Kedvezőtlen régiók



4. ábra: Rosszindulatú daganatok (BNO-X.: C00–C97) miatti halálozás 0–64 éves nők körében 1986–2000 között. Eredeti SHH-kategóriák



2. ábra: Rosszindulatú daganatok (BNO-X.: C00–C97) miatti halálozás 0–64 éves férfiak körében 1986–2000 között. Eredeti SHH-kategóriák



5. ábra: A hörgők és a tüdő rosszindulatú daganata (BNO-X.: C34) miatti halálozás 0–64 éves férfiak körében 1986–2000 között. Kedvezőtlen régiók



3. ábra: Rosszindulatú daganatok (BNO-X.: C00–C97) miatti halálozás 0–64 éves nők körében 1986–2000 között. Kedvezőtlen régiók

Az ország területének közel egyharmadán 31,4%, kedvező a halálozás, ahol a vizsgált női lakosság 29,3%-a él. Az SHH 0,858, a halálozás növekvő tendenciájú ($p < 0,001$), a meredekség 0,01 ISHA/év.

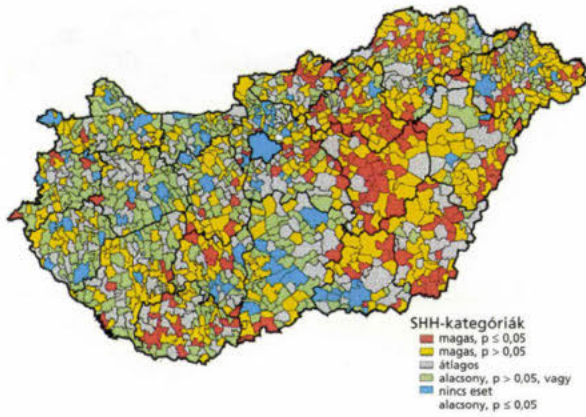
A nők összes daganatos halálozásának területi eloszlása sokkal egyenletesebb, mint a férfiaké. Csupán

Budapesten, Heves, Hajdú-Bihar és Jász-Nagykun-Szolnok megyében, valamint a Dunántúlon elszórtan egy-egy településen mutat szignifikáns többletet az országos átlaghoz képest. Kedvezőtlen régióba két nagyváros, Budapest és Miskolc került (4. ábra).

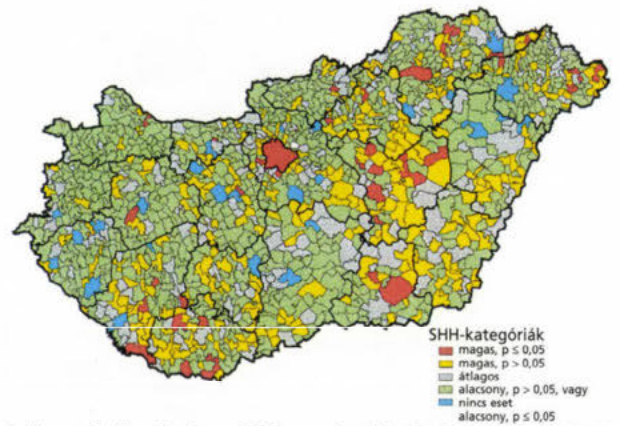
A hörgők és a tüdő rosszindulatú daganata (BNO-X.: C34)

Az országon belül a területi eloszlást vizsgálva a 0–64 éves férfiak körében a halálozás szempontjából kedvezőtlen régiók száma 1, a kedvezőké 4. A kedvezőtlen régiókban él a 0–64 éves férfi lakosság 13,2%-a. E régiók területe az ország területének 20,3%-a, az SHH-érték 1,29 (5. ábra). A kedvezőtlen régióban a halálozás trendje szignifikánsan emelkedő (meredekség: 0,009 ISHA/év, szignifikancia: $p \leq 0,001$). Szignifikáns területi halmozódás látható az ország keleti részében Heves, Jász-Nagykun-Szolnok és Csongrád megye összefüggő területeit érintve, de halálozási többlet figyelhető meg Borsod-Abaúj-Zemplén és Hajdú-Bihar megyében is (6. ábra).

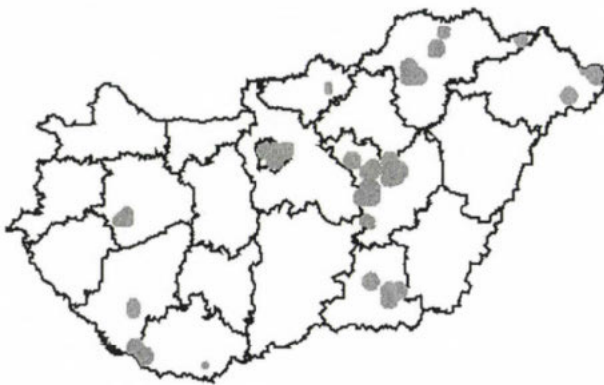
A 0–64 éves nők tüdődaganatok miatti halálozása szempontjából 3 kedvezőtlen és 4 kedvező régió



6. ábra: A hörgők és a tüdő rosszindulatú daganatok (BNO-X.: C34) miatti halálozás 0–64 éves férfiak körében 1986–2000 között. Eredeti SHH-kategóriák



8. ábra: A hörgők és a tüdő rosszindulatú daganata (BNO-X.: C34) miatti halálozás 0–64 éves nők körében 1986–2000 között. Eredeti SHH-kategóriák



7. ábra: A hörgők és a tüdő rosszindulatú daganata (BNO-X.: C34) miatti halálozás 0–64 éves nők körében 1986–2000 között. Scan klaszterek, szignifikancia 0,01

azonosítottunk (7. ábra). A kedvezőtlen régiókban – ami az ország területének 1,9%-a – él a vizsgált női réteglakosság 23,1%-a, a halálozási többlet 52%. A trend szignifikánsan emelkedő ($p \leq 0,001$), meredeksége 0,006 ISHA/év.

A nők hörgő- és tüdődaganatos halálzásának területi eloszlását vizsgálva megállapíthatjuk, hogy Jász-Nagykun-Szolnok megye szinte valamennyi községében magasabb a halandóság, mint az országban. A kialakult kedvezőtlen régióhoz tartozik Heves és Hajdú-Bihar megye is. Halálozási többletet figyelhetünk meg Csongrád, Baranya és Somogy megyében is. Kiemelendő, hogy Budapest és Miskolc női lakosságának tüdődaganatos halálzása szignifikánsan magasabb az országosnál (8. ábra).

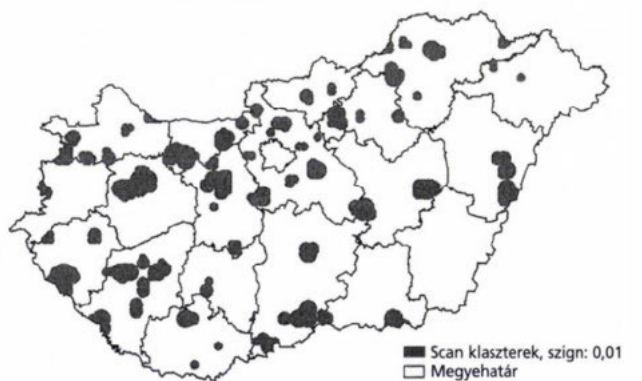
A pajzsmirigy rosszindulatú daganata (BNO-X.: C73) miatti halálozás

A pajzsmirigydaganatok miatti halálozást Magyarországon területeire vonatkozóan 1986–1992, valamint 1993–2000 időszakra bontva vizsgáltuk: a 0–14 éves gyermekek körében mindkét időszakban csupán 1–1 településen (Sárbogárdon, illetve Budapesten) fordult elő 1–1 haláleset, így ezt a korcsoportot a tovább-

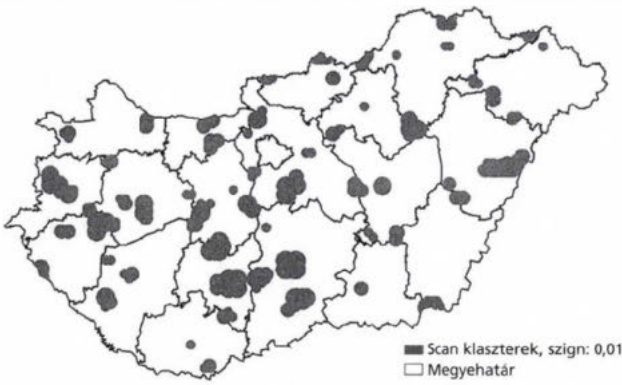
biakban nem vizsgáltuk. A 15–64 évesek körében a két időszak alatt kialakult szignifikáns többlethalálozási mutatók klaszterek elhelyezkedésében nincs lényeges különbség, bár úgy tűnik, hogy a második időszak alatt több kisebb klaszter alakult ki, az ország területén egyenletesebb eloszlásban (9. és 10. ábra). A megfigyelt halálesetek száma is csökkent: az első időszakban megfigyelt 333 eset lecsökkent 308-ra.



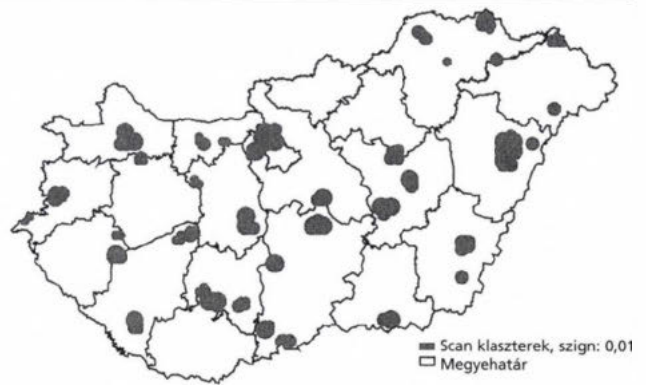
9. ábra: A pajzsmirigy rosszindulatú daganata (BNO-X.: C73) miatti halálozás 15–64 évesek körében 1986–1992 között. Scan klaszterek, szignifikancia 0,01



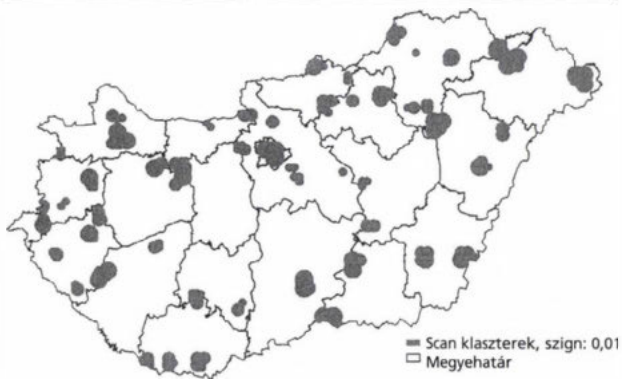
10. ábra: A pajzsmirigy rosszindulatú daganatok (BNO-X.: C73) miatti halálozás 15–64 évesek körében 1993–2000 között. Scan klaszterek, szignifikancia 0,01



11. ábra: Leukaemia (BNO-X.: C91–C95) miatti halálozás 0–14 évesek körében 1986–1993 között. Scan klaszterek, szignifikancia 0,01



14. ábra: Leukaemia (BNO-X.: C91–C95) miatti halálozás 15–64 évesek körében 1993–2000 között. Scan klaszterek, szignifikancia 0,01



12. ábra: Leukaemia (BNO-X.: C91–C95) miatti halálozás 0–14 évesek körében 1993–2000 között. Scan klaszterek, szignifikancia 0,01

Leukaemia miatti halálozás (BNO-X.: C90–95)

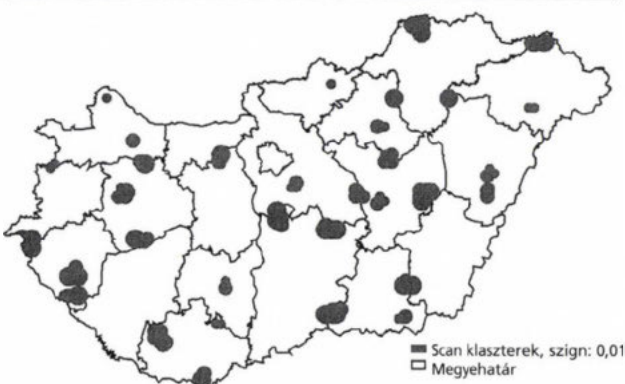
Hazánkban a 0–14 éves gyermekek körében minden megyében előfordult szignifikáns halálozási többletet mutató klaszter (11. és 12. ábra). Két szakaszra bontva a vizsgált időtartamot, a 0–14 éves gyermekek körében 1986–1992-ben 268, illetve 1993–2000 időszakban 215 eset fordult elő. Megyei szinten vizsgálva az első időszakban szignifikáns többlethalálozás Békés megyében fordult elő: 21 tényleges eset, az SHH 1,994 ($p = 0,01$). A második időszakban Hajdú-Bihar megyében volt a halálozás magasabb, mint az országos átlag (22 eset, SHH 1,686 $p = 0,013$).

Hasonlóan egyenletes a 15–64 éves férfiak és nők leukaemia miatti halálózása (13. és 14. ábra). A két időszakban gyakorlatilag azonos tényleges halálozási szám fordult elő országos szinten: az első időszakban 2461 halálozeset fordult elő, míg a második időszakban 2596 eset. Szignifikáns halálozási többletet az első időszakban Borsod-Abaúj-Zemplén megyében figyelhettünk meg (210 halálozeset, SHH 1,148, $p = 0,02$), míg a második időszakban Budapesten fordult elő 529 eset, SHH = 1,134, $p = 0,004$).

ten vizsgálva az első időszakban szignifikáns többlethalálozás Békés megyében fordult elő: 21 tényleges eset, az SHH 1,994 ($p = 0,01$). A második időszakban Hajdú-Bihar megyében volt a halálozás magasabb, mint az országos átlag (22 eset, SHH 1,686 $p = 0,013$).

Megbeszélés

A vezető halálokok, és ezen belül a daganatos betegségek miatti halálozás területi különbségeinek elemzése igen fontos népegészségügyi feladat hazánkban, ahol több betegség miatti halálozás is a legrosszabbnak tekinthető az európai országok viszonylatában (21, 25). Az elemzéshez megfelelő lehetőséget kínál a térinformatikai statisztikai módszer, amellyel vizsgálható a kistérségek halandóságának eloszlása. A geográfiai információs rendszer (GIS) alkalmazásának számos korlátja van, mint például az, hogy össze kell vonni a halálozási adatokat térben és időben – ami árán stabilizálhatjuk adatainkat, de veszíthetünk is információt. További korlátot jelent a halálokok megállapításának pontossága, „divatos”, valamilyen okból preferált diagnózisok használata, a standardizálás módszere, a térképen megjelenített kategóriák kiválasztása és az „ökológiai hiba” problémája (15). A GIS azonban nagyon fontos segítséget jelent az epidemiológusok számára nagy mennyiségű adat megjelenítésében. Megkönnyíti a veszélyeztetett területek, lakosságcsoportok azonosítását, az okok, elsősorban a környezetszennyezés, szociális-gazdasági viszonyok, egészségügyi ellátás szerepének vizsgálá-



13. ábra: Leukaemia (BNO-X.: C91–C95) miatti halálozás 15–64 évesek körében 1986–1992 között. Scan klaszterek, szignifikancia 0,01

tát, illetve alapul szolgálhat az intervenció stratégia kialakításához (6, 28, 36, 42–45). A térképes megjelenítés egyszerűsíti egy-egy jelenség bemutatását, ugyanakkor gondot kell fordítani a jelenségek helyes értelmezésére, aláhúзва, hogy a módszer leíró epidemiológiai jellegű, ezért ok-okozati kapcsolatok feltárására nem alkalmas.

Jelen közleményünkben ismertettük az összes rosszindulatú daganatos betegség, és a leggyakoribb daganatos betegség, azaz a hörgő és tüdő rosszindulatú daganata miatti halálozás területi megoszlását. Az összes rosszindulatú betegség miatti halálozást – a korábbi részletes elemzéseket bemutató kiadvány adatai szerint (12, 13) – a 30–64 éves férfiak halandósága határozza meg, a kedvezőtlen régiók kialakításában e korcsoport halandósága a döntő, elsősorban az észak-keleti országrészben élő férfiak többszörös halandósága a meghatározó.

A hörgő és tüdő rosszindulatú daganatos betegség miatti halandóság korcsoportos és nemi bontásban történt elemzését is ismertettük korábbi kiadványunkban (12). A részletes elemzés rávilágított arra, hogy e betegség miatti halálozásban is a fiatalabb férfiak halandósága a döntő. Csupán Budapesten nem észleltük a fiatal férfiak hörgő- és tüdőrák miatti halálzásának többletét. Kiemelendő, hogy a Heves, Jász-Nagykun-Szolnok és Csongrád megye nagy részére, valamint Borsod-Abaúj-Zemplén, Hajdú-Bihar és Csongrád megye kisebb részére kiterjedő legnagyobb régióban emelkedik ugyan a halálozás trendje, de az emelkedés nem szignifikáns.

A nők tüdődaganatok miatti halálozása is az ország keleti felében mutat halmozódást, Szolnok megye szinte valamennyi községében magasabb a halandóság, mint az országban. A kialakult kedvezőtlen régióba beletartozik Heves és Hajdú-Bihar megye is. Halálozási többletet figyelhetünk meg Csongrád, Baranya és Somogy megyében is. Kiemelendő, hogy Budapest és Miskolc női lakosságának tüdődaganatos halálozása szignifikánsan magasabb az országosnál.

Szükségesnek tartjuk kiemelni, hogy az osszdaganatos halálozás, valamint a hörgő és tüdő rosszindulatú daganatos betegsége miatti halálozás is egyenletesen növekedett 1970 óta, ahogyan ezt az országos adatok is bemutatták. A régiós elemzéseket 1986-tól tudtuk elvégezni. Ezeknek az analíziseknek az eredményei is alátámasztják azt, hogy a kedvezőtlen régiókban egyenletes növekedés figyelhető meg.

2001-ben emlékeztünk meg a csernobili atombaleset 15. évfordulójáról, ezért tartottuk szükségesnek a radioaktív sugárzással összefüggésbe hozható pajzsmirigydaganatok, illetve a leukaemia miatti halálozás területi halmozódásának bemutatását.

A nemzetközi irodalomban igen sok közlemény foglalkozik a baleset következményeivel. Mivel a környezetbe radioaktív ^{131}I és ^{137}Cs izotóp került, ezért elsősorban a pajzsmirigy rosszindulatú daganatos megbetegedések valamint a leukaemiák incidenciáját, illetve a mortalitást vizsgálták. Az atombaleset színhelye környezetében, 1990 óta lényegesen emelkedett a gyermekkori pajzsmirigy daganatok gyakorisága, a területi halmozódás követte a ^{131}I izo-

tóp eloszlását. (9). Hasonló eredményekről számolt be *van Hoff* (40). *Rytomaa* közleményében kiemelte, hogy az atombaleset fokozta a daganatos, főként a pajzsmirigy-daganatos megbetegedések gyakoriságát Belorussziában, Ukrajnában és Oroszország Bryansk régiójában (37). Más országokban nem növekedett a daganatos halálozás sem a gyermekek, sem a felnőttek körében, bár az első idézett szerző megjegyzi, hogy a legtöbb daganat esetében a hosszabb latenciáidő miatt még nem tapasztalható az incidenciájának növekedése (2, 5, 27, 33, 38, 39). *Rahu és munkatársai* sem tudták kimutatni a daganatos halandóság növekedését észtországi illetékességű munkások körében, akik a baleset utáni kárelhárításban dolgoztak (35). Magyarországon a baleset következtében kialakult radioaktív sugárzást okozó baleset utáni napok változó irányú légáramlása eltérő megoszlásban terítették szét az ország felett. Kissé nagyobb szennyezés érte az ország észak-nyugati és főváros környéki településeit, a külső effektív dózis nagy területre átlagolva 0,2 mSv, míg a Tiszántúlon ennek ötöde-tizede volt mérhető (4). A hazánkat ért radioaktív szennyezés nem növelte a pajzsmirigydaganatok miatti halálozást sem összességében, sem területi halmozódást nem tudunk kimutatni.

A radioaktív sugárzás szignifikánsan növelte a gyermekkori akut leukaemiás megbetegedések számát Kievdében és környékén (16). Kismértékben emelkedett a gyermekkori akut leukaemia, lymphoma és szolid tumorok száma Törökország északi részén (17). Egy Belorussziában elvégzett kohorszvizsgálat negatív eredménnyel zárult a gyermekkori leukaemiagyakoriság növekedését illetően (14). Ezzel szemben oroszországi kárelhárító munkások körében a leukaemiás megbetegedések emelkedett kockázatát mutatták ki (19, 23).

Jelentős radioaktív szennyezés érte a baleset után Görögország egyes részeit, ennek ellenére nem tudták kimutatni a gyermekkori leukaemiás megbetegedések gyakoriságának növekedését (34). Nem tudtak pozitív összefüggést kimutatni Svédországban sem (18).

A magyarországi leukaemiás halálozás is hasonlóan alakult mind összességében, mind területi eloszlásában, mint a pajzsmirigy-daganatos halálozás.

Mindezek alapján megállapíthatjuk, hogy bár a közleményben ismertett osszdaganatos halálozás, a tüdődaganatok miatti korai halálozás, korábbi közleményeinkben részletesen elemzett emésztőszervi daganatok miatti halálozás – a gyomor rosszindulatú daganata miatti halálozás kivételével – az emlő-, méhnyak-, prostatadaganatok miatti halálozás (12) a vizsgált 1986–1997 közötti időszakban emelkedő tendenciát mutat, ezen növekedésben a csernobili atombaleset hatását nem lehetett kimutatni, egyéb kockázati tényezők játszanak szerepet.

IRODALOM: 1. *Alexander, F. E., Cartwright, R. A., McKinney, P. A.:* Leukaemia incidence, social class and estuaries: an ecological analysis. *J. Public Health Med.*, 1990, 12, 109–117. – 2. *Alexander, F. E., Greaves, M. F.:* Ionising radiation and leukaemia potential risks: review based on the workshop held during the 10th Symposium on Molecular Biology of Hematopoiesis and Treatment of

Leukemias and Lymphomas at Hamburg, Germany, 1997, *Leukemia*, 1998, 12, 1319-1323. – 3. Alexander, F. E.: Clusters and clustering of childhood cancer: a review. *Eur. J. Epidemiol.*, 1999, 15, 847-852. – 4. Aszódi A., Csige A., Zombori P. és mtsai: 15 éve történt a Csernobili Atomerőmű balesete Magyar Tudományos Akadémia Környezet és Egészség Bizottsága, Sugárvédelmi, Környezetfizikai és Reaktorfizikai Bizottsága és Radiokémiai Bizottsága által rendezett tudományos konferencia kiadványa 2001. – 5. Auvinen, A., Hakama, M., Arvela, H. és mtsai: Fallout from Chernobyl and incidence of childhood leukaemia in Finland, 1976-92. *BMJ*, 1994, 309, 151-154. – 6. Aylin, P., Maheswaran, R., Wakefield, J. és mtsai: A national facility for small area disease mapping and rapid initial assessment of apparent disease clusters around a point source: UK Small Area Health Statistics Unit. *J. Public Health Med.*, 1999, 3, 289-298. – 7. Badrinath, P., Day, N. E., Stockton, D.: Geographical clustering of acute adult leukaemia in East Anglian region of the United Kingdom: a registry-based analysis. *J. Epidemiol. Com. Health*, 1999, 53, 317-318. – 8. Bithell, F. J., Stone, R. A.: On statistical methods for analysing the geographical distribution of cancer cases near nuclear installations. *J. Epidemiol. Com. Health*, 1989, 43, 79-85. – 9. Bleuer, J. P., Averkin, Y. I., Okeanov, A. E. és mtsai: The epidemiological situation of thyroid cancer in Belarus. *Stem Cells*, 1997, 15 (Suppl 2), 251-254. – 10. Cislághy, C., Biggeri, A., Braga, M. és mtsai: Exploratory tools for disease mapping in geographical epidemiology. *Statistics in Medicine*, 1995, 14, 2363-2381. – 11. Dockerty, J. D., Sharples, K. J., Borman B.: An assessment of spatial clustering of leukaemias and lymphomas among young people in New Zealand. *J. Epidemiol. Comm. Health*, 1999, 53, 154-158. – 12. Egyes fontosabb daganatos betegségek miatti halandóság területi eloszlása Magyarországon 1986–1997. Nemzeti Környezetegészségügyi Akcióprogram (NEKAP), Budapest, 2000, Szerk.: dr. Pintér Alán <http://www.joboki.hu/nekap> – 13. Fontosabb betegségek miatti halandóság területi eloszlása Magyarországon 1986–1997. *Nemzeti Környezetegészségügyi Akcióprogram (NEKAP)*, Budapest, 2000, Szerk.: dr. Pintér Alán <http://www.joboki.hu/nekap> – 14. Gapanovich, V.N., Iaroshovich, R. F., Shuvaeva, L. P. és mtsai: Childhood leukaemia in Belarus before and after the Chernobyl accident: continued follow-up. *Radiat Environ Biophys.*, 2001, 40, 259-267. – 15. Gesler, W.: The uses of spatial analysis in medical geography – a review. *Soc. Sci. Med.*, 1986, 23, 963-973. – 16. Gluzman, D. F., Abramenko, I. V., Skylarenko, L. M. és mtsai: Acute leukaemias in children from the city of Kiev and Kiev region after the Chernobyl NPP catastrophe. *Pediatr. Hematol. Oncol.*, 1999, 16, 355-360. – 17. Gunay, U., Meral, A., Sevindir, B.: Pediatric malignancies in Bursa, Turkey. *J. Environ. Pathol. Toxicol. Oncol.*, 1996, 15, 263-265. – 18. Hjalmars, U., Kulldorff, M., Gustafsson, G.: Risk of acute childhood leukaemia in Sweden after the Chernobyl reactor accident. *Swedish Child Leukaemia Group. BMJ*, 1994, 309, 154-157. – 19. Ivanov, V. K., Tsyb, A. F., Gorsky, A. I. és mtsai: Leukaemia and thyroid cancer in emergency workers of the Chernobyl accident: estimation of radiation risks (1986-1995). *Radiat Environ Biophys.*, 1997, 36, 9-16. – 20. Ivanov, E. P., Tolochko, G. V., Shuvaeva L.P., és mtsai: Infant leukemia in Belarus after the Chernobyl accident. *Radiat Environ Biophys.*, 1998, 37, 53-55. – 21. Józán P: A halálozási viszonyok főbb jellemzői Magyarországon és azok nemzetközi vonatkozásai az 1980-as években. A Népegészségügyi időszéri kérdései I. *Literatura Medica*, Budapest, 1991, 8-21. old. – 22. Juvancz, I., Paksy, A.: Orvosi biometria. *Medicina*

Könyvkiadó, Budapest, 1982, 93-107. old. – 23. Konogorov, A. P., Ivanov, V. K., Chekin, S.Y. és mtsai: A case-control analysis of leukemia in accident emergency workers of Chernobyl. *J. Environ. Pathol. Toxicol. Oncol.*, 2000, 19, 143-151. – 24. Kramer, M. S.: *Clinical Epidemiology and Biostatistics*, Spinger-Verlag Berlin, Heidelberg, New York, London, Paris, Tokyo, 1988, 34. old. – 25. La Vecchia, C., Levi, F., Lucchini, F. és mtsai: Trends in mortality from major diseases in Europe, 1980-1993. *Eur. J. Epidemiol.*, 1998, 14, 1-8. – 26. Magyar Statisztikai Évkönyv 2000. – 27. Michaelis, J.: Recent epidemiological studies on ionizing radiation and childhood cancer in Germany. *Int. J. Radiat. Biol.*, 1998, 73, 377-381. – 28. Moore, D. A., Carpenter, T. E.: *Spatial Analytical Methods and Geographic Information Systems: Use in Health Research and Epidemiology* *Epidemiol. Rev.*, 1999, 21, 2, 143-161. – 29. Nádor, G., Páldy, A., Vincze, I., és mtsai: A mortalitás térbeli eloszlásának statisztikai elemzése. A leíró epidemiológiai módszer korlátai. *Egészségtudomány 2000*, 44, 4292-4312. – 30. Nagarwalla, N.: A scan statistic with a variable window. *Stat. Med.*, 1996, 15, 845-850. – 31. Nemzeti Környezet-egészségügyi Akcióprogram, Budapest, 1996. – 32. Openshaw, S., Charlton, M., Craft, A. W. és mtsai: Investigation of leukaemia clusters by the use of a geographical analysis machine. *Lancet*, 1988, 1, 272-273. – 33. Parkin, D. M., Clayton, D., Black, R. J. és mtsai: Childhood leukaemia in Europe after Chernobyl: 5 year follow-up. *Br. J. Cancer.*, 1996, 73, 1006-1012. – 34. Petridou, E., Proukakakis, C., Tong, D. és mtsai: Trends and geographical distribution of childhood leukemia in Greece in relation to the Chernobyl accident. *Scand. J. Soc. Med.*, 1994, 22, 127-131. – 35. Rahu, M., Tekkel, M., Veidebaum, T. és mtsai: The Estonian study of Chernobyl cleanup workers: II. Incidence of cancer and mortality. *Radiat. Res.*, 1997, 147, 653-657. – 36. Rosenberg, M., Sokal R. R., Oden N. és mtsai: Spatial autocorrelation of cancer in Western Europe. *Eur. J. Epidemiol.*, 1999, 15, 15-22. – 37. Rytomaa, T.: Ten years after Chernobyl. *Ann. Med.*, 1996, 28, 83-87. – 38. Sali, D., Cardis, E., Sztanyik, L. és mtsai: Cancer consequences of the Chernobyl accident in Europe outside the former USSR: a review. *Int. J. Cancer.*, 1996, 67, 343-352. – 39. Tondel, M., Carlsson, G., Hardell, L., és mtsai: Incidence of neoplasms in ages 0-19 y in parts of Sweden with high ¹³⁷Cs fallout after the Chernobyl accident. *Health Phys.*, 1996, 71, 947-950. – 40. van Hoff, J., Averkin, Y. I., Hilchenko, E. I. és mtsai: Epidemiology of childhood cancer in Belarus: review of data 1978-1994, and discussion of the new Belarusian Childhood Cancer Registry. *Stem Cells*, 1997, 15 (Suppl 2), 231-241. – 41. Vargáné Hajdú P., Boján F.: Demográfiai és epidemiológiai módszerek a népegészségügyben. *Literatura Medica Kiadó*, Budapest, 1996, 71-72. old. – 42. Vincze, I., Nádor, G., Elek, E.: A környezetegészségügyi térinformatikai rendszer I. A térinformatika szerepe az epidemiológia eszközei között. *Egészségtudomány*, 1998, 42, 335-344. – 43. Vincze, I., Nádor, G.: Halálozási adatok elemzése leíró epidemiológiai rendszerben. *Egészségtudomány*, 1999, 43, 265-274. – 44. Vincze, I., Elek, E., Nádor, G.: Tools for risk assessment: statistical and spatial methods in: *Environmental Health for all* ed.: D.J. Briggs et al. Kluwer Academic Publishers, Printed in the Netherlands, 1999, 97-111. – 45. Zsámbokiné B. M., Nádor G., Páldy A. és mtsai: Fontosabb betegségek miatti halandóság területi halmozódása Magyarországon 1986–1997 között. *Népegészségügy*, 2000, 81, 4-15.

(Páldy Anna dr., Budapest, Pf. 26. 1450)

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.

A MEDICINA KÖNYVKIADÓ ajánlata



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 mentálhigiéne területén dolgozó szakember is.

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

Malignus vasovagalis syncope

Halmi László dr.¹, Avramov Katalin dr.³ és Rudas László dr.²

Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Orvos- és Gyógyszerésztudományi Centrum, Általános Orvostudományi Kar, II. sz. Belgyógyászati Klinika és Kardiológiai Központ (igazgató: Forster Tamás dr.)¹

Belgyógyászati Intenzív Osztály (vezető: Rudas László dr.)²
Neurológiai Klinika (igazgató: Vécsey László dr.)³

Az epilepsia diagnózisa gyakran lehet problematikus, mivel számos kórállapot járhat epileptiform görcsökkel. Sok betegnél állhat globális cerebrális hypoxiával járó cardiovascularis syncope a háttérben, akiknél az eszméletvesztés során görcstevékenység is jelentkezik (konvulzív syncope), ezek elkülönítése az epilepsia betegségtől klinikailag gyakran nehéz. Ugyanakkor a differenciáldiagnosztika a kezelés szempontjából kulcsfontosságú, mivel a tartósan szedett antikonvulzív szerek költségesek és mellékhatásaik néha súlyosak lehetnek. A szerzők egy betegük esetét mutatják be tanulmányukban, aki terápiarezisztens epilepsia betegség miatt állt évekig gondozás alatt, görcsös roszullétei gyakran recidiváltak. Utóbb az ismétlődő roszullétek háttérében 24 másodperces asystoliával járó ún. malignus vasovagalis reakciót sikerült igazolni. Az akut orthostasisra adott keringési válaszreakciók egyszerűen elvégezhető, noninvazív vizsgálatát jelenti az ún. döntött asztal (head-up tilt table) vizsgálat, amellyel a visszatérő és ismeretlen etiológiájú görcsös eszméletvesztések háttérében esetlegesen álló cardiovascularis reflexeltérések azonosíthatóak, így az ismertett esetben is sikerült reprodukálni a spontán roszullétekkel megegyező tünetcsoportot. Mindez a kezelésre refrakter epilepsia diagnózisának átértékeléséhez vezetett, konvulzív syncope és malignus vasovagalis reakció valószínűsíthető. Ez a ritka cardioinhibitoros reflexforma biztonságosan kezelhető kétüregi pacemakerimplantációval, ezáltal abortálhatók a konvulziók, a bemutatott beteg számára is ezt a megoldást javasolták. Megállapítható, hogy az orthostaticus provokációs teszteknek fontos szerepe lehet a konvulzív syncopék diagnosztikájában. A feltételezeten epilepsziában szenvedő betegek eszméletvesztéseinek háttérében cardialis eredetre is gondolni kell, amennyiben az auratünetek atípusosak, az EEG nem diagnosztikus, valamint antikonvulzív kezelésre nem reagálnak a roszullétek.

Kulcsszavak: malignus vasovagalis reakció, konvulzív syncope, epilepsia

The malignant vasovagal syncope. The diagnosis of epilepsy is complicated by various conditions that can mimic an epileptic seizure. Many patients with abnormal seizure activity during loss of consciousness may have cardiovascular syncope with global cerebral hypoxia (convulsive syncope), which may be difficult to differentiate from epilepsy on clinical grounds. The differentiation is, however, important because they need quite different treatment modalities. In addition, long-term anticonvulsant therapy is expensive and can cause serious morbidity. The authors present a case of a patient thought to have treatment-resistant epilepsy for years with recurrent seizure-attacks, who were subsequently found to have a malignant vasovagal reaction of 24s-asystole as a cause for the so called convulsive syncope. A simple, non-invasive evaluation of circulatory responses to acute orthostasis, the head-up tilt table test, can identify cardiovascular reflex abnormalities in patients with recurrent idiopathic seizure-like episodes. The authors could also reproduce the symptoms of the spontaneous attacks in their patient by this way, to confirm an alternative diagnosis of malignant vasovagal reaction and convulsive syncope in this patient with „refractory epilepsy”. This rare cardioinhibition can be safely treated by dual-chamber pacemaker implantation, alleviating for the convulsive attacks, this therapeutic option was advised to this patient as well. Orthostatic stress tests should be considered early in the diagnostic workup of patients with convulsive blackouts. Cardiac causes of loss of consciousness should be considered in patients with presumed epilepsy, atypical premonitory symptoms, non-diagnostic electroencephalograms and failure to respond to anticonvulsant therapy.

Key words: malignant vasovagal reaction, convulsive syncope, epilepsy

A syncope spontán szűnő, rövid ideig tartó eszméletvesztés, melyet a posturalis tónus átmeneti elveszté-

Rövidítések: HUT-teszt = head-up tilt table vizsgálat; VASIS = Vasovagal Syncope International Study; VPS-1, 2 = North American Vasovagal Pacemaker Study 1, 2; SYDIT = Syncope: Diagnosis and Treatment Study

se kísér (18). Az ún. „vasovagal” syncope a leggyakoribb eszméletvesztés forma, közel 40%-ban ez szerepel a syncopék háttérében (25,14). A rekurrens syncope természetes lefolyásáról az ismereteink hiányosak, ugyanakkor ismeretes, hogy a dokumentáltan nem cardiovascularis eredetű és az elektrofiziológiai vizsgálat során eltérést nem mutató esetek

1. táblázat: A syncopék módosított VASIS-klassifikációja

	Hemodynamikai jellemzők
1. Kevert típus	Bradycardia + hypotensio. A vérnyomásesés megelőzi a bradycardizálódást. A pulzusszám $\geq 10\%$ -kal csökken, de nem esik 10 másodpercet meghaladó időre 40/min alá
2A Cardioinhibitoros forma	Bradycardia + hypotensio. A vérnyomásesés megelőzi a bradycardizálódást. A pulzusszám 10 secundumot meghaladó időre 40/min alá csökken, de 3 s \geq sinus pausa nem jelentkezik
2B Cardioinhibitoros forma	Bradycardia + hypotensio. A vérnyomásesés egybeesik vagy megelőzi a gyors bradycardizálódást. A pulzusszám 10 secundumot meghaladó időre 40/min alá csökken, vagy 3 s \geq asystolia jelentkezik
3. Tisztán vasodepressoros forma chronotrop incompetencia	A vérnyomásesés dominál. A pulzusszám-csökkenés nem éri el a kiindulási érték 10%-át A tilting során a frekvencia nem emelkedik (a nyugalmi pulzusszám 10%-ánál kevesebb az emelkedés)
excesszív tachycardia	A tilting kezdetétől folyamatosan magas a pulzusszám (≥ 130 /perc)

mortalitása alacsony (2, 17). Kapoor vizsgálatai szerint (17) a mortalitás 5%, a sérülések gyakorisága 7% volt a 30 hónapos utánkövetés során az összes eszméletvesztés miatt vizsgált egyénben, míg a nem cardiovascularis eredetű eszméletvesztések esetében 1% alatt volt a mortalitás. A vasovagalis syncope prognózisa jó, ugyanakkor az asystoliával, vagy magas fokú AV-blokkal járó kórfarmák, az ún. malignus vasovagalis syncopék lefolyásáról keveset tudunk (28). A neurocardiogen reflex syncopék számos formában jelentkezhetnek, ugyanakkor az efferens reflexpálya aktivitása azonos: a sympathicus stimuláció gátlása és a vagustónus növekedése. Az orthostaticus stressz tesztek közül a head-up tilt asztal vizsgálattal (HUT) jól modellezhetjük a reflexsyncopékat (14), egyúttal azonosíthatjuk az egyes hemodynamikai formákat, melyek leírását az ún. módosított VASIS-klassifikáció (5) adja meg (1. táblázat).

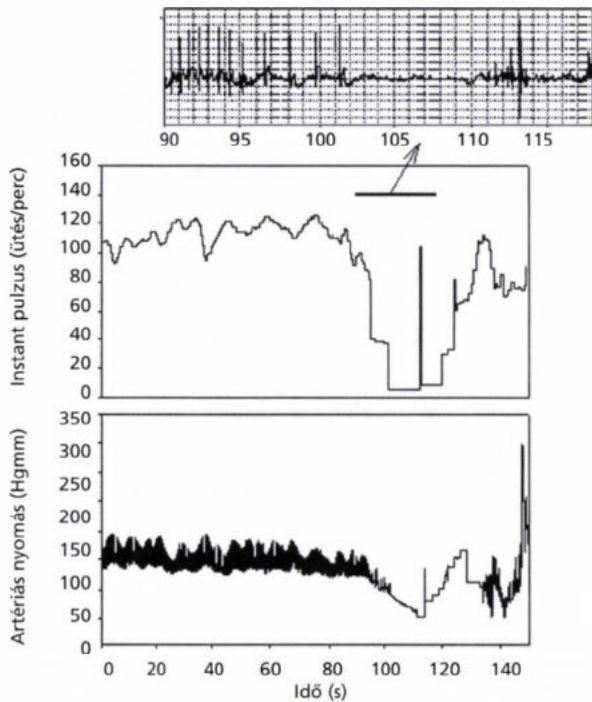
A reflexsyncopék során néhány esetben tónusos-clonusos végtagmozgások is kísérik az eszméletvesztést, ez az ún. konvulzív syncope, emiatt tévesen epilepsia betegség diagnózisa merülhet fel. Epileptiform görcsökkel járhat számos állapot (psychogen görcsök, lázas állapot gyermekekben, alkoholelvonási tünetek stb.), azonban leggyakrabban a konvulzív syncope elkülönítése jelenthet problémát (13). A megkezdett antikonvulzív terápia így ineffektív és veszélyes lehet, ugyanakkor a megfelelő kezelés tovább késlekedik. Bár sokszor az alapos anamnézis (a lezajlás klinikai jellemzői, auratünetek, az öntudat visszatérését követő orientáció, életkor stb.) is elegendő lehet a diagnózishoz, gyakran az észlelt tünetek nem specifikusak, vagy nem áll rendelkezésre szemtanú leírása a rosszulétról. Az EEG segíthet, de sokszor járhat álpozitív és -negatív eredménnyel egyaránt, a vizsgálat szenzitivitása alacsony. Az elmúlt években a döntött asztal (HUT) vizsgálatok hasznosnak bizonyultak a reflexsyncopék provokálására (13–14), valamint a konvulzív rosszulétek reprodukálására szelektált, antiepileptikumokra nem reagáló, korábban ismeretlen eredetű syncopék esetén is (13).

Jelen tanulmányunkban egy olyan beteg esetét mutatjuk be, akit évekig kezeltek eredménytelenül antikonvulzív szerrel feltételezett epilepsia betegsége miatt, majd később sikerült osztályunkon diagnosztizálni egy ritka reflexsyncopé mechanizmust a rosszulétek hátterében.

Esetismertetés

A 22 éves férfi kisgyermekkorában gyakran voltak lázgörcsei (a születési anamnézis negatív), egy alkalommal comotio cerebri miatt observáltak. Nyolcéves korában volt először szédülésérzést és hányingert követően néhány perces eszméletvesztése. Rosszulétei szinte hetente ismétlődtek, típusos auratünetek nem előzték meg ezeket, de melegséget és szédülést gyakran érzett előtte, tudata gyorsan feltisztult a rohamokat követően, ilyenkor gyakran hányt is. Incontinentia nem jelentkezett, nyelvét nem harapta meg. Gyermekpsychiátriai osztályon vizsgálták (az elvégzett rutin EEG-, EKG-, laboratóriumi vizsgálatok és echokardiográfia eltérést nem mutattak), majd Tegretol terápia indult epilepsia betegség gyanúja miatt. Ennek ellenére havonta 1–2 alkalommal, sokszor egymáshoz kapcsolódóan, naponta több rövid görcsroham formájában ismétlődtek eszméletvesztéses rosszulétei. Ezért 7 éve abbahagyta a carbamazepin szedését, azóta is változó gyakorisággal – főleg a nyári hónapokban – jelentkeznek összeesései, több alkalommal végtagjain zúzódások, állán repesztett seb és orrcsonttörés is kialakultak, emiatt traumatológiai ellátást is kapott. A heteroanamnézis szerint rosszulétekor elsápad, majd összeesik, felső végtagjai megfeszülnek, ez után 10–20 másodpercig clonusos görcsök jelentkeznek egész testében, ezek leállása után spontán tér magához 2–3 perc múlva leizzadva, tudata orientált. 5 éve observálták áramütés miatt, hyperaciditása volt átmenetileg, egyéb lényeges betegségei nem voltak, jelenleg semmilyen gyógyszert nem szed, alkalmasszerűen antacidumokat használ.

2000-ben és 2002-ben feküdt a Neurológiai Klinikán kivizsgáláson, az ismételt elvégzett rutin és alvásmegvonásos EEG negatívak voltak (40–50 μ v-os rendezett háttértevékenység, a hátsó régiók felett időszakosan singuláris, meredek alfa-hullámok előemelkedése oldalkülönbség nélkül, szemnyitásra alfa-blokk, hiperventilációra a háttértevékenységben nincs változás). Neurológiai statusában, koponya CT- és MRI-vizsgálata során eltérést nem észleltek, rosszuléteit vagotoniával és hyperaciditásával magyarázták, további kardiológiai vizsgálatokat javasoltak. Belgyógyászati statusa, EKG-ja, mellkas-röntgenfelvétele, a hasi áttekintő és pajzsmirigy ultrahangvizsgálata negatívak voltak, lényeges vérkémiái eltérése nem volt, carotis-Doppler-vizsgálat kórosat nem mutatott, mellkasi fájdalmai, arrhythmiaérzései, dekompenzációs tünetei nem jelentkeztek, fizikai terhelhetősége normális volt. Az ambuláns elvégzett echokardiográfia jó balkamra-funkciót írt le normális tágasságú szívüregekkel, regurgitatio nélküli, enyhe mitralis prolapsussal (de a mitralis billen-



1. ábra: Pulzusszám- és vérnyomás-regisztrátum a syncope során

tyű nem volt vastagabb). Osztályunknak a halmozódó konvulzív roszullétei miatt referálták, esetleges nem organikus kardiológiai eredet szerepének tisztázására. Emiatt az ún. head-up tilt asztal (HUT) vizsgálatot végeztük el a korábban már részletesen ismertetett, ún. Westminster-protokoll szerint (14). Röviden összefoglalva: hatórás éhezést követően, gyógyszermentesen végeztük a vizsgálatot egy csendes, klimatizált, a Radiológiai Klinika által rendelkezésünkre bocsátott vizsgálóhelyiségben. 15 perc vízszintes, nyugodt fekvést követően 60°-os felfelé döntést alkalmaztunk, az elektromosan billenthető asztal végén lábtámaszt helyeztünk el. A teszt idején folyamatosan regisztráltuk mind az EKG-t (Eagle-2000 betegőrző monitor, Marquette Electronics), mind az artériás vérnyomást, melyet noninvaszív módon, a fotopletizmográfias elven működő Finapres 2300 (Ohmeda Inc.) típusú vérnyomásmonиторral ütésről-ütésre mértünk a jobb kéz középső ujján. Az analóg jeleket 500 Hz-en digitalizálva számítógépen on-line regisztráltuk a paramétereket (Windaq® program, Dataq Instruments® adatrögzítő rendszer), ezek analizését off-line végeztük el (WinCPRS® adatfeldolgozó és statisztikai program). A tiltínget követően szabályos azonnali vérnyomás- és frekvenciaválaszt észleltünk, majd a vérnyomás kifejezett fluktuációja jelentkezett a 20. másodperctől 118/perc szívfrekvencia mellett, ekkor enyhe szédülésérzészről számolt be betegünk. A 90. másodperc után gyors ütemű bradycardizálódás alakult ki, ez után a vérnyomás is esni kezdett, majd a 102. másodperctől kamrai pauza alakult ki (az EKG-n teljes pitvar-kamrai blokkot regisztráltunk) mérhetetlen tenzióval. A beteg eszméletét elvesztette a 100. másodperc körül, a posturalis tónus is megszűnt, ezért gyorsan vízszintes helyzetbe állítottuk vissza a vizsgálóasztalt. Ekkor a felső végtagokban extenziós tónusfokozódást észleltünk a szem felfelé fixálódásával, majd másodpercekig tartó myoclonusok jelentkeztek a végtagokban és az arc izmaiban. Az asystolia 24 másodpercig tartott, majd néhány junctionalis escape ütést köve-

tően sinusbradycardia, majd szabályos sinusrhythmus tért vissza a vizsgálat 130. másodperce körül. A vérnyomás rendeződése lassabb ütemű volt, a 150. secundum után, a kiindulási értéknél magasabb szintre emelkedett. A beteg tudata gyorsan feltisztult a vérnyomás rendeződésével párhuzamosan, desorientációra, tenebrositasra utaló jeleket nem tapasztaltunk. Teljesen rendeződött hemodinamikai állapotban fejeztük be a vizsgálatot, a beteg elmondása szerint spontán jelentkező roszullétei kapcsán ugyanilyen panaszokat észlelt. A betegnek a továbbiakban DDDR + rate-drop programozott (meghatározott frekvenciaesést is érzékelő) pacemakerkezelést javasoltunk.

Az 1. ábrán a roszullét során készített regisztrátumokat mutatjuk be: a szívfrekvenciát az ütésenként egy percre kalkulált értékekkel (instant pulzus), a vérnyomást a Finapres-regisztrátummal ábrázoltuk. A frekvenciagörbén a 113. secundum körül jelentkező 2, pulzushullámmal nem járó junctionalis ütés okozott egy „spike”-ot a kalkulált frekvenciában, ezt a szakaszt real-time módon is bemutatjuk az EKG-monitor regisztrátumán, az ábra felső részén. A vérnyomásgörbében látható „lépcsőzetes” formát az okozta, hogy az eltűnő pulzushullám miatt a vérnyomás-monitor folyamatosan „keresi” mérő mandzsettájának ismételt inflációjával az artériás pulzációkat.

Megbeszélés

Eszméletvesztéssel járó kifejezett bradycardiát, ill. asystoliát leírtak egészséges egyéneknél futószőnyeg-terhelést követően (9) és súlyemelés során (30). Ez a cardioinhibitoros altípus ritka, azonban egyes vizsgálok az összes tilt-tesztel vizsgált egyén 10%-ában tudtak ilyen mechanizmust kimutatni (20). A kamrai pauzát okozó ritmuszavar többféle lehet: sinus arrest, teljes AV-blokk, lassú pitvarfibrillációs paroxysmus. *Sra és mtsai* 70 kóros tilt-tesztet adó egyénnél 6 esetben (8,5%) asystoliás választ találtak (27). *Milstein* vetette fel először hirtelen szívhalált túlélőket tanulmányozva, hogy az ún. malignus vasovagalis syncopében létrejövő asystolia is állhat ezek hátterében (22). Ugyanakkor *Brignole* 12 ún. malignus vasovagalis syncopés beteg (asystole idő $7,5 \pm 5,9$ s) 17 hónapos utánkövetése során nem talált különbséget a recidívák és sérülések előfordulásában a nem asystolés csoporthoz képest (6), a lefolyás benignus volt. *Dhala és mtsai* 209 syncopés, tilt-tesztel pozitív eredményt adó beteget vizsgálva, 19 esetben (9%) észleltek 5000 ms-nál hosszabb asystoliát (asystole $15,1 \pm 10,5$ s a HUT során), a gyógyszeresen kezelt betegeket 2,1 évig követve szintén nem találtak különbséget a recidívák számában a nem asystoliásokhoz képest (8). A legnagyobb eddigi kohorsz (1) adatai szerint 1322, ismeretlen eredetű eszméletvesztés miatt HUT-teszten átesett betegből 330 (24,9%) esetben volt pozitív a vizsgálat, 58 esetben (4,3%) alakult ki $3000 \text{ ms} \leq$ asystolia (medián 10 s, 3–90 s). Az átlagosan 40,7 hónapos utánkövetés alatt 12 asystoliás egyénnél (20,6%) alakult ki recidíva, ami nem különbözött szignifikánsan a nem asystoliás csoport adataitól (28,8%). Fő meghatározója inkább a megelőző syncopegyakorlás volt, eszméletvesztéssel kapcsolatos halálo-

zás nem fordult elő. Ennek megfelelően a „malignus” vasovagalis syncope elnevezést nem tartják helytállónak, ennek ellenére az irodalomban még elterjedten használják az asystoliás syncopék megjelenésére.

Konvulzív jelenségek ritkán fordulnak elő a syncopék során, *Lin és mtsai* 0,03%-ban figyeltek meg görcstevékenységet egészséges véradókban vérvételt követően kialakult eszméletvesztés során, az összes syncope 11,9%-a járt konvulziókkal (19). A konvulzív syncope első leírója *Gastaut* volt 1957-ben, a szem compressiójával 218 betegnél váltott ki eszméletvesztést, ennek során 46 esetben észlelt az izomtónus átmeneti megszűnése után tónusos extensorspasmust, mydriasiszt, ugyanakkor „ritmikus clonusos fázis nem alakult ki” (10, 11).

A konvulzív syncope elkülönítése az epilepsiától a lezajlás alapján gyakran jelent nehézséget: a konvulzív syncope során az ictalis fázis rövid (< 15 s) és mindig tudatvesztést követően kezdődik, az elhúzó-dó ritmikus clonusos mozgások hiányoznak, gyorsan és postictalis tünetek nélkül rendeződnek a rosszulletek (esetleg nausea, sápadtság követi). Az EEG-n a nem konvulzív eszméletvesztésekhez hasonlóan ilyenkor generalizált és progresszív hullámlassulás látható bilaterális, szinkron delta-hullámmokkal (12), teljesen hiányoznak a centrális görcstevékenységekre jellemző ritmusos, „tüskeszerű” aktivitásgörbék (10, 11). Fontos differenciáldiagnosztikai jel a nyelv megharapásának hiánya is (3), ugyanakkor az elkülönítést tovább nehezítheti, hogy a parciális epilepsiákhoz gyakran társulhatnak autonóm idegrendszeri tünetek (nyálfolyás, hipertensio, tachycardia). A patomechanizmus lényege a hypotensio és bradycardia miatti agyi hypoperfusio (corticalis ischaemia), mely csökkenti a formatio reticularisban lévő excitatorikus motoneuronokra kifejtett gátló corticalis hatásokat, így az arra hajlamos egyéneknél konvulziók alakulhatnak ki, ugyanakkor a központi idegrendszer reagálása ischaemiára igen változatos lehet (19). Ismeretlen eredetű syncope miatt implantált loop-recorder regisztrátumaiban észleltek 17 másodpercet is elérő asystoliás periódusokat, melyeket semmilyen klinikai tünet nem kísért (4).

Egy amerikai felmérés adatai szerint a görcstevékenységgel járó visszatérő rosszulletek közel 3%-ban jelentkeznek a populációban (15). Ezek közül sok nem epilepsia eredetű, ugyanakkor a valódi ok ismeretének hiánya ineffektív és potenciálisan veszélyes kezeléshez vezethet (24), ezért fontos az etiológia tisztázása. Az epilepsia hibás diagnózisa súlyos pszichoszociális következményekkel járhat a betegre nézve (a munkalehetőségek beszűkülése, autózvezetési tilalom, gyógyszeres kezelés költségei stb.), valamint az egészségügyi hálózatot érintő kiadások is számottevőek. Egy retrospektív angliai tanulmány adatai szerint az epilepsia téves diagnózisa 26,1%-ban fordult elő görcstevékenység és tudatzavar miatt vizsgált betegeknél (26). Az alapos anamnézis (a lezajlás körülményei) és a klinikai kép ismerete sokszor segíthet a konvulzív syncope és epilepsia elkülönítésében (16), azonban sok esetben szükség lehet

tartós EEG-, EKG-monitorozásra és videofelvétel készítésére is, bár mindez időigényes és költséges, számos helyen nehezen hozzáférhető vizsgálatot jelent.

A kezelés lehetőségei

A malignus vasovagalis syncope kezelése a legutóbbi időig ellentmondásos volt a kontrollált vizsgálatok hiánya miatt. *Pentousis és mtsai* malignus vasovagalis reakcióval rendelkező betegekben a gyógyszeres kezelést (disopyramid, metoprolol) effektívnek találták, és a jó prognózis miatt ezt javasolták kezdeti terápiának (23). Az elmúlt időszakban azonban egyre inkább előtérbe került a nem gyógyszeres kezelés, a pacemakerterápia. Az első North American Vasovagal Pacemaker Study (VPS-1) volt az első randomizált vizsgálat, amely a pacemakerkezelés hatékonyságát mutatta ki reflexsyncopében. A beteget pacemakerimplantációra vagy gyógyszeres kezelésre randomizálták, amennyiben legalább hat eszméletvesztés fordult elő életükben, pozitív tilt-tesztjük során relatív bradycardia fordult elő (7). A vizsgálatot 54 beteg interimanalízise után leállították, mivel a pacemakerkezelés egyértelműen csökkentette a syncoperecidívát (85,4%-os rizikócsökkenés, 22% vs. 70%-os syncopelőfordulás a pacemakeres, ill. pacemaker nélküli csoportban). A Vasovagal Syncope International Study (VASIS) egy jelentős multicentrikus, randomizált prospektív vizsgálat volt, amelyben a frekvenciahysteresissel programozott DDI pacemaker hatékonyságát (80/min programozott frekvencia, 45/min-es hysteresis) vizsgálták cardioinhibitoros típusú syncopés betegekben (29). A vizsgálat sorozat 42, tilt-teszt pozitív egyénben mérte fel a pacemakerkezelés hatását, ahol korábban a gyógyszeres kezelés ineffektívnek bizonyult. A 2A-2B típusú betegek 86%-ában jelentkezett asystolia (13,9s ± 10,2 s időtartammal) a teszt során. Az átlagosan 3,7 év (1–6,7) utánkövetési idő során a pacelt csoportban 5% (1%/év) volt a recidíva, míg a pacemakert nem kapók között ez 61%-nak bizonyult. A kifejezett hatékonyság alapján valószínű, hogy ha kifejezett cardioinhibitoros syncope (asystolia) áll fenn, a kétüregi pacemaker kezelés hosszú távon is effektív lehet. Gyermekekben jelentkező, recidíváló konvulziók és dokumentált asystolia esetén összehasonlították a „VVI + hysteresis”, ill. „DDD + rate-drop” programozott pacemakerkezelés hatékonyságát. Mindkét esetben szignifikánsan csökkent a syncopék gyakorisága, a kétüregi üzemmód esetén a praesyncopék száma volt kevesebb (21). A még folyamatban lévő, randomizált VPS-2 vizsgálatban szintén a DDD pacemakerkezelés protektív hatását tanulmányozzák, míg a SYDIT Study-ban a gyógyszeres kezelést hasonlítják össze DDD + rate-drop üzemmód használatával HUT pozitív syncopés betegekben, ezek végleges eredményére még várnunk kell. Összességében mindenesetre megállapíthatjuk, hogy minél kifejezettebb egy reflexsyncopében a cardioinhibitoros komponens, minél gyakoribbak a

relapsusok, minél nagyobb a sérülésveszély, annál valószínűbb, hogy a pacemakerterápia hosszú távon hatékony lesz.

Ismertetett esetünkkel szerettük volna bemutatni az eszméletvesztések egyik ritka formáját, az ún. malignus vasovagális syncopét, mely esetünkben konvulziókhöz vezetett. Hangsúlyozni kívánjuk, hogy az ismeretlen eredetű görcsös eszméletvesztések hátterében az epilepsia mellett a konvulzív syncope lehetőségére is gondolni kell. Megállapíthatjuk, hogy a HUT-vizsgálat, amely ismert és értékes noninvaszív módszer a vasovagális syncopék diagnosztikájában, ismertetett esetünkben reprodukálni tudta a syncopét és a spontán tüneteket (konvulziót), míg az anamnézis és a korábbi standard diagnosztikus vizsgálatok nem tudták a görcsös rosszullétek okát megtalálni. Ezért a teszt elvégzését mérlegelnünk kell minden olyan, feltételezetten epilepsziás egyénnél, akiknél az EEG nem diagnosztikus, auratüneteik és a lezajlás a betegségre részben atípusosak, valamint antikónvulzív kezelésre nem reagálnak.

IRODALOM: 1. Barón-Esquívias, G., Pedrote, A., Cayuela, A. és mtsai: Long-term outcome of patients with asystole induced by head-up tilt test. *Eur. Heart J.*, 2002, 23, 483-489. – 2. Bass, E. B., Elson, J. J., Fogoros, R. N. és mtsai: Long-term prognosis of patients undergoing electrophysiologic studies for syncope of unknown origin. *Am. J. Cardiol.*, 1988, 62, 1186-1191. – 3. Benbadis, S. R., Wolgamuth, B. R., Goren, H. és mtsai: Value of tongue biting in the diagnosis of seizures. *Arch. Intern. Med.*, 1995, 155, 2346-2349. – 4. Brignole, M., Menozzi, C.: The hidden part of neurally mediated disease. *Europace*, 2002, 4, 339-342. – 5. Brignole, M., Menozzi, C., Del Rosso, A. és mtsai: New classification of haemodynamics of vasovagal syncope: beyond the VASIS classification. Analysis of the pre-syncope phase of the tilt test without and with nitroglycerin challenge. *Europace*, 2000, 2, 66-76. – 6. Brignole, M., Menozzi, C., Gianfranchi, L. és mtsai: The clinical and prognostic significance of the asystolic response during the head-up tilt test. *Eur. J. Cardiac Pacing Electrophysiol.*, 1992, 2, 109-113. – 7. Connolly, S. J., Sheldon, R., Roberts, R. S. és mtsai: The North American Vasovagal Pacemaker Study (VPS). A randomized trial of permanent cardiac pacing for the prevention of vasovagal syncope. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1999, 33, 16-20. – 8. Dhala, A., Natale, A., Sra, J. és mtsai: Relevance of asystole during head-up tilt testing. *Am. J. Cardiol.*, 1995, 75, 251-254. – 9. Fleg, J. L., Assante, A. V. K.: Asystole following treadmill exercise in a man without organic heart disease. *Arch. Intern. Med.*, 1983, 143, 1821-1823. – 10. Gastaut H: Syncope: generalized anoxic cerebral seizures. In *Handbook of Clinical*

Neurology. Szerk.: Maymus, O., Haas, A. M. Amsterdam, North Holland, 1974, 15, 815-835. old. – 11. Gastaut, H., Fischer-Williams, M.: Electro-encephalographic study of syncope, its differentiation from epilepsy. *Lancet*, 1957, 2, 1018-1025. – 12. Grossi, D., Buonomo, C., Mirizzi, F. és mtsai: Electroencephalographic and electrocardiographic features of vasovagal syncope induced by head-up tilt. *Funct. Neurol.*, 1990, 5, 257-260. – 13. Grubb, B. P., Gerard, G., Roush, K. és mtsai: Differentiation of convulsive syncope and epilepsy with head-up tilt testing. *Ann. Intern. Med.*, 1991, 115, 871-876. – 14. Halmai L., Kardos A., Simon J. és mtsai: A head-up tilt asztal vizsgálatok szerepe a syncopék diagnosztikájában. *Orvosképzés*, 1995, 330-337. – 15. Hauser, W. A., Hesdorffer, D. C.: *Epilepsy: Frequency, Causes and Consequences*. Demos, New York, 1990, 1, 21-28. old. – 16. Hoefnagels, W. A. J., Padberg, G. W., Overweg, J. és mtsai: Transient loss of consciousness: the value of the history for distinguishing seizure from syncope. *J. Neurol.*, 1991, 238, 39-43. – 17. Kapoor, W. N., Peterson, J. R., Wieand, H. S. és mtsai: Diagnostic and prognostic implications of recurrences in patients with syncope. *Am. J. Med.*, 1987, 83, 700-707. – 18. Katrišis, D., Ward, D. E., Camm, A. J.: Can we treat carotid sinus syndrome? *PACE*, 1991, 14, 1367-1374. – 19. Lin, J. T. Y., Ziegler, D. K., Lai, C. W. és mtsai: Convulsive syncope in blood donors. *Ann. Neurol.*, 1982, 11, 525-528. – 20. Maloney, J. D., Jaeger, F. J., Fouad-Tarazi, F. M. és mtsai: Malignant vasovagal syncope: prolonged asystole provoked by head-up tilt. *Cleveland Clin. J. Med.*, 1988, 55, 542-548. – 21. McLeod, K. A., Wilson, N., Hewitt, J. és mtsai: Cardiac pacing for severe childhood neurally mediated syncope with reflex anoxic seizures. *Heart*, 1999, 82, 721-725. – 22. Milstein S, Buetikofer J, Lesser J és mtsai: Cardiac asystole: a manifestation of neurally mediated hypotension-bradycardia. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1989, 14, 1626-1632. – 23. Pentoussis, D., Cooper, J. P., Cobbe, S. M.: Prolonged asystole induced by head up tilt test. Report of four cases and brief review of the prognostic significance and medical management. *Heart*, 1997, 77, 273-275. – 24. Scheuer, M. L., Pedley, T. A.: The evaluation and treatment of seizures. *N. Engl. J. Med.*, 1990, 323, 1468-1469. – 25. Shen, W. K., Gersh, B. J.: Fainting: approach to management. In *Clinical Autonomic Disorders: Evaluation and Management*. Szerk.: Low, P. A., Philadelphia, Szerk.: Lippincott-Raven 1997, 649-679. old. – 26. Smith, D., Defalla, B. A., Chadwick, D. W.: The misdiagnosis of epilepsy and the management of refractory epilepsy in a specialist clinic. *Q. J. Med.*, 1999, 92, 15-23. – 27. Sra, J. B., Jazayeri, M. R., Avitall, B. és mtsai: Comparison of cardiac pacing with drug therapy in the treatment of neurocardiogenic (vasovagal) syncope with bradycardia or asystole. *N. Engl. J. Med.*, 1993, 328, 1085-1090. – 28. Sutton, R.: Vasovagal syndrome – could it be malignant? *Eur. J. Cardiac Pacing Electrophysiol.*, 1992, 2, 89. – 29. Sutton, R., Brignole, M., Menozzi, C. és mtsai: Dual-chamber pacing in the treatment of neurally mediated tilt-positive cardioinhibitory syncope. Pacemaker versus no therapy: a multicenter randomized study. *Circulation* 2000, 102, 294-306. – 30. Yerg, J. E., Seals, D. R., Hagberg, J. M. és mtsai: Syncope secondary to ventricular asystole in an endurance athlete. *Clin. Cardiol.*, 1986, 9, 220-222.

(Halmai László dr., Szeged, Korányi fasor 7. 6720
e-mail: laazlo@hotmail.com)

Kórházak, egészségügyi intézmények, tudományos társaságok

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

15 sor terjedelmig térítésmentesen közöljük
az Orvosi Hetilap előfizetői részére.

A pályázati hirdetések ugyancsak térítésmentesek, 10 sor terjedelmig.

FONTOSABB ORVOSSZAKMAI PORTÁLOK

2. Magyar orvosi folyóiratok

AIDS Híradó	http://www.weblapok.hu/aids/hirado.html
Acta Biologica Szegediensis	http://ttkde4.sci.u-szeged.hu/ABS/
Acta Pharmaceutica Hungarica	http://www.pharmanet.hu/actapharma.hu
A Kör	http://www.fakoosz.hu
Cardiologia Hungarica	http://www.medicine.iif.hu/MKT/CH/
Cardiovascularis Szemle	http://www.pro-patiente.hu/cvs
Családorvosi Fórum	http://www.csf.hu
Dental Hírek	http://www.dental.hu
Diabetologia Hungarica	http://www.pro-patiente.hu
Egészség	http://www.vitalitas.hu
Egészségtudomány	http://www.pro-patiente.hu
Egészségügyi Informatikai Szemle	http://www.medinfo.hu
Egészségügyi Menedzsment	http://www.emcsoport.hu
Etinfo	http://www.c3.hu/~etinfo
Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. (magyar kiadás)	http://www.otsz-net.hu
Flór Ferenc Figyelő	http://www.vitalitas.hu
Fül-Orr-Gégegyógyászat	http://www.pro-patiente.hu
Gyermekorvosi Továbbképző Szemle	http://www.otsz-net.hu
Háziorvosi Továbbképző Szemle	http://www.sote.hu/htsz/tartalom.htm
HYPPOCRATES	http://www.medlist.com/HIPPOCRATES/Main.html
Ideggyógyászati Szemle	http://www.pro-patiente.hu
Infectologia News-havi hírlevél	http://www.melania.hu/eos
Komplementer Medicina	http://www.vitalitas.hu
Kórlap	http://www.extra.hu/korlap
Laboratóriumi Információs Magazin	http://www.labinfo.hu/labinfo/index.html
Magyar Belorvosi Archívum	http://www.pro-patiente.hu
Magyar Fogorvos Online	http://www.magyar.fogorvos.hu
Magyar Onkologia	http://www.pro-patiente.hu
Magyar Orvos	http://www.melania.hu
Magyar Radiológia	http://socrad.dote.hu/folyoirat/
Magyar Sebészet	http://www.pro-patiente.hu
Magyar Traumatológia	http://www.vitalitas.hu
Magyar Traumatológia, Ortopédia, Kézsebészet és Plasztikai Sebészet	http://www.pro-patiente.hu
Medical Tribune	http://www.otsz-net.hu
Nőgyógyászati Továbbképző Szemle	http://www.otsz-net.hu
Nővér	http://www.vitalitas.hu
Orvosképzés	http://www.medicina-kiado.hu/main/orvoskepzes
Orvostovábbképző Szemle	http://www.otsz-net.hu
Pharmorient	http://www.datanet.hu/pharma/phorient/pho.htm
Rehabilitáció	http://www.vitalitas.hu
Semmelweis Egyetem	http://www.sote.hu/orvosegyetem/index.html
Szemészet	http://www.pro-patiente.hu
TEKINTET(medinfo)	http://www.medinfo.hu
Élet és Tudomány	http://www.sulinet.hu/eletestudomany/archiv
Lege Artis Medicinae	http://www.lam.hu

Friedreich-ataxiához társuló hypertrophiás cardiomyopathia sikeres kezelése idebenoneval

Kádár Krisztina dr.

Gottsegen György Országos Kardiológiai Intézet, Gyermekszív Központ, Gyermekkardiológia (osztályvezető főorvos: Szatmári András dr.)

A közlemény Friedreich-ataxiában és súlyos hypertrophiás cardiomyopathiában szenvedő 15 éves gyermek esetét ismereteti, akinél egy nemzetközi előzetes közlés adatai alapján hazánkban először alkalmaztak idebenone-kezelést. A szívizombetegség ebben a kórképben mitochondrialis eredetű frataxinhiányra vezethető vissza, melynek a vasanyagcserében van reguláló szerepe. A hypertrophiás cardiomyopathia 3 hónapos kezelés után regrediált. Az echokardiográfiás szívizomtömeg szignifikánsan csökkent, a diastolés diszfunkció megszűnt, EKG-n az ischaemiás tünetek javultak. A szerző hangsúlyozza, hogy miután ezen betegségben a hypertrophiás cardiomyopathia mitochondrialis eredetének kimutatására nem régen került sor, törekedni kell a Friedreich-ataxiás betegek mielőbbi felismerésére. Így az idebenone-kezeléssel, mely oki kezelésnek tartható, ezen rettegett szívizombetegség gyógyíthatóvá válik.

Kulcsszavak: Friedreich-ataxia, szívizombetegségek, echokardiográfia, gyermekkardiológia

Successful idebenone treatment of hypertrophic cardiomyopathy in Friedreich ataxia. Severe hypertrophic cardiomyopathy in a 15 years old child with Friedreich ataxia was treated with idebenone on the basis of a preliminary study reported in the literature. After 3 months of treatment the muscle thickness and mass and indices of diastolic function on echocardiogram and ischaemic signs on ECG changed significantly. *In conclusion:* our data proves the preliminary results, so idebenone treatment is very effective in the disease, where a deficiency of frataxin is involved in the regulation of mitochondrial iron content which is responsible for myocardial injury. We suggest the widespread use of idebenone to treat patients with Friedreich ataxia and hypertrophic cardiomyopathy to improve the fatal prognosis of this type of cardiomyopathy.

Key words: Friedreich ataxia, cardiomyopathy, echocardiography, pediatric cardiology

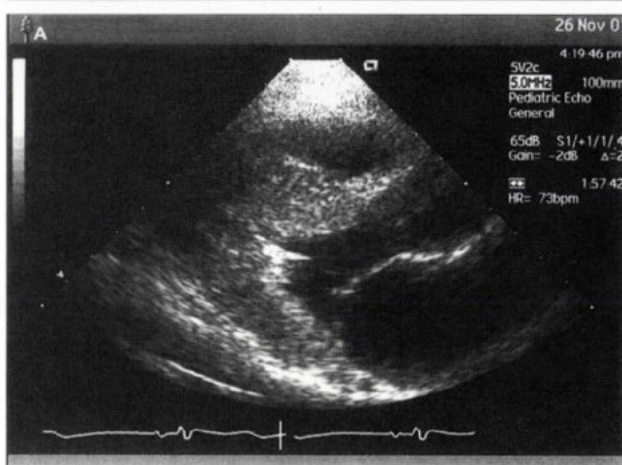
A szívizombetegségek, cardiomyopathiák (CM) a gyermekkardiológiai kórképek rettegett típusát képezik, hiszen a gyermekek sorsát sokszor megpecsételő diagnózist jelentenek. A korai, gyors progresszió miatt még gyermekkorban sok esetben halálhoz vezetnek, így a gyermekkori szívtranszplantáció leggyakoribb indikációját jelentik. Törekedni kell a kóros tényező felkutatására, így a sekunder cardiomyopathiák tisztázására. Hazánkban elsőként számoltunk be egy mitochondrialis eredetű dilatációs cardiomyopathia képét okozó karnitinhány eredetű cardiomyopathia diagnózisáról és sikeres kezeléséről (6). Jelen esetünk egy 11 éve felfedezett és nyomon követett súlyos hypertrophiás cardiomyopathiás (HCM) gyermek, akiben a szívizombetegséggel egy időben felismertük ataxiás mozgását, így Friedreich-betegségre gondoltunk, melyet a nyomon követés adatai igazoltak. A Friedreich-ataxiában (FA) előforduló HCM idebenone-kezeléséről megjelent első nemzetközi közlés adatai alapján (Rötig és mtsai, 9) azt betegünkben is sikerrel alkalmaztuk. Háromhó-

napos kezelés után szignifikáns javulást észleltünk a noninvazív echokardiográfiás paraméterekben, hat hónapos kezelés után pedig a hypertrophia csaknem teljes regresszióját és az ischaemiás EKG-jelek javulását észleltük.

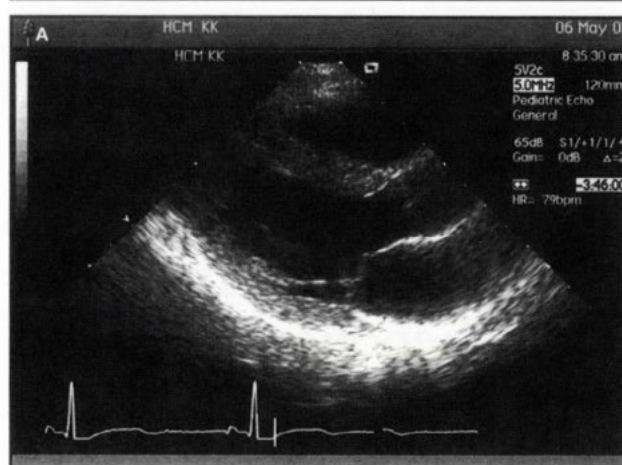
Közleményünkkel a figyelemfelkeltés az elsődleges célunk, hogy hazánkban is értesüljenek a hasonló beteget kezelő kollégák az oki kezelés új lehetőségéről súlyos HCM -ben

Esetismertetés

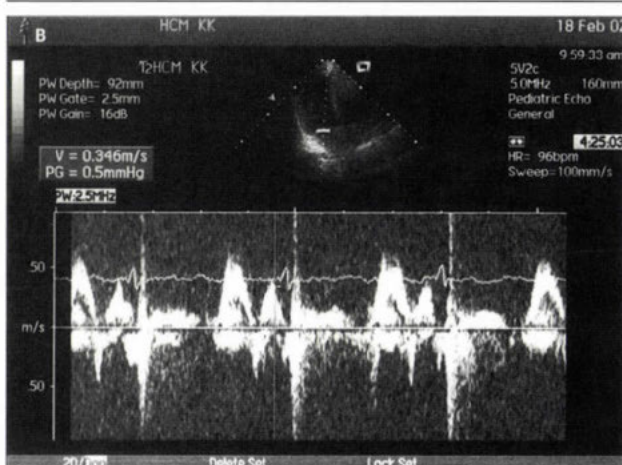
Először 1992. 3. 17-én került intézetünkbe az akkor hétéves leánygyermek. Korábban területi kardiológiai gondozásban már vizsgálták, accidentalis zörejrt diagnosztizáltak, de echokardiográfia nem készült. Panasza nem volt. Az EKG-n kóros hypertrophia jeleinek megjelenését észlelték, ezért szívizombetegség gyanúja miatt küldték osztályunkra. Vizsgálataink hypertrophiás nonobstructiv cardio-



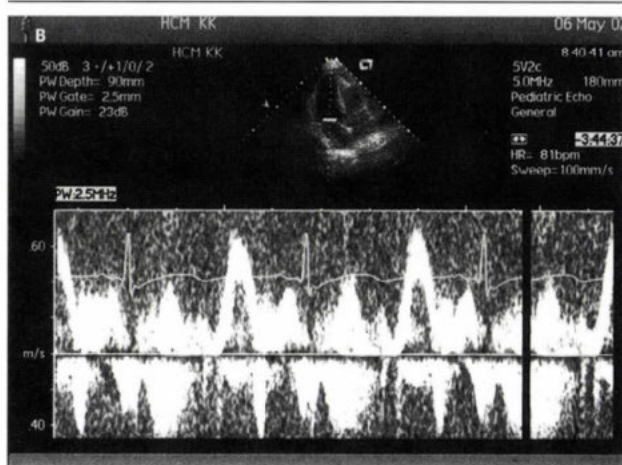
1. ábra (A): Idebenone-kezelés előtti kétdimenziós echokardiográfia: súlyos balkamra-hypertrophia; balkamra tömeg: 207,4 g/m²



2. ábra (A): 3 hónapos kezelés után a balkamra hypertrophia szignifikánsan csökkent: izomtömeg 102 g/m²



1. ábra (B): Idebenone-kezelés előtti mitralis beáramlási görbe Doppler-vizsgálattal súlyos restriktív diastolés funkciózavarra jellemző (decelerációs idő 57 ms, E/A: 2,5)

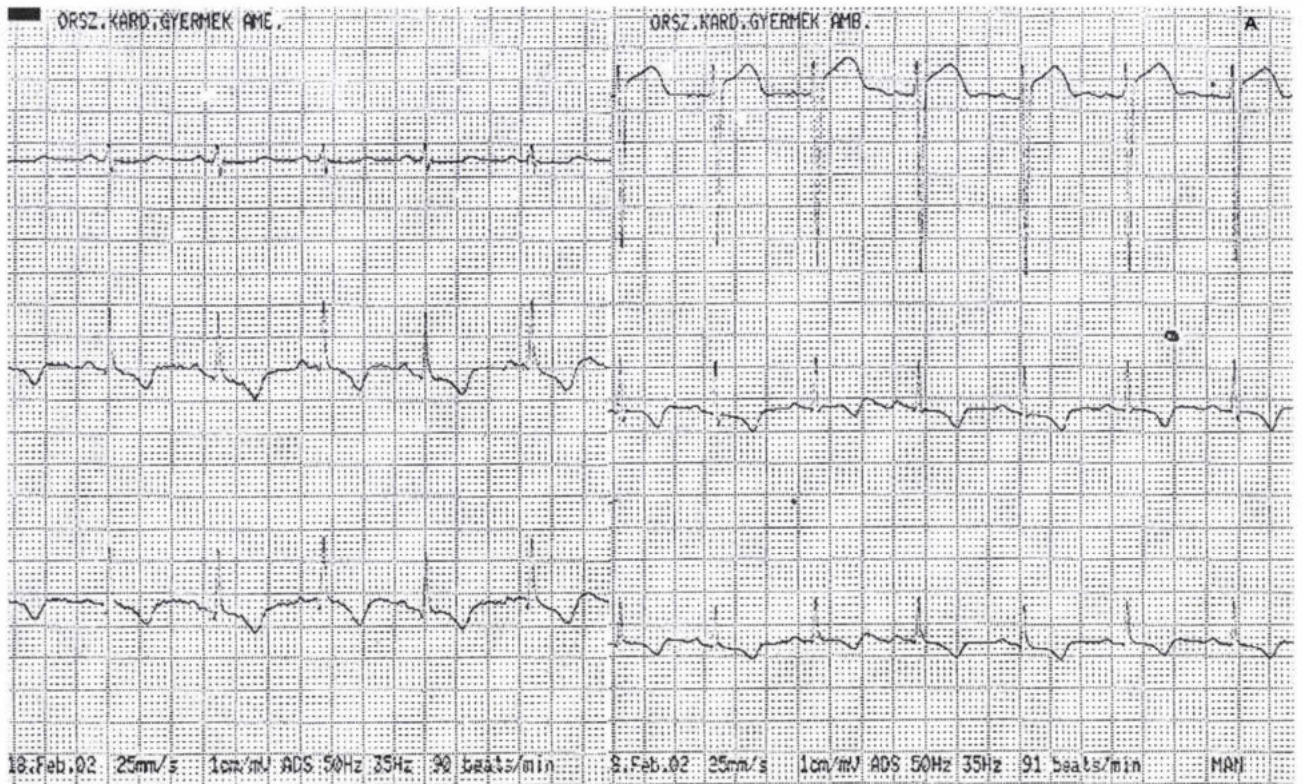


2. ábra (B): 3 hónapos kezelési utáni mitralis beáramlási görbe Doppler-vizsgálattal a diastolés funkció paramétereinek javulására utal (decelerációs idő 120 ms, E/A: 2)

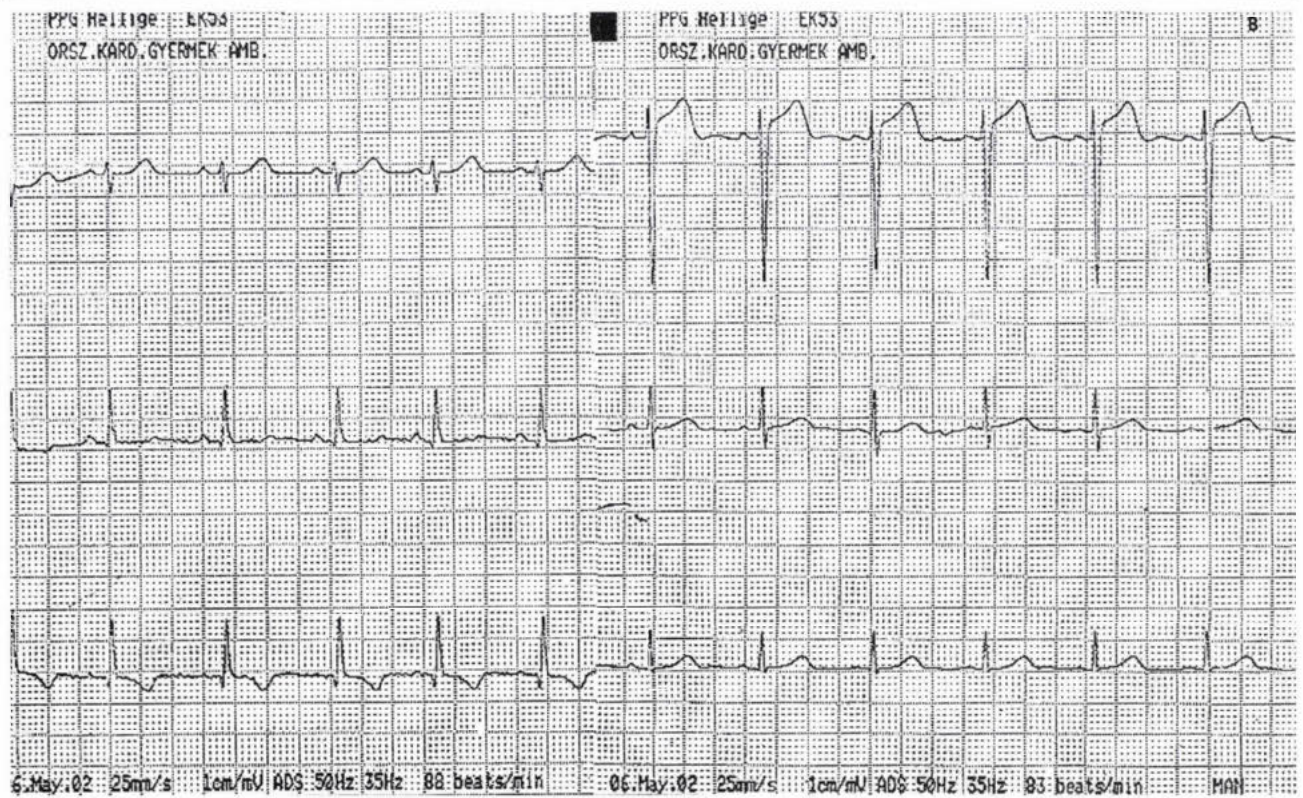
myopathiára utaltak. Echokardiográfia: interventricularis septum (IVS): 14 mm, bal kamra hátsó fal (BKF): 9 mm. Feltűnt ataxiás járása, Friedreich-betegség lehetőségét, illetve a HCM-t mint a Friedreich-betegség társulását vetettük fel. Neurológiai vizsgálatát kértük, melyet a Heim Pál kórházban végeztek el. Mitochondriális, karnitinhiányos eredetű CM kizárására a Pécsi Klinikára küldtük, ahol vérből és vázizom-biopsziából karnitinvizsgálatok történtek, normális értékeket találtak, így karnitinhiányos CM kizárható volt. A sinustachycardia és a fenti diagnózis alapján béta-receptor-blokkolót (Betaloc 30 mg/nap) állítottuk be.

Ezt követően a gondozói ellenőrzés mellett évente intézetünkben kontrolláltuk, sajnos az ataxia és szívizom-hypertrophia fokozatos progresszióját láttuk. Neurológiai ellenőrzése, részletes további neurológiai vizsgálatok (CT, MRI) a debreceni Neurológiai Klinika Neurorehabilitációs Osztályán történtek. 2001. 4. 18-án molekuláris genetikai vizsgálata (DNS-analízis) is megtörtént (Baylor College of Medicine, Houston), mely GAA trinukleotid mutációt igazolt. 1995-től kalciumantagonista kezelésre (Verpamil) váltottunk. Az ataxia mellett szívizom-hypertrophiája tovább progrediált, de kiáramlási obstrukció nem alakult ki: IVS: 19 mm, BKF: 20 mm.

2001 júniusában külföldi közlés alapján szereztünk tudomást (9) az idebenone, mint oki kezelés lehetőségéről, ezért gyorsított eljárásban kértük a gyógyszer beszerzését és az OEP-finanszírozást. A terápia beállítására a gyermeket 2001. 11. hóban osztályunkra felvettük. A gyógyszer adagolását 5 mg/tskg/nap dózisban indítottuk. A Ca-csatorna-blokkoló terápia folytatott. Kontrollvizsgálatokat 3 hónap múlva végeztünk, és már ekkor szignifikáns változást észleltünk a bal kamrai hypertrophia, az izomtömeg és a diastolés funkció vonatkozásában (1. és 2. ábra). Az idebenone-kezelés előtt a bal kamrai izomtömeg: 207,4 g/m², mitralis E/A: 2,5, decelerációs idő (DT): 57 ms. Az EKG-kép még változatlanul súlyos bal kamra hypertrophia jeleit mutatta, negatív T-hullámok voltak láthatók a bal praecordialis elvezetésekben. A hathónapos kezelés után további, már drámai változást észleltünk – a hypertrophia jelei gyakorlatilag megszűntek – a bal kamrai izomtömeg és a diastolés funkció normalizálódott. Bal kamrai izomtömeg: 102 g/m² E/A: 2,0 DT: 120 ms. Az EKG-n 11 éve észlelt súlyos hypertrophia jelentősen csökkent és a standard II. és mellkasi elvezetésekben a negatív T-hullámok megszűntek (3. ábra). Ezen adatok miatt azonnal szóbeli értesítést („hot line” információ átadás céljából) küld-



3. ábra (A): EKG idebenone-kezelés előtt: a standard II-III. és bal praecordialis elvezetésben negatív T-hullámok, súlyos balkamra-hypertrophia jelei



3. ábra (B): EKG idebenone-kezelés után 6 hónappal: a standard II. és mellkasi elvezetésben a negatív T-hullámok megszűntek, hypertrophia jelei mérséklődtek

tünk a szóban forgó betegségecsoporttal foglalkozó neurológiai munkacsoportnak, hogy értesüljenek az új kezelési lehetőségről.

Ezen közleményünkkel is a gyors információátadás az elsődleges célunk.

Megbeszélés

A Friedreich-ataxia (FA) autoszomális recesszív öröklődésű betegség, előfordulását 1:30 000 születésre adják meg. Progresszív spinocerebellaris degeneráció (végtagataxia, areflexia, piramidális tünetek) és hypertrophiás cardiomyopathia (HCM) jellemzi (3, 5). Etiológiáját nem régen sikerült tisztázni, nevezetesen a frataxinhiányt (2). Ezen fehérje a mitochondriális vastartalom regulációjában tölt be fontos szerepet. A betegség génkódjának felismerése 1996-ban *Campuzano és mtsai* nevéhez fűződik (1).

Rötig és mtsai vizsgálataiban (8) bebizonyították 3 FA-s beteg endomyocardialis biopsziás anyagának *in vitro* vizsgálatával, hogy négy enzim is sérül (Krebs-ciklusban, illetve a mitochondriális respirációs láncban levők) az oxigén szabad gyökök generálódása, majd a vas felszaporodása következtében. A vas által indukált károsodás mechanizmusának tisztázása után azt is kimutatták további experimentális vizsgálataikkal 1999-ben, hogy a vastartalmat csökkentő antioxidáns terápiában FA-ban az idebenone a választandó szer (9). Három betegből szívűtétét során kivett szívmintában (nem FA-s betegek voltak) az idebenone a mitochondriális enzimeket meg tudta védeni a vas által indukált károsodástól. Ezen megfigyelés alapján 3 fiatal beteget kezeltek (11, 19 és 21 évesek) 5 mg/kg/nap adagban. A 9 hónapos kezelés eredményéről adták előzetes közleményüket, melyben az echokardiográfiával a bal kamra tö-

meg szignifikáns csökkenését érték el. Az EKG-n észlelhető ischaemiás jelek vagy diastolés funkció változásáról nem tesznek említést.

Az idebenone egy rövid láncú kinon, szabadgyök-elimináló szerekekkel analóg hatású, és bizonyítást nyert, hogy mellékhatásmentes (4, 7).

Betegünkben is sikeresen alkalmaztuk az idebenonet, és elsőként bizonyítottuk nemcsak a hypertrophia, de a diastolés diszfunkció regresszióját is.

Esetünkkel is felhívjuk a figyelmet a fenti terápiás lehetőségre, mellyel a hazánkban élő FA-ban szenvedőket kezelni javasoljuk.

Köszönetnyilvánítás: Herczegfalvi Ágnes dr.-nak (Heim Pál Kh.) és Molnár Mária dr.-nak (Debreceni Klinika) a neurológiai vizsgálatokért, prof. dr. Melegh Béla egyetemi tanárnak (Pécsi Klinika) a karnitinvizsgálatokért mondunk köszönetet.

IRODALOM: 1. *Campuzano, V., Montermini, L., Molto, M. D. és mtsai:* Friedreich's ataxia: autosomal recessive disease caused by an intronic GAA triplet repeat expansion. *Science*, 1996, 271, 1423-1427. – 2. *Cahmberlain, A., Shaw, J., Wallis, J. és mtsai:* Genetic homogeneity of the Friedreich ataxia locus on chromosome 9. *Am. J. Hum. Genet.*, 1989, 44, 518-521. – 3. *Geoffroy, G., Barbeau, A., Breton, G. és mtsai:* Clinical description and roentgenologic evaluation of patients with Friedreich's ataxia. *Can. J. Neurol. Sci.*, 1976, 3, 279-286. – 4. *Gillis, J. C., Benfield, P., McTavish, D.:* Idebenone. *Drugs Aging*, 1994, 228, 133-152. – 5. *Hardind, A.:* Friedreich's ataxia: a clinical and genetic study of 90 families with an analysis of early diagnostic criteria and intrafamilial clustering of clinical features. *Brain*, 1981, 104, 598-620. – 6. *Kádár K., Melegh B., Szendrei E. és mtsai:* Carnitinhiányos cardiomyopathia. *Orv. Hetil.*, 1994, 135, 473-476. – 7. *Nz-Nagy, I.:* Chemistry, toxicology, pharmacology and pharmacokinetics of idebenone: a review. *Arch. Gerontol. Geriatr.*, 1990, 11, 177-186. – 8. *Rötig, A., de Lonlay, P., Chretien, D. és mtsai:* Acotinasé and mitochondrial iron-sulphur protein deficiency in Friedreich ataxia. *Nat. Genet.*, 1997, 17, 215-217. 9. *Rustin, P., von Kleist-Retzow, J. C., Chantrel-Groussard, K. és mtsai:* Effect of idebenone on cardiomyopathy in Friedreich's ataxia: a preliminary study. *Lancet*, 1999, 354, 477-480

(Kádár Krisztina dr., Budapest, Rákóczi út 29. 1018)

MEDICINA Könyvkiadó Rt.

1054 Budapest, Zoltán utca 8.
Levélcím: 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 könyvtárusító 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 juvenilis dermatomyositis klinikai sajátosságai

Constantin Tamás dr.¹, Ponyi Andrea dr.², Garami Miklós dr.¹, Gergely Lajos dr.², Fekete György dr.¹ és Dankó Katalin dr.²

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. sz. Gyermekgyógyászati Klinika, Budapest (igazgató: Fekete György dr.)¹

Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Klinikai Immunológiai Tanszék (tanszékvezető: Zeher Margit dr.)

III. sz. Belgyógyászati Klinika (igazgató: Bakó Gyula dr.)²

Bevezetés: Az idiopathiás inflammatoricus myopathiák közé tartozó dermatomyositist bimodális életkorbeli megjelenés jellemzi, egy korai 5–14 év közötti (juvenilis dermatomyositis) és egy késői, 45–64 év közötti (felnőttkori dermatomyositis) csúccsal. **Célkitűzés:** A szerzők tanulmányukban a Debreceni Egyetem III. sz. Belgyógyászati Klinikáján és a Semmelweis Egyetem II. sz. Gyermekgyógyászati Klinikáján gondozott 12 juvenilis dermatomyositisben szenvedő gyermek követése során szerzett tapasztalataikat mutatják be. **Módszerek:** Retrospektív tanulmányukban a gondozás alatt álló juvenilis és felnőttkori dermatomyositisben szenvedő betegek adatait elemezték a gondozási lapok, a kórrajzok és az ambuláns lapok segítségével. **Eredmények:** Mindegyik gyermek esetében jelentkezett izomgyengeség, a leggyakrabban bőrtünet a facialis erythema és a Gottron-papula volt (11/12). Három beteg esetében alakult ki calcinosis. Az extramuscularis manifesztációk közül 7 gyermek esetében jelentkezett arthralgia. Egy gyermekben pulmonalis fibrosis, Raynaud-szindróma, dysphagia és sicca-szindróma kialakulását észlelték progresszív szisztémás sclerosissal társulva. A kórlefolys vizsgálata során a ciklikus és a monofázisos típus előfordulását közel egyforma gyakoriságúnak találták (6/12 és 5/12). Összességében valamennyi betegük myositis remisszióba került, azonban 2 gyermek betegsége csak tartósan alkalmazott kis dózisú kortikoszteroid terápia mellett tartható egyensúlyban. Egy betegük bőrtünetei perzisztálnak, 2 további betegük calcinosisa esetében pedig csak lassú – de folyamatos – regresszió figyelhető meg. **Következtetések:** A szerzők eredményeiket összevetik a releváns, nemzetközi irodalomban fellelhető adatokkal, valamint saját 66 felnőtt dermatomyositisben betegük gondozása során szerzett tapasztalataikkal. Elemzésük alapján indokoltnak tartják, hogy a betegek gondozása a juvenilis dermatomyositis kezelésében tapasztalatot szerzett centrumokban történjen.

Kulcsszavak: juvenilis és felnőttkori dermatomyositis, klinikai tünetek, kórlefolys

Clinical characteristics of juvenile dermatomyositis.

Introduction: Dermatomyositis, belonging to the group of the idiopathic inflammatory myopathies, is characterized by bimodal pattern of age-specific incidence of rates, with peaks in age group from 5 to 14 years (juvenile dermatomyositis) and in age group from 45 to 64 years (adult dermatomyositis). **The aim of this study** is to evaluate the clinical characteristics of 12 patients with juvenile dermatomyositis followed by the 3rd Department of Internal Medicine, University of Debrecen and the 2nd Department of Pediatrics, Semmelweis University, Budapest. **Methods:** the authors analyzed the medical records of the patients with juvenile and adult form of dermatomyositis retrospectively. **Results:** All of the children had symmetrical weakness of the proximal muscles. The most frequent cutaneous features were facial erythema and Gottron papules (11/12). The extramuscular manifestations were also assessed. 7 children had arthralgia. There were observed pulmonary fibrosis, Raynaud-syndrome, dysphagia and sicca-syndrome in the same patient, whose disease is overlapped with progressive systemic sclerosis. In view of the clinical course, the authors found that prevalence of polycyclic (relapsing-remitting) and monophasic subtypes of the disease were similar (6/12 and 5/12). Finally, all of the patients achieved remission, however, 2 patients have to take low-dose corticosteroid therapy permanently to maintain remission. One patient's cutaneous symptoms proved to be persistent and in further 2 cases, regression of the calcinosis is slow, but continuous. **Discussion:** the authors compare their data of juvenile patients with the data of the relevant literature and to their experience with the management of adult DM patients. It seems to be reasonable to treat the patients in centres.

Key words: juvenile and adult dermatomyositis, clinical characteristics and course

Az idiopathiás inflammatoricus myopathiák (IIM) közé tartozó polymyositis és dermatomyositis szisztémás autoimmun betegségek, amelyekre végtagövi

izomgyengeség, valamint dermatomyositis esetén bőrtünetek kialakulása jellemző. Ezek a kórképek a felnőttek mellett a gyermekeket is érinthetik, ilyen-

1. táblázat: A juvenilis dermatomyositisre jellemző bőrtünetek csoportosítása

Pathognomicus tünetek	1. Gottron papula 2. Gottron jel	vörhenyes papulák a kéz MCP és IP ízületei felett, a közepük lehet atrophias, besüpedt, fénylő, fehér szimmetrikus, vörhenyes maculaoedemával vagy anélkül a kéz IP ízületeinek dorsalis oldalán, az olecranonon, a patellán és a medialis malleolus felett
Karakterisztikus tünetek	1. Heliotrop rash 2. V-jel 3. Periungualis teleangiectasia 4. Szimmetrikus macularis erythema	a felső szemhéj lilás elszíneződése, melyhez gyakran társul oedema erythema a ruha kivágásának megfelelően a mellkason felette a bőr gyakran atrophias a kéz dorsalis felszínén, az alkar és a kar extensor felszínén, a vállon, a nyakon, valamint az arc centrális részén fordulnak elő leggyakrabban
Ritkább tünetek	poikiloderma atrophicans vasculare, hipo- és hiperpigmentáció, teleangiectasia, superficialis atrophia, subepidermalis bullák, felszínes erosiók, hypertrichosis, lipoatrophia	
Calcinosis cutis	extrophias meszesedés a bőrben, amely lehet nodularis, illetve superficialis típusú, súlyos esetekben exulcerálódhat	

MCP = metacarpophalangealis; IP = interphalangealis

kor juvenilis formáról beszélünk. Gyermekkorban az IIM-k többségét a dermatomyositis esetek teszik ki (18). A juvenilis dermatomyositisről (JDM) az első közlemény 1875-ben jelent meg Potain írásában (14). A JDM ritka betegség, incidenciája az USA-ban: 1,9/000.000 16 év alatti gyermekekre vonatkoztatva (22).

A szimmetrikus izomgyengeség a proximális végtagizmokban jelentkezik. Legtöbbször arról számolnak be a betegek, hogy nehézséget jelent számukra olyan mindennapi feladatok elvégzése, mint a fésülködés, a lépcsőn járás, a székről történő felállás, a buszra történő fel- és leszállás, adoleszens fiúk esetében a borotválkozás. Az izomgyengeség foka elérheti a teljes mozgásképtelenséget is.

A JDM bőrtünetei megegyeznek a felnőttkori formában láthatóakkal. A bőrtüneteket három csoportba sorolhatjuk, pathognomicus (a betegségre specifikus), karakterisztikus (más betegségekben, például SLE-ben, contact dermatitisben is előforduló) és egyéb, a DM-ben ritkábban észlelhető tünetekre (1. táblázat).

A bőrelváltozásokat gyakran kíséri intenzív viszketés és fotoszenzitivitás (4, 5). A leggyakrabban megfigyelhető tünetek a heliotrop rash, a facialis erythema, az úgynevezett V-jel és a Gottron-papula. Gyakoriak a hipo/hiperpigmentált területek, a periungualis teleangiectasia, valamint a fejbőr psoriasiform dermatitise is (11, 15).

A felnőttkorral szemben gyakori, és nehezen kezelhető problémát jelent a calcinosis (előfordulási helye szerint megkülönböztetünk subcutan, superficialis, intramuscularis és extenzív exoskeleton calcinosis). A nemzetközi irodalomban a calcinosis ki-

alakulásának szempontjából legfontosabb prognosztikai faktorként a prezentációs tünetek megjelenése és a diagnózis felállítása, illetve az adekvát terápia megkezdése között eltelt időt jelölik meg (11, 23).

A proximális végtagizmokon és a bőrön kívül érintettek lehetnek a myocardium (vezetési zavarok, cardiomyopathia, szívelégtelenség) és a légzőizmok is, amelyek súlyos, életveszélyes szövődményt jelentenek. A betegség extramuscularis manifesztációi közül a leggyakoribb az ízületek (arthralgia/arthritis), a tüdő (pulmonalis fibrosis) és a gastrointestinalis traktus (dysphagia, GOR, motilitási zavarok) érintettsége.

A betegség kezelése során az akut izomkárosodás, hosszú távon pedig az ízületi kontraktúrák kialakulásának megakadályozására és a relapsusok megelőzésére kell törekednünk.

Célunk, hogy bemutassuk 12 juvenilis dermatomyositisben szenvedő gyermek követése során szerzett tapasztalatainkat, különös tekintettel a klinikai tünetekre és a kórlefolásra. Eredményeinket összevetjük a releváns, nemzetközi irodalomban fellelhető adatokkal, valamint saját 66 felnőtt dermatomyositis betegünk gondozása során szerzett tapasztalatainkkal.

Betegek és módszer

Retrospektív tanulmányunkban a Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum III. sz. Belgyógyászati Klinikáján és a Semmelweis Egyetem II. sz. Gyermekgyógyászati Klinikáján gondozás alatt álló JDM-es betegek adatait elemeztük a gondozási lapok, a kórrajzok és az ambuláns lapok segítségével. Munkánk során 12 JDM-es beteget (18 éves kor előtt megjelenő prezentációs tünetek) vizsgáltunk. A 12 JDM-es betegünk között 6 leány és 6 fiú volt (a nemek aránya 1: 1). Átlagos életkoruk a betegség diagnosztizálásakor 9 (3–17) év volt. Egyik betegünk 17 éves volt, amikor diagnosztizáltuk betegségét.

A diagnózis felállítása minden esetben Bohan és Peter kritériumrendszere szerint történt (2. táblázat) (2). Definítívnek tekintettük a JDM diagnózisát, ha a bőrtünetek jelenléte mellett 3 további kritérium teljesült. Valószínűként

Rövidítések: ANA = antinukleáris antitest; anti-Jo-1 = anti-hisztidin-transzfer-RNS-szintetáz; CI = konfidenciaintervallum; DM = dermatomyositis; GOR = gastrooesophagealis reflux; ILD = interstitialis tüdőbetegség (interstitial lung disease); IVIG = intravénás immunglobulin; HRCT = nagy felbontású CT-vizsgálat (high-resolution computer tomography); IIM = idiopathias inflammatoricus myopathia; JDM = juvenilis dermatomyositis; MAA = myositis asszociált autoantitestek; MSA = myositis specifikus autoantitestek; PM = polymyositis; PSS = progresszív szisztémás sclerosis; RF = reumafaktor

2. táblázat: Bohan és Peter diagnosztikus kritériumrendszere (3)

1. A proximális végtagizmok szimmetrikus gyengesége
2. Pozitív izombiopszia: mononuclearis sejtes infiltráció, phagocytosis, necrosis, az izomrostok degenerációja és regenerációja, kapilláriselzáródás, kötőszövet felszaporodása
3. Az izoenzimiek (elsősorban a CK, valamint az aldoláz, GOT, GPT, LDH) szérumszintjének emelkedése
4. Az elektromiogramon (EMG) a myopathiára jellegzetes triász jelenléte: kis amplitúdójú, polifázisos hullámok; magas frekvenciájú tüskék; spontán fibrilláció és pozitív meredek hullámok
5. Típusos bőrtünetek (Gottron-papula és Gottron-jel, heliotrop rash, V-jel) jelenléte

határoztuk meg a kórismét, ha a bőrtünetek mellett 2 további kritériumtünet is pozitív volt. A betegség aktivitásának meghatározása az anamnézisen, fizikális és laboratóriumi vizsgálatokon (We, CK, LDH) alapult.

Amennyiben a rutin légzésfunkciós vizsgálatok eltérést mutattak, illetve a klinikai tünetek indokolták, az esetleges pulmonalis fibrosis megítélésére HRCT vizsgálat történt.

A kórlefolyás vizsgálata során a betegeket három csoportba soroltuk. Monofázisosnak tekintettük a kórlefolyást, ha a kezdeti nagy dózisú kortikoszteroid terápia hatására sikerült remissziót elérnünk. Ciklikus a kórlefolyás, ha a remissziót relapszus követi. Végül krónikusnak tekintettük a betegséget, ha az alkalmazott terápia mellett továbbra is aktivitási jeleket észleltünk.

A felnőtt DM-es betegek klinikai jellegzetességeinek elemzéséhez a DEOEC III. sz. Belgyógyászati Klinikáján gondozott 66, 18 éven felüli beteg adatait használtuk. A felnőttkori DM-es betegeink klinikai adatainak értékelése során a tumorról társult dermatomyositis eseteket az elemzésből kizártuk.

Eredmények

A juvenilis dermatomyositis diagnózisa mind a 12 gyermek esetében definitív volt. A leggyakoribb prezentációs tünet – valamennyi gyermek vizsgálata során észleltük – a proximális típusú izomgyengeség volt. A JDM bőrtünetei közül 11 beteg esetében volt megfigyelhető facialis erythema és Gottron-papula (1. és 3. ábra). A második leggyakoribb cutan laesio a heliotrop rash volt, 8 beteg esetében észleltük (1. ábra). Gottron-jel 7 betegben fordult elő (2. ábra). A V-jel előfordulását mindösszesen 2 gyermekben tapasztaltuk, a test egyéb helyein előforduló szimmetrikus,



1. ábra: Heliotrop rash, facialis erythema (A beteg és szüleinek engedélyével)



2. ábra: Gottron-jel a térdízület extensor felszínén



3. ábra: Gottron-papulák a metacarpophalangealis és az interphalangealis ízületek extensor felszínén

macularis erythema viszont jóval gyakoribb volt: 9 betegünkben észleltük. Három betegünk esetében alakult ki poikiloderma, periungualis erythema pedig 1 betegben jelentkezett. A scalp bőrének érintettsége is csak egy gyermekben volt megfigyelhető.

Calcinosis 3 gyermek esetében jelentkezett (4. ábra). Egy esetben a végtagokon, 1 esetben a végtagok mellett a hajas fejbőrön és a tarkón, a harmadik esetben pedig intramuscularisan jelentkezett a calcinosis. Egyikük esetében 5 alkalommal történt műtét nodularis típusú calcinosis cutis miatt. Terápiás próbálkozásaink mindkét calcinosis cutisban szenvedő gyermek esetében jelentős javulást hoztak, és bár soha nem váltak tünetmentessé, képesek az aktív életvitelre. Az UH-vizsgálattal igazolt intramuscularis calcinosisban szenvedő gyermek esetében a nagy dózisú kortikoszteroid terápiaát követő kontroll UH-vizsgálat során az extrophiás meszesedést nem tudtuk kimutatni.



4. ábra: Calcinosis cutis a térd extensor felszínén

Hét beteg panaszkodott arthralgiára, közülük 1 gyermek esetében igazolódott nem specifikus polyarthritis. Egy gyermek esetében a klinikai képet overlap szindróma árnyalta, dermatomyositisének remisszióját követően 3 évvel progresszív szisztémás sclerosis fejlődött ki: a jellegzetes sclerodermás elváltozások mellett (sclerodactylia, acrosclerosis, hypomimia, hypo- és depigmentált területek a bőrön) dysphagia, Raynaud-szindróma és keratoconjunctivitis sicca is igazolódott. Az ő esetében HRCT-vizsgálattal kezdődő pulmonalis fibrosis igazolódott. A többi JDM-es beteg esetében szisztémás (extramuscularis) tünetek, úgymint gastrointestinalis, pulmonalis vagy cardialis érintettség nem jelentkeztek.

A betegek szérumában 2/11 esetben tudtunk anti-Jo-1 autoantitestet kimutatni (22%, CI: 2,29–51,7%). Mindkettőjük esetében jelentkeztek az antiszintetáz szindrómára jellemző tünetek (13) közül az arthralgia, az arthritis és a láz. Raynaud-szindróma, pulmonalis fibrosis, vagy kertész kéz kialakulását esetükben nem észleltük. Kezelésük során a kortikoszteroidok mellett második vonalbeli immun-suppresszív szert is alkalmaznunk kellett. ANA pozitivitás 9/11 (82%, CI: 48,2–97,7%) gyermek esetében igazolódott, 5/10 (50%, CI: 18,7–81,3%) beteg esetében pedig RF pozitivitás.

A JDM-ben szenvedő gyermekek betegségének kórlefolását vizsgálva a monofázisos csoportba 5 beteget (42%, CI: 15,1–72,3%), a ciklikus kórlefolású csoportba 6 beteget (50%, CI: 21,1–78,9%), a krónikus kórlefolású csoportba pedig 1 gyermeket (8%, CI: 0,21–38,5%) tudtunk besorolni. A monofázisos csoportba sorolt valamennyi gyermek myositis remisszióban van, azonban egyikük bőrtünetei perzisztálnak. A ciklikus kórlefolású csoportba tartozó betegek közül jelenleg 2 beteg esetében a dermatomyositis remissziója csak kis dózisu kortikoszteroid terápia alkalmazása mellett tartható fenn, 4 gyermek myositis pedig gyógyszer alkalmazása nélkül van remisszióban. (Ez utóbbi csoportban a bőrtüneteket tekintve, két betegünk calcinosisa esetében a remissziót egyelőre nem sikerült elérni.) A krónikus kórlefolású csoportba sorolt gyermek betegsége csak évekig tartó kezelést és számos terápiás próbálkozást (plasmapheresis/IVIG, kortikoszteroid, ciclosporin A) követően került remisszióba. Jelenleg nem igényel terápiát.

Összességében valamennyi JDM-es betegünk kezelése során sikerült a myositis remisszióját elérnünk. Két gyermek betegsége azonban csak tartósan alkalmazott kis dózisu kortikoszteroid terápia mellett tartható egyensúlyban. Egy betegünk bőrtünetei perzisztálnak, 2 további betegünk calcinosisa esetében pedig csak lassú – de folyamatos – regresszió figyelhető meg.

Megbeszélés

A tanulmányban ismertetésre kerülő felnőttkori DM-es betegek klinikai jellemzőit a 3. táblázat tartalmazza.

A JDM-es betegekben megfigyelhető bőrtünetek közül a facialis erythema és a Gottron-papula volt a leggyakoribb. Felnőtt DM-es betegek esetében a DM-re pathognomicus heliotrop rash, facialis erythema és a V-jel közel azonos arányban jelentkezett, a leggyakrabban észlelt bőrtünet a heliotrop rash volt. Érdekes megfigyelés, hogy gyermekekben a V-jel jóval ritkábban alakult ki, mint felnőttekben, viszont hasonlóan a felnőttekhez, gyakori volt a test egyéb helyein előforduló szimmetrikus macularis erythema. A periungualis teleangiectasia magasabb előfordulási gyakoriságát észleltük a felnőttkori formában. A nemzetközi irodalmi adatokkal összhangban a calcinosis előfordulása gyakoribb juvenilis DM-ben, mint a felnőtt betegekben (6, 19, 20) (4. táblázat).

Az extramuscularis manifesztációk közül az arthralgia/arthritis fordult elő leggyakrabban JDM-es betegekben. Egy gyermek esetében észleltük pulmonalis fibrosist, Raynaud-szindrómát, dysphagiát és sicca-szindrómát együttes jelenlétét progresszív szisztémás sclerosissal való társulás jegyében. Egyéb extramuscularis tünet egyik JDM-es betegben sem jelentkezett. Az extramuscularis manifesztációk összességében gyakrabban fordultak elő a felnőttkorban jelentkező DM esetében (3. és 4. táblázat).

Eredményeink a juvenilis betegek klinikai adatait elemző nemzetközi irodalmi adatoktól nem térnek el jelentős mértékben (4. táblázat). Shehata és munkatársaihoz hasonlóan a facialis erythemát és a Gottron-papulát találtuk a leggyakoribb bőrtünetnek. Ők nagyobb százalékban észlelték pulmonalis és gastrointestinalis manifesztációk jelenlétét (19). Pachman és munkatársai 79 JDM-es gyermek vizsgálata során valamennyi beteg esetében észlelték rash és izomgyengeség kialakulását. 35/79 beteg (44%) esetében dysphagia, 28/79 beteg (35%) esetében arthritis, 18/79 (23%) gyermek esetében pedig calcinosis jelenlétét tapasztalták (11). A Stockholmban megtartott EULAR 2002 konferencián Feldman és munkatársai 102 JDM-es beteg követése során szerzett tapasztalataikat mutatták be. Izomgyengesége 92/102 betegnek volt, 10/102 gyermek esetében a JDM amyopathiaás formáját észlelték. A leggyakoribb bőrtünetnek a Gottron-papulát találták (92/102). Saját eredményeinkkel összehasonlítva az extramuscularis

3. táblázat: 66 felnőttkori dermatomyositises betegünk klinikai jellemzői

Tünetek	Betegek száma, akikről rendelkezésre áll adat	(%)	Pozitív	(%)	Konfidencia- intervallum (%)
Izomgyengeség	66	100	62	93,94	85,2–98,3
Bőrtünetek					
Heliotrop rash			62	93,94	85,2–98,3
Facialis erythema			60	90,91	81,2–96,6
V-jel			59	89,39	79,3–95,6
Szimmetrikus erythema	66	100	52	78,79	67,0–87,9
Gottron-papula			51	77,27	65,3–86,7
Periungualis teleangiectasia			18	27,27	17,0–39,6
Calcinosis cutis			12	18,18	9,77–29,7
Extramuscularis tünetek					
Arthralgia/arthritis	62	93,94	32	51,61	38,6–64,5
Raynaud-szindróma	62	93,94	17	27,42	16,9–40,2
Keratoconjunctivitis sicca	42	63,64	13	30,95	17,6–47,1
Dysphagia	66	100	25	37,88	26,2–50,7
Pulmonalis fibrosis	39	59,1	11	28,2	15,0–44,9
Légzőizom érintettség	66	100	12	18,18	9,77–29,7
Cardialis érintettség	55	83,33	6	10,91	4,11–22,3
Kórlefolyás					
Akut, fulmináns			6	10,34	3,89–21,2
Monofázisos			30	51,72	38,2–65,1
Remisszió-relapszus	58	87,88	22	37,93	25,5–51,6
Krónikus, perzisztáló			0	0	0,00–6,15

Felnőttkori DM-es betegek klinikai adatainak értékelésekor a tumorról társult dermatomyositises eseteket az elemzésből kizártuk

4. táblázat: A juvenilis dermatomyositis tüneteinek előfordulási gyakorisága (27, 30)

Tünetek	Saját vizsgálatunk (n = 12)	Konfidencia intervallum (%)	Shehata és munkatársai (n = 25)	Feldman és munkatársai (n = 102)
Izomgyengeség	12/12	100%	73,5–100	90%
Heliotrop rash	8/12	66,67%	34,9–90,1	75%
Facialis erythema	11/12	91,67%	61,5–99,8	–
Gottron-papula	11/12	91,67%	61,5–99,8	90%
Gottron-jel	7/12	58,33%	27,7–84,9	–
Szimmetrikus macularis erythema	9/12	75%	42,8–94,5	–
Arthralgia, arthritis	7/12	58,33%	27,7–84,9	68%, 64%
GIT tünetek (dysphagia)	1/12	8,33%	0,21–38,5	76%
Myocarditis (SZE)	0/12	0%	0,00–26,5	–
Pulmonalis manifesztáció	1/12	8,33%	0,21–38,5	48%
Calcinosis	3/12	25%	5,49–57,2	40%

Felnőttkori DM-es betegek klinikai adatainak értékelésekor a tumorról társult dermatomyositises eseteket az elemzésből kizártuk

ris manifesztációk közül a gastrointestinalis tünetek magasabb előfordulási gyakoriságát észlelték (16). Egy 12 JDM-es beteget vizsgáló tanulmányban a betegeknek közel felében tudtak légzőfunkciós próbák segítségével klinikai tünetekkel nem járó tüdőérintettséget kimutatni. Nem találtak kapcsolatot a restriktív zavar kialakulása és a betegség aktivitása között (24). A felnőttkori IIM-k esetében jóval gyakoribb az ILD kialakulása. *Hirakata és munkatársai* 76 PM/DM-es beteg vizsgálatán során 35 esetben (46%) tudtak intersticiális tüdőbetegséget igazolni (7). A DM cardialis manifesztációja felnőttkorban is ritka, klinikai tünetek jelentkezése esetén általában igen rossz prognózissal társul (20).

Felnőttkori myositises betegek szérumának 25–40%-ában mutatható ki myositis specifikus autoantitest (MSA) (3). Juvenilis myositis esetében ezt

az arányt 11%-nak találták. A myositisszel asszociált autoantitestek (MAA) előfordulási gyakorisága felnőttkorban 25%, míg gyermekkorban 10% (17). Saját beteganyagunkban 2/9 beteg (22%) esetében igazolódott anti-Jo-1 autoantitest jelenléte. Egy korábbi vizsgálatunkban 65 felnőtt myositises beteg közül 15 esetében (10 PM-es, 5 DM-es) (23%) igazolódott ezen autoantitest pozitivitása (13). *Feldman és munkatársai* 42 JDM-es beteg szérumában vizsgálták az autoantitestek előfordulási gyakoriságát. A betegek 45%-ának szérumában tudtak kimutatni valamilyen autoantitestet. Két beteg (4,7%) anti-Mi2 autoantitest, 2 beteg (4,7%) anti-PM/ScI autoantitest, 1 beteg (2,35%) pedig anti-SSA autoantitest pozitív volt. Eddig még nem meghatározott target autoantigén ellen termelődött autoantitestet mutattak ki 14 betegben (33,3%) (6). *Shehata és*

munkatársai 25 beteg közül 15 esetében (60%) tudtak ANA pozitivitást kimutatni. Három beteg (12%) szérumban igazolódott anti-Jo-1 autoantitest jelenléte a szérumban. A 3 betegből kettő restriktív tüdőbetegségben szenvedett (19). A JDM szerológiai osztályozásának érdekében végzett kutatások alapján a felnőttkori IIM-khoz hasonlóan heterogén körképnek tűnik (1, 17).

A calcinosis kialakulása szempontjából legfontosabb rizikófaktorkok: a diagnózis és az adekvát terápia késése, a ciklikus kórlefordulás és a kezdeti alacsony dózisu kortikoszteroid kezelés (17). Nodularis típusa esetén, ha az elváltozás operábilis, meg kell kísérelni a sebészi eltávolítást. Konzervatív terápiajában biztató eredményeket értek el diltiazemmel (3–6 mg/kg/die) (10, 12). A kezelés kombinálható bisphosphonatokkal (10). Esetriportokban beszámoltak sikeres alumínium-hidroxid és magnézium-szulfát kezelésekről (9, 21).

A kórlefordulás vizsgálata során a ciklikus és a monofázisos típus előfordulását közel egyforma gyakoriságúnak találtuk (6/12 és 5/12). Felnőtt DM-es betegek között a monofázisos kórlefordulás volt a leggyakoribb (30/58). Juvenilis betegekkel összehasonlítva az akut, fulmináns kórlefordulás gyakoribb előfordulását tapasztaltuk a felnőttkori formában. A felnőtt betegek esetében az exitushoz vezető súlyos myositisben szenvedőket soroltuk az akut, fulmináns kórlefordulású csoportba. Ilyen végzetes és gyors kórlefordulást egyetlen juvenilis betegben sem tapasztaltunk, bár 3 gyermekben a súlyos myositis mozgásképtelenséghez vezetett, de mindannyiuk esetében sikerült a betegség remisszióját elérnünk. Ezzel szemben krónikus kórlefordulást csak a JDM-es betegek között tapasztaltunk, a felnőtt betegek egyikében sem fordult elő ez a forma. Miller és munkatársai 16 JDM-es betegüket a kórlefordulás vizsgálata során három csoportba sorolták: akut, fulmináns, ciklikus és krónikus-perzisztáló. Az első kettő csoportba 5/16–5/16 beteget soroltak, és 6/16 beteget a harmadik csoportba (8).

Következtetés

A juvenilis dermatomyositis ritka betegség. A klinikai tünetek sokszínűsége, a körkép heterogenitása komoly diagnosztikai nehézséget jelent. Tovább árnyalja a képet, hogy ismert a JDM amyopathiás formája is. Gyermekkorban a myositis ezenkívül gyakran fokális, ezért az izombiopsziás anyag szövettani vizsgálatának specifikitása nem kielégítő. Az extramuscularis manifesztációk (elsősorban az arthral-

gia/arthritis és az interstitialis tüdőbetegség) gyakori előfordulása miatt a körképet szisztémás betegségeknek tartjuk. A felsoroltak miatt indokoltnak gondoljuk, hogy a betegek gondozása a JDM kezelésében tapasztalatot szerzett centrumokban történjen.

IRODALOM: 1. Abinun, M., Foster, H. E., Ramesh, V. és mtsai: Heterogeneity of juvenile dermatomyositis. *Lancet*, 2000, 355, 1186. – 2. Bohan, A., Peter, J. B.: Polymyositis and dermatomyositis. Part 1 and 2. *N. Eng. J. Med.*, 1975, 292, 344-407, 403-407. – 3. Dankó K., Vereckei P., Constantin T. és mtsai: Myositis specifikus autoantitestek. *Magy Reum.*, 2001, 42, 134-141. – 4. Euwer, R. L., Sontheimer, R. D.: Amyopathic dermatomyositis. Presentation of six new cases and review of the literature. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 1991, 24, 959-966. – 5. Euwer, R. L., Sontheimer, R. D.: Dermatologic aspect of myositis. *Curr. Opin. Rheumatol.*, 1994, 6, 583-589. – 6. Feldman, B. M., Reichlin, M., Laxer, R. M. és mtsai: Clinical significance of specific autoantibodies in juvenile dermatomyositis. *J. Rheumatol.*, 1996, 23, 1794-1797. – 7. Hirakata, M., Nagai, S.: Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis. *Curr. Opin. Rheumatol.*, 2000, 12, 501-508. – 8. Miller, L. C., Sisson, B. A., Tucker, L. B. és mtsai: Methotrexate treatment of recalcitrant childhood dermatomyositis. *Arthritis Rheum.*, 1992, 35, 1143-1149. – 9. Nakagawa, T., Takiawa, T.: Calcinosis cutis in juvenile dermatomyositis responsive to aluminium hydroxide treatment. *J. Dermatol.*, 1993, 20, 558-560. – 10. Oliveri, M. G., Palermo, R., Mautalen, C. és mtsai: Regression of calcinosis during diltiazem treatment in juvenile dermatomyositis. *J. Rheumatol.*, 1996, 23, 2152-2255. – 11. Pachman, L. M., Hayford, J. R., Chung, A. és mtsai: Juvenile dermatomyositis at diagnosis: clinical characteristics of 79 children. *J. Rheumatol.*, 1998, 25, 1198-1204. – 12. Palmieri, G. M., Sebes, J. I., Aelion, J. A. és mtsai: Treatment of calcinosis with diltiazem. *Arthritis Rheum.*, 1995, 38, 1646-1654. – 13. Ponyi A., Constantin T., Dankó K.: Az antiszintetáz-szindróma. *Magy Immunol.*, 2002, 2, 13-19. – 14. Potain, C. E.: Morve chronique de forme anormale. *Bull. Soc. Hop. Paris*, 1875, 12, 314. – 15. Peloro, T. M., Miller, O. F., 3rd, Hahn, T. F. és mtsai: Juvenile dermatomyositis: a retrospective review of a 30-year experience. *J. Am. Acad. Derm.*, 2001, 45, 28-34. – 16. Ramanan, A. V. S., Parker, B. M., Feldman, B. M.: Clinical characteristics of 102 children with juvenile dermatomyositis (JDM). *Ann. Rheum. Dis.*, 2002, 61 (S1), 51. – 17. Rider, L. G., Miller, F. W.: Classification and treatment of the juvenile idiopathic inflammatory myopathies. *Rheum. Dis. Clin. North. Am.*, 1997, 23, 619-655. – 18. Rider, L. G., Miller, F. W.: Idiopathic inflammatory myopathies: clinical aspects. *Baillies Clinical Rheumatology.*, 2000, 14, 37-54. – 19. Shehata, R., al-Mayouf, S., al-Dalaan, A. és mtsai: Juvenile dermatomyositis: clinical profile and disease course in 25 patients. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 1999, 17, 115-118. – 20. Spiera, R., Kagen, L.: Extramuscular manifestation in idiopathic inflammatory myopathies. *Curr. Opin. Rheumatol.*, 1998, 10, 556-561. – 21. Stiedl, L., Dittmar, R.: Soft tissue calcification treated with local and oral magnesium therapy. *Magnesium Res.*, 1990, 3, 113-119. – 22. Symmons, D. P., Sills, J. A., Davis, S. M.: The incidence of juvenile dermatomyositis: results from a nation-wide study. *Br. J. Dermatol.*, 1995, 34, 732-736. – 23. Tabarki, B., Ponsot, G., Priour, A. M. és mtsai: Childhood dermatomyositis: clinical course of 36 patients with low dose of corticosteroids. *Europ. J. Pediatr. Neurol.*, 1998, 2, 205-211. – 24. Trapani, S., Camiciolotti, G., Vierucci, A. és mtsai: Pulmonary involvement in juvenile dermatomyositis: a two-year-longitudinal study. *Rheumatology*, 2001, 40, 216-220.

(Constantin Tamás dr., Budapest, Tűzoltó u. 7–9. 1094
e-mail: ctamas@gy2.sote.hu)

„Az optimista egyáltalán nem az, aki soha nem szenvedett, hanem az, aki átélte és legyőzte a kétségbeesést.”

Szkrjabin

A hepatitis B-vírus lamivudinrezisztens mutánsainak meghatározása

Gervain Judit dr.¹, Papp Istvánné¹, Csöndes Mihály dr.², Nemesánszky Elemér dr.³, Rácz István dr.², Ribiczey Pál dr.⁴, Telegdy László dr.⁵, Tornai István dr.⁶ és Weisz György dr.⁷

Fejér Megyei Szent György Kórház, I. Belgyógyászat, Hepato-Pancreatologiai Részleg és Vírusserológiai Laboratórium, Székesfehérvár (főorvos: Gervain Judit dr.)¹

Petz Aladár Megyei Kórház, I. Belgyógyászat, Győr (osztályvezető főorvos: Rácz István dr.)²

Budai Irgalmasrendi Kórház, Belgyógyászat, Budapest (osztályvezető főorvos: Nemesánszky Elemér dr.)³

Zala Megyei Kórház, Infektológia, Zalaegerszeg (osztályvezető főorvos: Ribiczey Pál dr.)⁴

Szent László Kórház, III. Belgyógyászat, Budapest (osztályvezető főorvos: Telegdy László dr.)⁵

Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, II. Belklinika (igazgató: Udvardy Miklós dr.)⁶

Kenézy Gyula Kórház, Infektológia, Debrecen (osztályvezető főorvos: Dalmi Lajos dr.)⁷

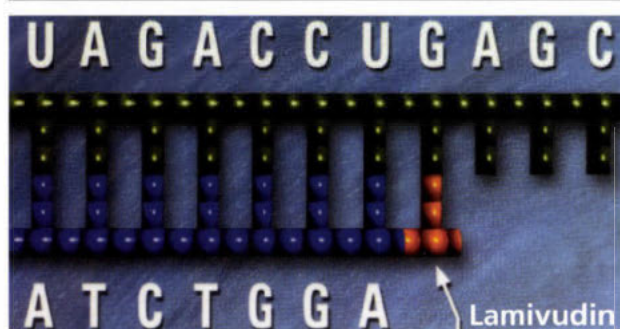
Bevezetés: A krónikus B-hepatitis terápiájában az interferon mellett széles körben alkalmazott hatásos antivirális szer a lamivudin. Ez a nukleozidanalóg a virális DNS-be beépülve gátolja az RNS-függő DNS polimeráz működését, a reverz transzkripciót, ezzel elnyomja a virális fehérje szintézist és a HBV szaporodását. Előnyei mellett – mint hatékony vírusreplikáció gátlás, enyhe mellékhatás és orális adagolás – a legnagyobb problémát a terápia alatt a kezelés idejével arányosan növekvő számú lamivudinrezisztens mutáns megjelenése okozza. **Célkitűzés:** 1 év óta végzik Székesfehérváron, a Fejér Megyei Szent György Kórház I. Belgyógyászati Osztály Vírusserológiai Laboratóriumában a HBV DNS-polimeráz gén C és B domén mutánsainak és a lamivudinrezisztens YMDD variánsoknak a kimutatását és a típus meghatározását. A szerzők tanulmányukban a lamivudinrezisztencia kialakulásának molekuláris biológiai hátterét tekintik át, majd a vizsgálat módszertanát és kezdeti eredményeket mutatják be. **Betegek:** 7 országos hepatológiai centrumban kezelt 18 krónikus B-hepatitiszes betegnek (nő: 4; férfi:14) a kezelés 6. és/vagy 12., 18. havi szérummintáit analizálták. **Módszer:** A HBV polimeráz gén 528, 552 és 555 codon mutánsait határozták meg nested polimeráz láncreakció és reverz hibridizáció módszerével. **Eredmények:** 18 betegből 10-nél igazolták az M528, V552, I552 és I555 mutánsok különböző kombinációit. **Következtetés:** Ma még Magyarországon a krónikus B-hepatitis enyhe és előrehaladott stádiumaiban is csak gyógyszeres kezelés alkalmazható. A bemutatott új diagnosztikai módszer a hatástalan lamivudinkezelés okának tisztázására alkalmas. A terápiaerezisztenciát a reagálás hiánya vagy a mutánsok megjelenése okozhatja. Az YMDD variánsok kimutatásával a klinikai kép, a biokémiai és a virológiai paraméterek együttese alapján az orvos dönteni tud a kezelés felfüggesztéséről vagy új gyógyszer beépítéséről.

Kulcsszavak: lamivudin, HBV polimeráz gén, nested polimeráz láncreakció, reverz hibridizáció

Determination of the lamivudine resistant mutants of hepatitis B virus. Introduction: In addition to interferon, lamivudine is the other widely used antiviral agent in the therapy of chronic hepatitis B. This nucleoside analogue inhibits the RNA-dependent DNA polymerase and the reverse transcription by integrating in the viral DNA, which results in the secondary suppression of viral protein synthesis and replication of HBV. It has numerous advantages such as effective viral inhibition, mild side effects and the possibility of oral administration; on the other hand it poses the problem of time-correlated appearance of lamivudine resistant mutants during therapy. **Aims:** In the Virusserology Laboratory of the Department I. Internal Medicine, Szent György Hospital, Székesfehérvár, detection and type determination of the therapy resistant mutants in the C and B domains of HBV DNA polymerase gene has been carried out for one year. In this paper, the authors review the molecular biological background of lamivudine resistance and summarise the applied test methodologies and the early results. **Patients:** Six-month and/or 12-, 18-month samples of 18 chronic hepatitis B patients (4 women/14 men) treated in seven Hepatology Centres in Hungary were analysed. **Methodology:** Mutants of codons 528, 552, and 555 in the HBV polymerase gene were determined by nested polymerase chain reaction and reverse hybridization. **Results:** M528, V552, I552 and I555 mutants in different variations could be detected in ten out of 18 patients. **Conclusions:** Nowadays, drug therapy is the only treatment option used for the therapy of early and progressed chronic hepatitis B in Hungary. This new diagnostic technique was introduced to clarify the background of ineffective lamivudine therapy. Therapy resistance can occur due to the lack of reaction or the appearance of the special, therapy resistant mutants of the virus. Detection of these YMDD mutants together with the clinical picture and the biochemical and virological parameters can help in forming a decision about cessation of lamivudine therapy or application of a new drug.

Key words: lamivudine, HBV polymerase gene, nested polymerase chain reaction, reverse hybridization

A krónikus B-vírus hepatitis terápiájának célja a vírus eliminációja a fertőzött sejtekből, a vírusreplikáció tartós elnyomása (HBeAg és HBV DNS eltűnése a szérumból), a májbetegség remisszióba kerülése (ALT-érték normalizálódása és a gyulladás hisztológiai aktivitásának csökkenése), és ezzel a hepatocellularis carcinoma kialakulásának megelőzése. Az elmúlt évtizedben az egyedüli és mérsékelt hatásos antivirális kezelés az interferon volt. Az utóbbi években került bevezetésre egy új szer, az orálisan adható nukleozidanalóg lamivudin. Felszívódása gyors, a vérben 0,5–1,5 óra alatt éri el csúcskoncentrációját, 70%-a a vesén keresztül, köztelen formában ürül ki. Kémiailag (-)-β-L-2',3'-dideoxi-3'-thiacytidin, melynek foszforilált formája közvetlen antivirális hatású a hepatitis B-vírus (HBV) és a humán immundeficiencia vírus (HIV) esetében. Beépül a képződő DNS-szállba, láncterminációt okoz és gátolja a virális RNS-függő DNS-polimerázokat, a reverz transzkripciót, ezzel leállítja a virális DNS szintézist 1. ábra. Hatására fokozódik a HBeAg szerokonverzió, javul a máj hisztológiai képe (10, 13). Orális adagolása miatt alacsony compliance-ű betegnél, minimális és enyhe mellékhatása miatt (haemolysis, hyperuricaemia) gyermekkorban és dekompenzált májcirrhosisban is alkalmazható (19).



1. ábra: A lamivudin hatásmechanizmusa

Tartós adása során két probléma merült fel. Egyik az aránylag magas relapsusráta, mely az 1 és 2 éves kezelés felfüggesztése után 38% illetve 49% (10). Ennek magyarázata, hogy a szer a vírusreplikációt gátolja, de a hepatocyták magjába beépült, a víruszaporodás genetikai információját tartalmazó, kovalensen zárt, cirkuláris B-vírus nukleinsavat, a cccDNS-t nem tudja elpusztítani. A terápia felfüggesztésekor ebből újra megindul a víruszaporodása. Emiatt a szert tartósan kell alkalmazni, a megkezdett kezelést nem szabad abbahagyni.

Ennek ellentmond a másik probléma, a gyógyszerrel szemben fokozatosan kialakuló rezisztencia. A terápia alatt a kezelés idejével arányosan növekvő számban lamivudinrezisztens mutánsok jelennek meg (15, 21).

Hazánkban harmadik éve alkalmazzuk a krónikus B-hepatitises betegek kezelésében a lamivudint. A rezisztens mutánsok kimutatását és típusuk meghatározását 1 éve kezdtük meg laboratóriumunkban. Közleményünkben a módszertan leírását és a kezdeti eredményeket foglaltuk össze.

Betegek

Részlegünkön és az ország 6 hepatológiai centrumában lamivudinnal kezelt 18 krónikus B-hepatitises betegnek (nő: 4; férfi: 14) a kezelés 6. és/vagy 12., 18. havi mintáit vizsgáltuk. A betegek életkora 36–73 év között volt (átlag: 49 év).

A krónikus B-hepatitis diagnózisának kritériumai a következők voltak: minimum 6 hónapon át a szérum-ALT a normálérték felső határának kétszerese; HBsAg és/vagy HBeAg pozitívitas; HBV DNS pozitívitas reverz hibridizációs módszerrel; májbiopsziával igazolt hisztológiai aktivitás (nem történt biopszia igazolt coagulopathia esetén és a beteg hozzájárulásának hiányában).

Terápiás protokoll: 14 beteg napi 100 mg, 4 immun-suppresszióban részesülő, vesetranszplantáción átesett beteg napi 50 mg lamivudint kapott. Minden beteget követünk a terápia előtt minimum 6 hónapig, a kezelés alatt 1 majd 2 havonta, a terápia felfüggesztése után 3, majd 6 havonta.

A betegek vizsgált adatai közül az életkor, nemi megoszlás, bazális ALT-, HBV-DNS-szint, hisztológiai aktivitási index értékek az 1. táblázatban láthatóak.

Módszer

HBsAg- és HBeAg-vizsgálatot „microparticle” enzimimmunoassay (MEIA) módszerrel (HBsAg V.2 és HBe 2; Abbott) végeztük.

Bazális HBV DNS mennyiségi meghatározása hibridizációs módszerrel, kemilumineszcenciás detektálással (Hybrid Capture® II HBV DNA Test; Digene-Abbott) történt. A vizsgálat érzékenysége alsó határa: 4×10^5 pg/ml. (Ma már az időközben kifejlesztett PCR-módszerrel végezzük ezt a mérést is.)

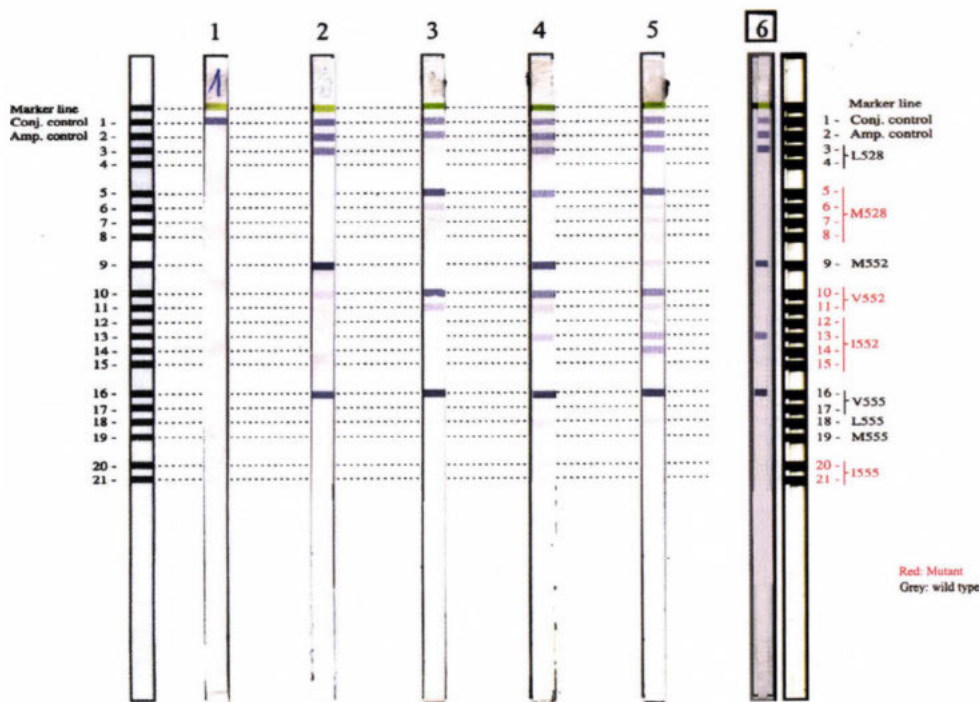
A terápia követéshez a HBV DNS mennyiségi meghatározását PCR-módszerrel végeztük (Cobas Amplicor HBV Monitor; Roche). A teszt érzékenysége alsó határa 2×10^2 kópia/ml.

A máj kezelés előtti hisztológiai eredményét összesített Knodell-féle aktivitási index alapján adtuk meg.

HBV lamivudinrezisztens mutánsok meghatározásához nested PCR és reverz hibridizációs csík módszer kombinációját használtuk (16).

Módszertani leírás: A vírusnukleinsav preparálást a QIAgen cég vegyszereivel végeztük (QIAamp® DNA mini Kit 50). Az amplifikáció az Inno-LiPA HBV DR (Innogenetics) teszt külső és belső primereivel, a QIAgen reagensekből készült master mixszel, Perkin-Elmer 9600 Thermocyclerben történt. A nested amplifikáció első köre 40 ciklusból, a második köre 35 ciklusból állt. Ennek során a HBV B és C doménjának polimeráz gén részét amplifikáltuk. A biotinnal jelölt amplifikált terméket reverz hibridizációval kötöttük az Inno-LiPA HBV DR teszt 19 különböző oligonukleotid szondát tartalmazó nitrocellulóz csíkjához. A kapcsolódást streptavidinnal jelzett alkalikus foszfáttal és BCIP/NBT szubsztrát színreakciójával (bíbor-barna) detektáltuk. Az eredményt gyári leolvasó kártya segítségével értékeltük 2. ábra.

A teszt érzékenysége: mutáns vírus 10^3 kópia/ml értéktől, illetve a vad vírus 4–5%-át elérő mennyiségnél lehet kimutatni.



2. ábra: Lamivudinrezisztens mutánsok típusai betegeinkben

Eredmények

A 18 beteg közül 14 beteg májstátusáról van szövettani eredményünk. A betegek felénél vagy cirrhosis volt a diagnózis, vagy az összesített Knodell-index 10 feletti volt. Négy beteg vesetranszplantáció miatt immunuszuppressziós terápiában részesült, 1 betegnél pedig a kezelés elején hepatocellularis carcinoma igazolódott. Ezek alapján elmondható, hogy betegeink felénél a lamivudinkezelést előrehaladott, májcirrhosisba progrediáló krónikus B-hepatitis stádiumában kezdtük.

Négy betegnél a kezelés 6. hónapjában történt vizsgálat. Közülük 1 beteg csak 6 hónapig kapott gyógyszert, 2 beteg még kezelés alatt áll, a negyedik beteg primer hepatocellularis carcinoma miatt meghalt. A terápia alatt lévő két beteg nukleinsavvizsgálata PCR-technikával negatív lett és mutánst sem tudtunk eddig kimutatni.

A 12 hónapos kezelést kapott 9 beteg közül ötnél, a kezelés 18. hónapjában lévő 6 beteg közül háromnál igazoltunk különböző típusú mutánsokat. A kezelés alatt álló 14. beteg nukleinsav-vizsgálata a 18. hónapban PCR-módszerrel negatív, a többi beteg HBV DNS pozitív. A hibridizációs és a PCR-technikák közötti jelentős szenzitivitáskülönbség miatt nem mondható pontos vélemény a 6. és a 18. betegről. A mutánsok megjelenésének aránya magas, 10/18 lett. Egy immunuszuppresszióban részesülő, vesetranszplantáción átesett beteg májelégtelenség miatt meghalt. A lamivudinkezelés felfüggesztése a

többi betegnél nem járt jelentősebb májfunkcióromlással. Az eredményeket az 1. táblázatban foglaltuk össze.

A különböző mutánsok együttes megjelenésének variációi az alábbiak voltak:

5 betegben: M528 + V552

2 betegben: M528 + V552 + I552

1 betegben: V552 + I552

1 betegben: I552

1 betegben: I555

A vizsgált 528., 552. és az 555. codon variánsai a HBV „A” genotípusára jellemzőek.

Eredményeink megegyeznek a nemzetközi irodalomban közltekkel, mely szerint az 552. és az 528. pozíciókban együtt megjelenő aminosavcsere kifejezett lamivudinrezisztenciát okoz, csak az 552 pontban jelentkező aminosavváltás azonban enyhe rezisztenciával jár (14). Ilyen mutánst 2 betegünkönél találtuk. Egyikükönél (9. beteg) az ALT-érték normáltartományú, a másik beteg (12. beteg) magas aktivitású hepatitisét nagy valószínűséggel nem csak a lamivudin rezisztencia okozza.

Megbeszélés

A krónikus B-hepatitis változó gyakorisággal, de az egész világon elterjedt betegség (15). A magyar egészségügy a donorok és a vérkészítmények vizsgálatával, a terhes nők kötelező szűrésével, a veszélyeztetettek aktív és passzív immunizálásával, a ser-

1. táblázat: Betegeink elemzett adatai

Betegek	Nem	Kor (év)	Bazális ALP (IU/ml)	Májbiopszia (Knodell-index)	Lamivudin mutáns vizsgálat ideje	Mutánsok	HBV DNS (a vizsgálat idején)	Megjegyzés
1.	ffi	60	333	cirrhosis	6. hónap	–	PCR negatív	Terápia folyamatban
2.	ffi	64	80	(Syncumar th.)	6. hónap	M528, V552	PCR pozitív	
3.	nő	68	200	cirrhosis + HCC	6. hónap	M528, V552, I552	PCR pozitív	Exitus, HCC
4.	ffi	51	316	12	6. hónap	–	PCR negatív	Terápia folyamatban
5.	nő	57	59	4	12. hónap	M528, V552, I552	PCR pozitív	
6.	ffi	39	92	2	12. hónap	M528, V552	hibr. teszt: negatív	
7.	ffi	49	129	–	12. hónap	–	PCR pozitív	
8.	ffi	40	340	12	12. hónap	–	PCR pozitív	
9.	ffi	73	258	14	12. hónap	I552	PCR pozitív	Normális ALT
10.	ffi	47	97	8	12. hónap	M528, V552	PCR pozitív	Normális ALT
11.	ffi	46	146	12	12. hónap	V552, I552	PCR pozitív	
12.	ffi	36	131	aktív hepatitis	12. hónap	–	PCR pozitív	
13.	ffi	38	149	7	18. hónap	–	PCR pozitív	
14.	nő	53	170	8	18. hónap	M528, V552	PCR negatív	Terápia folyamatban
15.	nő	40	108	5	18. hónap *	M528, V552	PCR pozitív	Vesetranszplant.
16.	ffi	38	273	–	18. hónap *	I555	PCR pozitív	Vesetranszplant., exitus, coma hep.
17.	ffi	46	76	–	18. hónap *	–	PCR pozitív	Vesetranszplant.,terápia folyamatban
18.	ffi	38	96	14	18. hónap *	–	hibr. teszt: negatív	Vesetranszplant.,terápia folyamatban

* Lamivudin dózisa 50 mg/nap
HCC = hepatocellularis carcinoma

dülők ingyenes és az egészségügyiek kötelező védőoltásával megteremtette az alapját a fertőzési lánc megszakításának. Hazánk a WHO felmérése szerint is az alacsonyan fertőzött régióba tartozik. A megyei vérellátó állomások adatai alapján a donorok között 0,1–0,4% a HBsAg-hordozók előfordulása (4, 6, 12, 18). A terhes nőknél a HBsAg-hordozás prevalenciája 0,1–1,3% (7). A HBV pozitív betegek száma így hazánkban szerencsére elég kicsi, végleges gyógyításuk azonban nem megoldott. Egyetlen lehetőség a gyógyszeres antivirális kezelés. Végstádiumú májcirrhosis állapotában vagy hepatocellularis carcinoma kialakulásakor a túlélést jelentő májtranszplantációt – az egész életen át szükséges hiperimmun gamma-globulin költségvonzata miatt – hazánkban ma még nem végzik. A fentiek miatt kiemelten fontos az egyre hatékonyabb gyógyszerek kifejlesztése és ezek biztosítása betegeink számára.

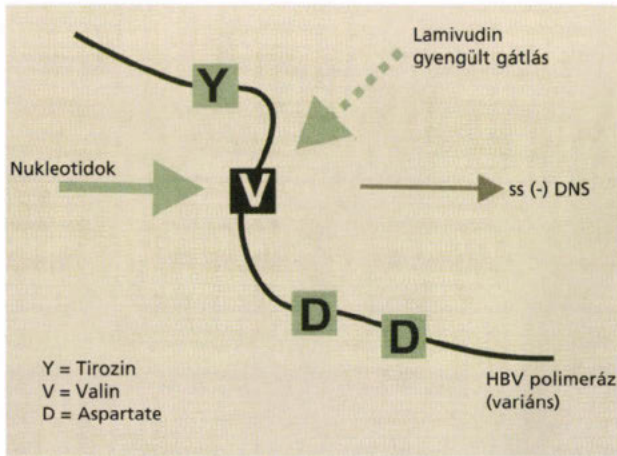
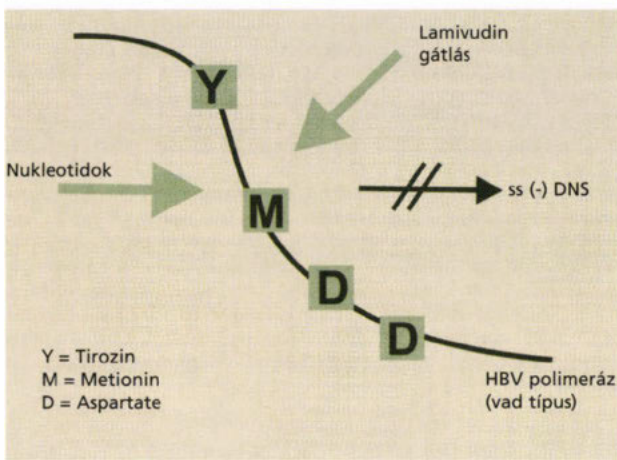
A HBV genom megközelítően 3200 bázispárból álló cirkuláris, részlegesen kettős szálú DNS. Négy fontos génszakasz különíthető el benne: pre-S/S, precore/core, X és P gén. Ezek kódolják a vírus felépítésében részt vevő és a szaporodásához szükséges 7 különböző funkciójú fehérjét (10). A pre-S/S génről átíródó, a vírus külső burkát alkotó 3 fajta felületi, „surface” (HBsAg) glikoprotein alapján a B-vírus 9 genotípusát (A-G) különítjük el (5). A hepatitis C-vírushoz hasonlóan a B-vírus genotípusok megoszlása is földrajzilag meghatározott. Európában

a kiszámú „D” genotípus mellett az „A” előfordulása a domináns (17).

A HBV P génje kódolja a DNS-polimeráz és reverz transzkriptáz funkciót ellátó proteint, mely a víruszaporodás kulcsfontosságú enzime. Az antivirális terápiában használt nukleozidanalógnak, a lamivudinnak ez a támadáspontja. A gyógyszer „mellékhatásaként” kialakuló terápiaerezisztens polimerázvariánsok leggyakrabban a HBV genom magasan konzervált régiójában alakulnak ki. A C domén (aa 548-558) mutációja leggyakrabban az ún. YMDD területen (tirozin, metionin, aszparagin, aszparagin) eredményez aminosav cserét (3. ábra). Az 552. codonban a metionin helyett valin (M552V; YVDD variáns) vagy izoleucin (M552I; YIDD variáns) jelenik meg. Ritkábban előforduló variáns még az I555. Ezekhez csatlakozóan gyakori a B domén mutációja (aa 511-537), mely az 528. codonban a leucin metioninra történő cseréjét eredményezi (L528M) (2). Ezek mellett egyre több közlemény számol be új variánsokról is, ilyen pl. az A529T, mely stop codont jelent a HBV surface génjén, és ezzel a HBsAg kiürülése gátlódik (13, 21).

A lamivudinkezelés sikertelenségének két oka lehet: vagy a szer hatástalan, vagy a gyógyszerrel szemben rezisztens mutánsok alakultak ki.

A mutánsok okozta terápiaerezisztencia kialakulására molekuláris biológiai magyarázatot a virális enzimek 3 dimenziós kristályszerkezeti modelljének vizsgálata adott. Röntgensugár kristallográfiával és



3. ábra: A HBV polimeráz enzim lamivudinrezisztens YMDD variánsa

mágneses rezonancia spektroszkópiával a HIV reverz transzkriptáz struktúrájának mintájára modellezték a HBV polimeráz enzim tercier kristályszerkezetét és ezen belül azonosították a lamivudin aktív kötődési helyét. Ha az enzim YMDD területén aminosavcsere jön létre (pl. YMDD → YIDD vagy YVDD), a metionin helyére lépő elágazó szénláncú izoleucin vagy valin a térszerkezet megváltoztatásával elfedi a lamivudin aktív kötődési helyét, így a lamivudin nagyméretű kénatomjával már nem fér hozzá és így hatástalanná válik (20). Egy másik antivirális készítmény, az adenin analóg adefovir dipivoxil aciklikus szerkezetével a mutánsokban kialakult szűkebb kötőhelybe is befér. Ezzel magyarázható, hogy ez a gyógyszer a vad vírussal és a lamivudinrezisztens mutánsokkal szemben is hatékony (3, 11, 14).

Mutánsok megjelenésekor klinikai áttörés, „breakthrough” manifesztálódhat. A vérben hibridizációs teszttel mérhetetlenül alacsonnyá vált HBV DNS újra megjelenik. 1, 2, 3 és 4 éves utánkövetéses vizsgálatok 14%, 38%, 49%, és 66%-os, más tanulmányok már az egyéves terápia végén 43%-os rezisztenciát igazoltak (8, 9, 10). Attól függően, hogy mennyire szenzitív módszert használunk, a mutánsok kimutathatósága az ALT- és HBV DNS-értékek emelkedése előtt már 1–7 hónappal lehetséges (1,

14). Ilyen érzékenyített PCR reakció a „peptide nucleic acid-PCR” (PNA-PCR), mellyel 10^3 – 10^9 vad vírus mellett 0,01%-0,001% mutánsot ki tudnak mutatni.

Ezzel a módszerrel végzett vizsgálatoknál számoltak be már az antivirális kezelés megkezdése előtt is kis számú YMDD mutánsról tünetmentes betegek vérében. (8). Feltételezik, hogy ezek a betegek terápiarezisztensek lesznek már a lamivudinkezelés elején.

Mutánsok megjelenése esetén a betegség kimenetele változó. Leírtak akut fellángolásokat, a hepatitis súlyossá válását és a manifeszt májcirrhosis dekompenzálódását. A gyakorlatban azonban ennek a fordítottja dominál, a megjelenő mutánsok ellenére is a hepatitis lefolyása enyhe, alacsony aktivitású. Ezt a jelen lévő vad típusú vírus szaporodásának elnyomása és a mutánsok gyengébb patogenitása magyarázza. A fentieket összefoglalva úgy tűnik, hogy az egyéves vagy ennél rövidebb kezelés felfüggesztése után a betegek nagy százalékánál várható a betegség fellángolása, túl hosszú terápia esetén pedig a betegek egyre nagyobb százalékánál alakul ki rezisztencia (10).

Következtetés

A krónikus B-hepatitises betegek gyógyítása a világ nagy részén, így hazánkban is csupán gyógyszeres antivirális kezeléssel történik. Az összefoglalónkban bemutatott új módszer a B-vírus-hepatitisz diagnosztikai lehetőségeit bővíti. A nested polimeráz láncreakció és a reverz hibridizáció módszerével az A genotípusú HBV polimeráz gén C és B doménjának lamivudinrezisztenciát okozó mutánsait tudjuk kimutatni. Munka-, költségigénye és az általa nyert speciális információ alapján a módszer nem rutin vizsgálat. Értéke az antivirális terápiára nem reagáló betegek és a terápiarezisztens mutánsok okozta klinikai „breakthrough” elkülönítésében van. Utóbbi esetben a mutánsokra is ható új antivirális szer, pl. az adefovir dipivoxil adása szükséges, a gyógyszer hatástalansága esetén pedig más hatásmechanizmusú kezelést kell választanunk.

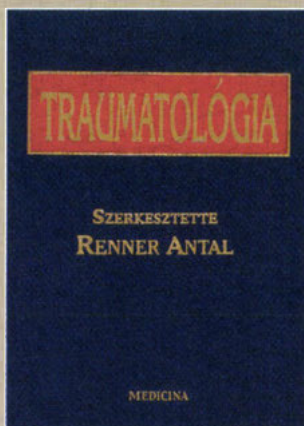
IRODALOM: 1. Aberle, S. W., Kletzmayer, J., Watschinger, B. és mtsai: Comparison of sequence analysis and the INNO-LiPA HBV DR line probe assay for detection of lamivudine-resistant hepatitis B virus strains in patients under various clinical conditions. *J. Clin. Microbiol.*, 2001, 39, 1972-1974. – 2. Allen, M. I., Gauthier, J., Deslauriers, M. és mtsai: Two sensitive PCR-based methods for detection of hepatitis B virus variants associated with reduced susceptibility to lamivudine. *J. Clin. Microbiol.*, 1999, 37, 3338-3347. – 3. Benhamou, Y., Bochet, M., Thibault, V. és mtsai: Safety and efficacy of adefovir dipivoxil in patients co-infected with HIV-1 and lamivudine-resistant hepatitis B virus: an open-label pilot study. *Lancet*, 2001, 358, 718-723. – 4. Berencsi Gy.: A hepatitis B vírusfertőzésről. *Magyar Orvos*, 2002, X, 46-47. – 5. Blum, E. H.: Barients of Hepatitis B, C and D Viruses: Molecular Biology and Clinical Significance. *Digestion*, 1995, 56, 85-95. – 6. Dömök I.: Az influenzától az AIDS-ig: eredmények, elemzések, aggályok. *Egészségtudomány*, 1997, 41, 194-210. – 7. Kékési Zs., Nika M., Mikola I.: A terhesek hepatitis B szűrésével és a vírus vertikális transzmissziójával szerzett tapasztalataink. *Orv. Hetil.*, 1993, 134, 1515-1520. – 8. Kirishima, T., Okanoue, T., Daimon, Y. és mtsai: Detection of YMDD mutant using a novel sensitive method in chro-

nic liver disease type B patients before and during lamivudine treatment. *J. Hepatol.*, 2002, 37, 259-265. – 9. *Leung, N. W. Y., Lai, C. L., Chang, T. T. és mtsai:* Extended lamivudine treatment in patients with chronic hepatitis B enhances hepatitis B e antigen seroconversion rates: results after 3 years of therapy. *Hepatology*, 2001, 33, 1527-1532. – 10. *Lok, A. S. F., McMahon, B. J.:* Chronic Hepatitis B. *Hepatology*, 2001, 34, 1225-1241. 11. *Perrillo, R., Schiff, E., Yoshida, E. és mtsai:* Adefovir dipivoxil for the treatment of lamivudine-resistant hepatitis B mutants. *Hepatology*, 2000, 32, 129-134. – 12. *Péter Cs., Boldizsár M., Fodor E.:* A transzfúzió népegészségügyi vonatkozásai Szabolcs-Szatmár-Bereg Megyében 1993-1998 között. *Kórház*, 7, 1, 37-40. – 13. *Pramoolsinsup C.:* Management of viral hepatitis B. Quadrennial Review. *J. Gastroen. Hepatol.*, 2002, 17 (Suppl.), S126-S146. – 14. *Rosenberg, P. M., Dienstag, J. L.:* Therapy with nucleoside analogues for hepatitis B virus infection. *Clinics in Liver Disease*, 1999, 3, 349-361. 15. *Roure C.:* Overview of epidemiology and disease burden of hepatitis B in the European region. *Vaccine*, 1995, 13 (Suppl.), S18-21. – 16. *Stuyver, L., Geyt, C., Gendt, S. és mtsai:* Line probe assay for monitoring drug resistance in hepatitis B virus-infected patients during antiviral therapy. *J. Clin. Microbiol.*, 2000, 38, 702-707. 17.

Swenson, D. P., Geyt, C., Russel, A. E. és mtsai: Hepatitis B Virus Genotypes and HBsAg Subtypes in Refugees and Injection Drug Users in the United States Determined by LiPA and Monoclonal EIA. *J. Med. Virol.*, 2001, 305-311. – 18. *Tóth L., Wágenhoffer K., Vörös K.:* A donorok vírusserológiai szűréseinek (HIV, HCV, HBsAg) tapasztalatai a Petz Aladár Megyei Kórház Vértranszfúziós Osztályán (1986-1997). *Transzfúzió*, 1998, 31, 107-110. – 19. *Villeneuve, J. P., Condreay, L. D., Willems, B. és mtsai:* Lamivudine treatment for decompensated cirrhosis resulting from chronic hepatitis B. *Hepatology*, 2000, 31, 207-210. – 20. *Yao, N., Hong, Z., Lau Y. N. J.:* Application of structural biology tools in the study of viral hepatitis and the design of antiviral therapy. *Gastroenterology*, 2002, 123, 1350-1363. – 21. *Yeh, C. T., Chien, R. N., Chu, C. M. és mtsai:* Clearance of the original hepatitis B virus YMDD-motif mutants with emergence of distinct lamivudine-resistant mutants during prolonged lamivudine therapy. *Hepatology*, 2000, 31, 1318-1326.

(Gervain Judit dr., Székesfehérvár, Seregélyesi u. 3-5. 8000 c-mail: jgervain@mail.fmkorhaz.hu)

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 tudtunk: sokan és nagyon várták e hiánypótló munka megjelenését! Úgy ítéljük meg, hogy a könyv generális átdolgozást nem igényel. Tartalmát mindössze egy új fejezettel bővítettük. Talán nem zavaró, hogy az új fejezetet nem a téma logikája szerint helyeztük el a könyvben, ami hosszabb időt igényelt volna, jelentős anyagi ráfordítással. Őszintén reméljük, hogy a 2. kiadás gyors megjelenésével könyvünk újabb érdeklődők számára válik elérhetővé.”

Prof. Dr. Renner Antal

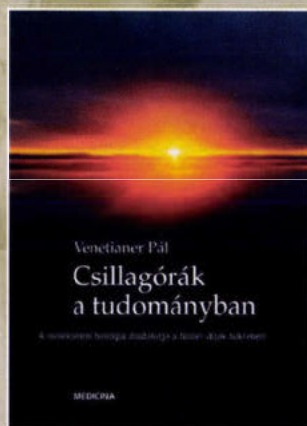
Formátum: 202 × 285 mm Terjedelem: 1124 oldal Bolti ár: 14 700 Ft

Csillagórák a tudományban A molekuláris biológia diadalútja a Nobel-díjak tükrében

Venetianer Pál

„Serdülőkorom kedves olvasmánya volt Stefan Zweig *Az emberiség csillagórái* című kis könyve, amelyben a szerző a rá jellemző, kissé felületes romantikával, nagy tárgyi tudással és kiváló drámai érzéssel villantotta fel egy-egy rövid írásban az emberi történelem és kultúrhistoria nagy pillanatait, fordulópontjait. Nem vagyok biztos benne, hogy ez a megközelítésmód alkalmas a tudomány, különösen a modern tudomány egy fontos területének bemutatására, természetesen Zweig írásművészetével sem mernék versenyezni, de mégis megpróbálkoztam azzal, hogy a könyvben a molekuláris biológia huszadik század végi diadalútját hőseim és azok nagy felfedezéseinek keresztül mutassam be az érdeklődő olvasónak.”

Formátum: 142 × 197 mm Terjedelem: 320 oldal Bolti ár: 1690 Ft



Belgyógyászat

Az irbesartan csökkenti az albuminuria mértékét 2-es típusú diabeteses microalbuminuriás betegekben, függetlenül az egyidejű hypertóniától. Sasso, F. C. és mtsai (Via F. Petrarca, 64 I-80122 Napoli, Olaszország): *Diabetes Care*, 2002, 25, 1909-1913.

Ismeretes, hogy az ACE-inhibitorok késleltetik a diabeteses nephropathia progresszióját és csökkentik az albumin kiválasztás mértékét is, mégpedig a vérnyomás viselkedésétől függetlenül. Az angiotenzin II-receptor-antagonisták microalbuminuriára és vérnyomásra gyakorolt hatása is egyre inkább ismertté válik. A nápolyi 2. sz. egyetem klinikáinak munkatársai azt vizsgálták, hogy az egyik ilyen angiotenzin II-receptor-antagonista szer (irbesartan) hogyan változtatja a 2-es típusú diabetesben szenvedő betegek microalbuminuriáját és vérnyomását hypertóniás és normotóniás betegekben.

A terápiás vizsgálatba 64 hypertóniás és microalbuminuriás, valamint 60 normális vérnyomású 2-es típusú ugyancsak microalbuminuriás férfi beteget választottak be, akik klinikai jellemzőikben nem tértek el különösebben egymástól. 15 napos placebo előkezelés után a betegek egyik csoportja 150 mg irbesartant kapott naponta kétszer szájon át, a másik csoport placebokezelésben részesült. 70 napon keresztül folyt a terápia. A hypertóniás betegeket is 2 csoportra osztották, egyik felük irbesartant, másik felük placebót kapott, majd a 2 csoport terápiaját megcserélték. Ugyanígy jártak el a normális vérnyomású betegek kezelését illetően is. A vizsgálat *elsődleges végpontja* az volt, miként változik az *albuminürítés mértéke*. A *másodlagos végpontot* a *systolés és diastolés vérnyomás alakulását* jelentette. Egyidejűleg nézték a HbA_{1c}-szint viselkedését, a betegek eredeti beállításán nem változtattak sem étrendi, sem gyógyszeres téren.

Az eredmények meggyőzőek voltak mindkét csoportban az albumin kiválasztás csökkentését tekintve, az *irbesartankezelésre* a hypertóniás és

nem hypertóniás betegekben a placebohoz viszonyítva *szignifikánsan csökkent az albuminürítés* (31–40 µg/minimal kiinduláshoz viszonyítva). A *systolés és diastolés vérnyomás* ugyan-csak *szignifikánsan csökkent a hypertóniások között*, a normális vérnyomású betegekben nem volt értékelhető változás az irbesartankezelés során. A HbA_{1c}- és a szérumkáliumszint a terápia során változatlan maradt. A betegek az irbesartant és a placebót is jól tűrték, összesen 27 esetben (22%) észleltek mellékhatásokat (a placebóval kezelt csoportban 11%, az irbesartannal kezelt között 14,5%). Leggyakrabban légúti infekciók és fejfájás fordult elő, hypoglykaemia és hányinger csak igen ritkán, a betegeknek nem kellett ezek miatt megszakítaniuk a terápiás vizsgálatot.

Az eredmények azt bizonyították, hogy az irbesartan renoprotectiv hatása független a betegek vérnyomásától, mert a normális vérnyomású microalbuminuriás betegek között is csökkentette a kezdeti albumin kiválasztás mértékét a vérnyomás befolyásolása nélkül.

Iványi János dr.

Betegbiztosítási kérdések

Mennyi időt dolgozhat az orvos mellékállásban. B. W. Fortsch. *Med.*, 2002, 144, 56.

Németországban az egészségbiztosító által finanszírozott ellátásért fizetett munkabér a „pontok”-tól függ, és a biztosítóval kötött szerződés alapján kapott összeg nem lyukasztja ki az orvosok zsebét, ezért igyekeznek sokan kiegészítő munkát is vállalni. A biztosító azonban ezt nem nagyon veszi szívesen, mert attól tart, hogy az orvos majd nem látja el a betegeit rendesen, és erre a biztosító fizet rá.

Németországban van egy szövetségi szociális bíróság, amely ilyen vitás esetben tisztázza a jogi helyzetet.

Egy pszichoterapeuta esetét ismerteti a cikk, azzal a megjegyzéssel, hogy ugyanez vonatkozik a bíróság szerint az orvosokra is.

A terapeuta heti 19 órát dolgozott egy egyetemi intézetben és most biztosított betegeket is el akar látni. A szerződést azzal a megszorítással kötötte vele a biztosító, hogy heti 15 óránál többet nem dolgozhat, és az egyetemi főmunkáját illetően továbbra is akut esetekben sürgősségi ellátást kell nyújtania, mint azt korábban is tette.

A bíróság pedig azt a döntést hozta, hogy aki biztosítottak számára rendel, maximum heti 13 órát vállalhat el más állásban. Ez esetben tehát főállássá vált a rendelés és mellékállássá az eredetileg főfoglalkozású egyetemi intézet. A bíróság szerint a biztosított betegek érdeke, hogy ne legyen az orvos túlterhelt, és ha más dolga is van (saját gyermekei nevelése) a 13 óra is csökkentendő. [Ref.: *Figyelem: ezt is meg kell tanulni!*]

Aszódi Imre dr.

Diabetológia

Előzetesen lábszárfekélyes diabeteses páciensek eleséseinek, az elesések kockázati tényezőinek és az elesésre visszavezethető fracturák incidenciája. Wallace, C. és mtsai (VA Puget Sound Health Care System (152), 1660 S. Columbian Way, Seattle, WA 98108, USA): *Diabetes Care*, 2002, 25, 1983-1986.

Az eddigi adatok azt bizonyítják, hogy a 60 évesnél idősebb diabeteses nők és férfiak egyaránt a szó szoros értelmében esendőbbek eleséseiket és az elesésből adódó töréseiket illetően, mint hasonló korú nem diabeteses társaik.

A Seattle-i szerzők 2 ottani intézet beteganyagában vizsgálták azt, hogy 2-es típusú diabeteses betegek között az eleséssel járó problémák milyen gyakorisággal jelentkeznek, mégpedig azokban, akikben előzetesen már lábszárfekély is kialakult, és ez a tény a perifériás neuropathia szövődményét jelenti.

400 diabeteses beteget választottak ki 2 nagy diabetesgondozással intenzíven foglalkozó intézetből és sorsukat 2 éven át figyelték. A 400 beteget

2 részre osztották aszerint, törésük volt-e vagy nem. Az elesésekkel kapcsolatos történéseket a vizsgálat indulásakor, 4 hét múlva és azután minden 17. héten megismételték.

A vizsgált 400 beteg átlagos életkora 62 év volt, többségük (77%) férfi. Közöttük 32%-nak már valamilyen maradandó lábdeformitása volt, 58%-uknak a perifériás neuropathia következtében érzéketlenné vált a lába és a betegek többségének (76%) már egyéb betegsége is volt. A két éves követési periódus alatt a betegeknek több, mint fele legalább egyszer már elesett (64%). Az elesés incidenciája 1,25 elesés/páciensév volt. A betegek 41%-a 2 vagy ennél több eleséstről számolt be, ezeknek a betegeknek többsége elhízott volt (BMI > 30 kg/m²), egy vagy több társbetegségük volt és az érzéketlen láb is jelentős kockázatot jelentett az elesésre. Azoknak a betegeknek, akiknek már több elesésük is volt, nagyobb volt a kockázatuk törésre. Bár a részt vevő nők elesési gyakorisága nem volt nagyobb, mint a férfiaké, a *fracturájuk incidenciája* mégis 3,6%-kal nagyobb volt. Ami a törések lokalizációját illeti, ezek között a bokatörés volt a leggyakoribb, minden egyéb törésfajta is előfordult még, de ritkábban.

Az adatok azt bizonyítják, hogy az idős diabetesesek elesési gyakorisága azokban a betegekben volt kifejezetten magasabb, akiknek előzményében lábfejkérel is szerepelt, s ez nyilván arra volt visszavezethető, hogy a betegek járási bizonytalanságát a társult perifériás neuropathia (érezketlen láb) még fokozta.

Iványi János dr.

Pumpa vagy nem pumpa. Schade, D. S., Valentine, V. (Univ. of New Mexico School of Med., Dept. of Inter. Med./Div. of Endocrinol and Metabol. Univ. of New Mexico Health Sci. Center, 5-ACC, Albuquerque, NM 87131, USA); *Diabetes Care*, 2002, 25, 2100-2102.

A szerkesztői kommentár első szerzője, Schade 20 évvel ezelőtt Skylerrel együtt írta le az intenzív inzulinkezelés szükségességét. Abban az időben még inkább csak az intenzív inzulinterápiát hangoztatták napi többszöri injekcióval, a pumpás kezelés csak később terjedt el. Ez utóbbi előnyeiről még ma is megoszlanak a vélemények.

Schade és Valentine szerkesztőségi közleményükben sorra veszik azokat az előnyöket és hátrányokat, amelyek alapján jelenleg állást lehet foglalni abban a tekintetben, melyik kezelési forma a jobb.

A terápiás költségeket tekintve az inzulinpumpával történő kezelés kétségtelenül jóval drágább, mint a hagyományos fecskendő-s-tűs megoldás, ezért erre a beteg figyelmét a beállítás előtt feltétlenül fel kell hívni. Ami az életmód rugalmasabbá tételét jelenti, a kétféle kezelés között eddig nem volt számottevő különbség.

Újabb azonban nagyobb odafigyeléssel rá lehet venni a fiatalabb korosztályt arra, hogy a pumpás kezelést esetleg átmenetileg meg lehet szakítani (pl. strandon, szexuális aktus során), de csak olyanoknak, akik a pumpás kezelést alaposan ismerik. Ugyanez a jól tájékozottság vonatkozik az inzulinpumpa technikai feltételeire is (elsősorban a hypoglykaemiák kivédésében). A terápiával kapcsolatos szövődmények egyre inkább kiküszöbölhetők a pumpás kezelés során akkor, ha az inzulint szállító katétert 2–3 naponként cserélik. Erre ugyancsak fel kell hívni az ezt a kezelést választók figyelmét. A vércukorszint normalizálása nagyjából egyformán elérhető mindkét kezelési formával, talán a pumpás kezelés előnyösebb, de az újabb bevezetett nyújtott hatású inzulinanalógokkal az intenzív inzulinkezelés megközelíti a pumpakezelés előnyeit. Az utolsó szempont a glukózszt szint változásának csökkentése; e tekintetben a pumpakezelés előnyösebb, különösen az éjszakai glukózkoncentráció fenntartását tekintve.

A szerkesztői közlemény végül úgy foglal állást, hogy a tartós subcutan infúziós pumpás inzulinkezelés azokban a diabetesesekben előnyösebb, akik kellő felvilágosítás után vállalják ezt a formát, a költségtöbbletet és a flexibilisebb életmód biztosítását is jobbnak találják a pumpával való kezeléssel.

Iványi János dr.

Randomizált kísérlet tartós subcutan inzulininfúzióval és intenzív injekciós kezeléssel olyan 1-es típusú diabeteseseken, akiknek már hosszabb ideje rossz volt a szénhidrátanyagcseréjük. DeVries, J. H. és mtsai (Dept. of Endocrinol. 1 OBU 42, VU Univ. Med. Center, P.O. Box 7057, 1007 MB Amsterdam, Hollandia); *Diabetes Care*, 2002, 25, 2074-2080.

A hollandiai szerzők olyan 1-es típusú cukorbetegeket választottak ki összehasonlító vizsgálatukra, akik már jelöltek voltak az intenzifikált inzulinkezelésre, mert szénhidrát-háztartásukat korábbi inzulinadagjukkal már nem tudták egyensúlyban tartani.

A vizsgálatba Hollandia 11 centrumából vonták be a betegeket, és 14 héten keresztül győződtek meg arról, hogy tulajdonképpen kik is lesznek alkalmasak a kétfajta inzulinkezelés összehasonlítására tervezett vizsgálatra. Ebben a 14 héten intenzíven foglalkoztak szakképzett asszisztensek a betegekkel, s megtanították őket saját vércukorszintjük naponta többszöri ellenőrzésére, az ezzel kapcsolatos tudnivalókra és a teendőkre.

Amíg a végleges randomizálásra került sor, meglehetősen sokan estek ki a kiszemeltek közül, utána pedig különösen azokból, akiket az inzulinpumpás kezelésre állítottak. 40 injekciós, majd pumpás, illetve 39 pumpás, majd injekciós inzulinnal kezelt 2 csoportból 34, illetve 21 beteg fejezte be a terápiás vizsgálatot.

Az intenzív injekciós csoportban a betegek étkezés előtt inzulin aspart (NovoRapid) készítményt kaptak, este Insulatardot. A pumpakezelésre Disetronic H-TRONplus készüléket használtak, ebben a gyors hatású inzulinanalógot, insulin aspartot. A vizsgálat elsődleges célja a HbA_{1c}-szintjének változása volt. Másodlagos végpontként a hypoglykaemiák számáról igyekeztek 9 pontos vércukorprofil segítségével tájékozódni. A betegek ezenkívül életminőségük értékelésére kérdőívet is kaptak. Mindkét kezelési formát 16 hétre tervezték, utána a 2 csoport terápiaját megfordították ugyanennyi időre.

Az eredmények a tartós inzulinpumpa-kezelést illetően voltak meggyőzőbbek, mert a HbA_{1c} szintje is szignifikánsan alacsonyabb volt, mint az intenzív inzulinkezelésben részesülteké. A saját mérések által megállapított vércukorszint stabilitása hasonlóképpen lényegesen jobb lett az inzulinpumpával kezelték között (29,3 ± 41,1% vs. 8,2 ± 36,5%). A vártnak megfelelően enyhébb hypoglykaemiás események az inzulinpumpával kezelték között valamivel nagyobb arányban fordultak elő. A testsúly növekedése mindkét csoportban minimális volt, nem szignifikáns. A betegek életminőségére vonatkozó kérdőívek adatai szerint a pumpával kezelték jobbnak tartották ezt a kezelési módszert, a kezelési eredmény tekintetében viszont a 2 csoportban nem volt különbség.

Az eredmények alapján a szerzők úgy vélik, hogy a tartós inzulinpumpás kezelés különösen azoknak a betegeknek nyújt előnyt, akiknek szénhidrát-háztartásukat korábban már nem lehetett jól beállítani, és ők maguk is készek a változtatásra.

Iványi János dr.

A gyakorlat kérdései

A vérvétel megkönnyítése. Holzgreve, H. Fortschr. Med., 2002, 144, 18.

A szerző ismerteti a Brit. Med. J. 2002. évi 409. oldalán megjelent cikket. Ez arról szól, hogy egy „kesztyűt” húznak a karra vérvétel előtt, ami felmelegíti a kart. Így a vérvétel sokkal könnyebb, kevesebb a bevérzés, a többszöri szúrás és a kívánt vérmennyiség hamarabb nyerhető.

A vérvétel is invazív beavatkozás, mégpedig olyan, amit felette gyakran végeznek, hisz oly gyakori a vérvizsgálat. Lehet ezen a „felfedezésen” mosolyogni, gúnyolódni, de komolyan is kell ezzel foglalkozni, hisz milyen kellemetlen a betegnek, ha többször szúrják meg, vagy nagy bevérzések keletkeznek és ezért egyesek igyekeznek elkerülni az orvost, a referens kiszámította, hogy 10 000 vérvétel esetén, ha ezt a kesztyűt használják, 9 munkanapot takarítanak meg.

[Ref.: Arról nem szól a cikk, hogy mibe kerül ez a kesztyű és kigazdálkodható-e a pontszámából, vagy magasabb pontszámot ad-e a biztosító, ha ezt használják, vagy csak a várhatóan „rossz vénájúak” számára számolható el, és ez milyen gyakori lehet a biztosító szerint. Már megint drágul az ellátás.]

Aszódi Imre dr.

Gyermeksebészet

Újszülöttkori spontán gyomorperforáció. Jawad, A. J. és mtsai (Division of Pediatric Surgery, King Khalid University Hospital, Riyadh, Saudi Arabia): Pediatr. Surg. Int., 2002, 18, 396-399.

A szerzők 7 év alatt (1990 és 1997 között) öt (3 lány és 2 fiú) újszülött gyomorperforációját állapították meg. Az újszülöttek a terhesség 28–36. hetében jöttek világra 965–2800 g-os súllyal. A tünetek 2–12 napos korban jelentkeztek. Haspuffadás és röntgenen nagymértékű pneumoperitoneum nem volt megállapítható. Három újszülött hányt, kettőnél táplálékintolerancia mutatkozott. A perforáció minden esetben a gyomor proximális felében, a mellső falon, a nagygyömbület közelében volt. A perforáció átmérője 2–4 cm, a széle törékeny volt. A nyílást két rétegben varrták el. A nasogastricus tubussal az 5. napon kezdték el a táplálást.

A hányás nem állandó tünet, néha e heveny epizód előtt, máskor az epizód idején észlelhető. A gastrointestinalis spontán perforáció a nagyon kis súlyú újszülöttekben az ileum distalis részén következik be rendszerint. Fontos diagnosztikus és terápiás beavatkozás a hasi dekompreszió percutan katéterrel, ami csökkenti a respirációs distresszt, a perforáció többszörös is lehet, ezért műtét közben az egész gyomrot át kell tekinteni. A szerzők a perforáció keletkezését multifaktoriális etiológiával hozzák kapcsolatba: koraszülöttség, kis test súly, mechanikus pneumatikus repedés (levegőnyelés).

Jakobovits Antal dr.

Veleszületett rekeszsérv késői tünetei. O'Neill, C. P. és mtsai (Paediatric Intensive Care Unit, Royal Belfast Hospital for Sick Children, Falls Road, Belfast BT12 6BE, Anglia): Arch. Dis. Child., 2002, 86, 388.

A 18 hónapos, addig egészséges fiút két napja tartó köhögés és hányása miatt küldték kórházba. A mellkasröntgenvizsgálat nagy bal oldali pneumothoraxot, a mediastinum eltolódását, a gyomorban és a bélben légbuborékot mutatott a rekesz felett. A mellkasi drainsövön át levegő és sötétbarna folyadék ürült. Mikroszkóppal Gram-pozitív és -negatív cocciok és bacilusok voltak láthatók, utalva a gyomorperforációra. Laparotomia alkalmával veleszületett rekeszsérv által leszorított gyomor, vastagbél és lép volt látható. A gyomorban ischaemiás perforáció következett be. A hasi szerveket visszahelyezték, miután a gyomor sebét ellátták.

A veleszületett rekeszsérvet előfordul, hogy az újszülöttkorban nem veszik észre. A gyanú respirációs tünetek esetén merülhet fel, különösen akkor, ha röntgennel a rekesz nem látható, és a mellkasban cystás képlet ábrázolódik.

Jakobovits Antal dr.

Vesedysplasia hátsó húgycsőbilentyű esetén: elsődleges vagy másodlagos rendellenesség? Haecker, F.-M. és mtsai (Department of Pediatric Surgery, University Children's Hospital Basel, Basel, Svájc): Pediatr. Surg. Int., 2002, 18, 119-122.

A szerzők 1969 és 1997 között 55 kivétel nélkül urethra posteriorban szenvedő fiú közül 13-nál (23,6%) végeztek

nephrectomiát. A javallat csökkent vesefunkció (a teljes funkció < 10%) ismétlődő húgyúti fertőzésekkel szövődve. A vesék szövettani vizsgálatára mesenchymalis vagy porcszövetet, vagy koraérett glomerulusokat és tubulusokat mutattak, amelyek az elsődleges dysplasiára jellemzők. Másodlagos elváltozások: vesekéreg-sorvadás, interstitialis fibrosis és interstitialis nephritis.

Az első beavatkozás a billentyűresectio, nephrectomia volt, amit a klinikai paraméterek meghatározása és szövettani vizsgálat követett. Öt elváltozást méhen belül, ötöt 1 hónapos, a többi 13–68 hónapos korban kórisméztek. Mind a 13 fiúnak I. típusú subvesicalis obstructioja volt; 11-nek azonos oldali vesicoureteralis refluxa és 2-nek obstructio megalouretere volt. A közlemény írásakor 5 betegnek dekompensált veseelégtelensége volt, közülük kettőnél vesetranszplantációt végeztek.

A műtéti vesekészítmények 80%-ában primer dysplasiás malformatiókat találtak, de a folyamat nem foglalta el az egész vesét. A jól fejlett veseparenchymában szegmentális vagy göcos malformatiók voltak. Mind a 13 vesében kiterjedt másodlagos elváltozások: vesekéreg-sorvadás, fibrosis, interstitialis nephritis, az ismétlődő pyelonephritis jellegzetességei voltak láthatók.

A subvesicalis obstructio foka és tartama, valamint a felső húgyútak morfológiai elváltozásai a terhesség első heteiben jelentős befolyással vannak a vesefunkcióra. A vese cystás-dysplasiás rendellenességét vagy az ureterbimbó korai degenerációja, vagy a vesemesenchyma hámba történő átalakulási zavara okozza. A vese és a húgycső organogenezise egyidejű, de egymástól független. Összefüggés a kettő között nincs.

A húgyhólyag alatti elzáródás okozta fokozott hidrosztatikus nyomás áttevődik a veseparenchymára és csökken a veseparvaso. Az urethra posterior bilentyű legkorábban a 2. trimeszter elején mutatható ki. A méhen belüli vizeletdrainage-zsal megelőzhető a progresszív vesekárosodás.

Jakobovits Antal dr.

Képalkotó eljárások

Az első trimeszter szonográfiája – I. rész. Baez, E. és mtsai (Münster, Németország): Geburtsh. Frauenheilk., 2002, 62, R81-R100.

A részletes ultrahang-diagnosztika lehetővé teszi az életképtelen magzatok vagy a súlyos foetalis anomáliák felismerését, továbbá az ikerterhesség és chorionicitás kimutatását. Németországban a terhességvizsgálás során 3 ultrahangvizsgálatot végeznek. Egy magzati anomália sorscapás a terhes számára, aki egészséges újszülöttet vár.

Az első trimeszterben (11–14. héten) a durva szerkezeti rendellenességek mutathatók ki: az anencephalia, holoprosencephalia, encephalocele, cystás hygroma, továbbá az ikerterhesség és chorionicitás. Sok citogenetikai anomália külső vagy belső szerkezeti rendellenességet okoz, amit a részletes szonográfias vizsgálat már az első trimeszterben ki tud mutatni. A vizsgálatra a legalkalmasabb a 12–14. hét, mert ilyenkor már kimutathatók olyan elváltozások, amelyek a 10. héten még nem figyelhetők meg. Az első trimeszterben mért ülőmagasságból következtetni lehet a terhesség korára. Sok kromoszóma-anomália közös tulajdonsága a retardált növekedés. Kivétel a trisomia 21, 13 és a nemi kromoszómák anomáliái. A szív működési gyakoriság a 10–14. héten átlagosan 170 percenként. A trisomia 21 és 13, valamint a Turner-szindróma tachycardiával társul. A koponyacsontosodás a 10. héten kezdődik, a 11. héten az agy körül hyperchogen határ van. Az ossificatio hiányának acrania exencephalia a következménye, ami anencephaliához vezet. A coronalis ábrázolás „Mickey Mouse-arc” kontúrját adja.

A magzati tarkótáji átlátszóság mintegy 70%-ban Turner-szindrómával társul. Nuchalis translucencia a subcutan átlátszóság a bőr és légyszövetek között, a nyaki gerincoszlop felett.

A gastroschisis többnyire jobb oldali, a köldöktől oldal felé lévő hasfaldefectus. Ciklooxigenázgátló acetilszalicilsav és ibuprofen alkalmazása során figyelték meg az első trimeszterben. Az első trimeszterben lehet megfigyelni a spina bifidát és a rövid köldökzsinór szindrómát. Ultrahanggal nagy hasfaldefectus, kifejezett kyphoscoliosis, rövid köldökzsinór és az alsó testfél durva rendellenessége figyelhető meg.

A chorion és amnion fúziójának elmaradása az első trimeszter után veszélyeztetettséget jelent nem specifikus terhességi szövődményekre és magzati fejlődési rendellenességekre.

A tarkótáji áttűnőség különböző etiológiai tényezőkkel kapcsolatos: 21-es trisomia, magzati szívelégtelenség, rekeszsérv, mellkashypoplasia, hydrops foetalis, a nyirokelfolyás za-

vara hypokinesis esetén, magzati vérszegénység, fertőzés, dysproteinaemia. A kiszélesedett nuchalis transzparencia az anya életkorával kombinálva hatásos szűrőmód az első trimeszterben Down-szinróma irányába. A szerzők grafikonokon mutatják be, hogy minél szélesebb a tarkótáji translucencia, annál nagyobb a trisomia 21 valószínűsége. Viszonylag gyakori ezeknél a kromoszóma-anomáliáknál a méhen belüli elhalás, ezért a terhesség előrehaladásával egyre kevesebb a kromoszóma-anomália.

Az ultrahangvizsgálattal észlelhető kiszélesedett tarkótáji áttűnőség normális karyotypus mellett nagyobb rizikót jelent szerkezeti defektusra az első trimeszterben. Így előfordulhat szív-anomália, rekeszsérv, uropathiák (veseagenesia, obstructio) és hasfali defektus. Ezek gyakorisága ötször nagyobb, mint az átlagos népességben. A szívdefektusok gyakorisága lényegesen nagyobb az első és második trimeszterben, mint a terminusban, a spontán abortusok nagy száma miatt. Vastag nuchalis translucencia egész sor fejlődési rendellenesség és genetikai szindróma kísérő jelensége.

Jakovovits Antal dr.

A hagyományos és az 50%-kal csökkentett dózissú hasi CT-vizsgálatok diagnosztikai biztonságának klinikai összehasonlítása.

Kalra, M. K. és mtsai (Dept. of Radiology, Massachusetts General Hospital and Harvard Medical School, Boston, USA): AJR, 2002, 179, 1101-1106.

Valamennyi röntgensugárral végzett vizsgálat közül a CT-vizsgálatok során elszennvedett sugárterhelés a legmagasabb. Az Egyesült Államokban az összes radiológiai vizsgálatoknak csak 11%-a a CT-vizsgálat, mégis ezek a teljes sugárterhelés több mint 66%-át eredményezik. Egészségügyi okokból, főként a nem onkológiai betegeknél, mindenképpen az alacsonyabb dózissú vizsgálatok a kívánatosak.

A szerzők a vizsgált betegek testsúlya és keresztmetszeti átmérőjének figyelembevételével csökkentett dózissú vizsgálatokat végeztek, és ezek diagnosztikai biztonságát elemezték. 39 betegnél végezték el a vizsgálatokat, akik valamennyien 65 év felettek voltak, és anamnézisükben tumoros betegség szerepelt. Első lépésként kontrasztanyag adását követő „hagyományos” – teljes dózissú – vizsgálat történt, majd ezt követően változtatlan kV, de 50%-kal csökkentett mA értékkel megismételték a vizsgálatokat.

A vizsgálatok összehasonlító értékelésénél a hasi parenchymás szervek anatómiai részleteinek felismerése, ábrázolása volt a szempont és az eredményeket 1–5 ponttal értékelték. Összességében a képek minősége az eredeti dózissal végzett vizsgálatoknál jobb volt, de szignifikáns különbséget az összehasonlítások során nem találtak azoknál a betegeknél, akik testsúlya 81 kg alatt és a has kerülete 105 cm-nél, a-p átmérője 28 cm-nél kisebb volt. Az eredmények alapján az átlagos testméretű betegeknél a csökkentett dózissú vizsgálatok diagnosztikailag eredményesek.

Puskás Tamás dr.

A krónikus pulmonalis embolia esetén kialakult bronchopulmonalis shuntök CT-, MR-diagnosztikája. Ley, S. és mtsai (Dept. of Radiology, Mainz, Németország): AJR, 2002, 179, 1209-1215.

A tüdőparenchyma vérellátását a bronchialis artériák végzik, normális esetben a gázcserében nem vesznek részt. Az aortából erednek, és a vena pulmonalisokba torkoltnak. Ép kis vérköri viszonyok mellett átmérőjük 1,5 mm és ezért a CT-vizsgálat során nem mindig különíthetők el. A pulmonalis rendszer károsodását követően a gázcseré akár 25%-a a bronchialis rendszeren keresztül történhet. Krónikus pulmonalis embolisatio, és pulmonalis hypertonia előfordulásakor a bronchialis artériákba nagyobb térfogat jut, azok kitágulnak és CT-vizsgálat során jól ábrázolódnak. Lényeges szempont, hogy a pulmonalis thrombendarterectomiákat követően azon betegek között, ahol a bronchialis rendszer igazoltan tágabb, alacsonyabb a mortalitás.

A szerzők 17 igazolt krónikus pulmonalis emboliában és kisvérköri nyomásfokozódásban szenvedő betegnél MR-vizsgálattal az aortába, illetve az arteria pulmonalisokba jutó vér mennyiségét mérték, a CT-vizsgálat a bronchialis artériák tágulatát elemezte. Egy-egy systole során az aorta és a pulmonalis artériák között átlagosan 16,6 ml különbség volt, mely a bronchialis rendszeren keresztül shuntölődött.

Ennek megfelelően a bronchialis artériák átmérője is nőtt, 5 mm, ami már a CT-vizsgálattal jól ábrázolódtat. A trombusok műtéti eltávolítása után a vizsgálatok megközelítőleg az egészséges viszonyoknak megfelelő képet mutattak.

Puskás Tamás dr.

A magzati vizeletképző és -elvezető rezonancia vizsgálata. Hubbard, A. M. és mtsai (Department of Radiology, The Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia, PA, USA): *Pediatr. Radiol.*, 2002, 32, (Suppl. 1), S49.

Ezer magzat közül egynek van vese anomáliája. A magzati uropathia halálozása 20–50%-os. A szerzők 54 uropathiás magzat mágneses rezonancia és ultrahangvizsgálata során nézték a vesekéreg vastagságát, echogenitását, cystákat/dysplasiát, a gyűjtőrendszer tágasságát és a magzatvizet.

Veseagenesia volt 5, cloacaabnormalitás 4, pelviectasia 6, ureterectasia 3, alsó húgyúti elzáródás 27, dysplasia 4, polycystás vese 1, kettős vese 2. A mágneses rezonancia vizsgálat javított a vesedysplasia diagnózisában izolált dysplasia esetén, az esetek 10%-ában. A mágneses rezonancia vizsgálat pontosan kimutatta az összes cloacaabnormalitást és distalis ureter tágulatot 3 olyan magzatban, akiknél ezt ultrahangvizsgálattal nem sikerült felfedezni. A mágneses rezonancia szignifikánsan javítja a magzat vizsgálatát súlyos oligohydramnion, a vizelettraktus torzulása és cloacalis abnormalitások eseteiben.

Jakobovits Antal dr.

Plasztikai sebészet

A kozmetikai sebészeti eredmények értékelése tárgyilagos fokozati rendszer alkalmazásával. Strasser, E. J. (1505 University Drive, Coral Springs, FL 33071, USA): *Plast. Reconstr. Surg.*, 2002, 109, 1733-1740.

A szerző a már közölt fokozati rendszerét értékeli. A kozmetikai sebészeti hibákat a fokozati rendszer öt fejezetében osztja: rossz elhelyezkedés, torzulás, aszimmetria, konturdeformitás és heg. Mindegyik kategória az eredmény negatív adaléka. A hibák hiánya a tökéletes eredményt jelenti. Ez a fokozati rendszer minden kozmetikai sebészeti esetre alkalmazható. Minden esetben az első lépés a hibakeresés minden fejezetben. Ha a malposícióban hiba nincs, nem szükséges tovább keresni a fejezetekben: zéró a fokozat. Ha hiba észlelhető, a következő kérdés, hogy az látható, nyilvánvaló vagy deformáló. Ha nyilvánvaló a hiba, az 5 pont. A kategória becslési eredményeit össze kell adni, és megkapjuk a teljes pontarányt. A kozmetikai sebészeti eredmények

tárgyilagos megítélésének hiánya jelentős gyengesége a szakmának. A tökéletes eredményeknek nincs specifikus kritériumuk, amelyek a végcél azonosítanak.

A szerző fokozati rendszere több mint ötéves gyakorlatában a legnagyobb várakozást is felülmúlta. Segítette a szerzőt a hibátlan, tökéletes eredmény meghatározásában, így azonosítható a cél. A műtét előtti hiba segít a beavatkozás tervezésében és egyszerűsítésében, valamint az eredmények javításában. A cél az anatómiai helyzet helyreállítása a műtétrel. A fokozati beosztás a szubjektív benyomásokon túl az eredmények tárgyilagos, reprodukálható fokozatát adja. Ez a módszer különbségtélt tesz lehetővé a szép és tökéletes eredmény között. A szerző véleménye szerint a plasztikai sebészet a tökéletesség kutatása különböző anatómiai körülmények között. A szerző különbséget tesz a fizikális vonzóvá tétel és a szépség között. Nehezen tudja szépnek találni a férfi mellkast egy tökéletes gynaecomastia műtét után. A mellkas normális, férfias, a fokozati rendszer szerint hibátlan a kiindulási ponthoz (a gynaecomastiához) viszonyítva, de mint mellkas, nem szép. A tökéletesség elérésében az eredmény mégis szép. Ezért a szépség, bár bizonyos fokig meghatározható, mégis szubjektív benyomás. Az eredmény lehet tökéletes, mégsem szép, vagy fordítva szép lehet, de nem tökéletes.

A plasztikai sebész célja a tökéletlen tökéletessé tenni. Ez a feladat műtétrel valósítható meg. Hibátlan eredményt produkálni, tökéletes eljárással. A tökéletes eljárás azonban nem garantálja a tökéletes eredményt. Azonban a tökéletlen operáció a tökéletlen eredményt garantálja. A tökéletes eredmény elérésében korlátot szab a tökéletes operáció ellenére, hogy nem vagyunk képesek a biológiai rendszereket teljesen befolyásolni. Ez a mi tehetetlenségünkben rejlik: minden esetben megelőzni a fertőzést, vagy a hegképződést. Ezt komplikációnak hívjuk, mivel kedvezőtlen, előre sejtető és extrém esetben tönkre teheti a tökéletes műtétet.

A kozmetikai sebészeti eredmények fokozati beosztásával a szubjektivitást a tárgyilagosság helyettesíti, bár nem zárható ki az elfogultság, mivel az ideális eredmény keresésében énünk meggátolhat bennünket saját hibánk meglátásában, amit azonban mások észrevesznek.

A fokozati beosztás alkalmas a különböző műtéti technikák összehasonlítására. A legjobb eljárás a leggyorsabb procedúra, amely a leg-

jobb eredményt biztosítja. Fontos műtét előtt a javíthatatlan, vagy előre látható reziduális hibák felismerése és a beteggel való közlése, ami kötelesség is. Ez különösen fontos a plasztikai sebészet legnehezebb eseteiben. A hibátlan eredmény is rossz lehet, ha a beteg kívánságát nem veszik figyelembe.

Jakobovits Antal dr.

Sebészet

Az emlő juvenilis fibroadenómája. Wechselberger, G. és mtsai (Univ. Klinik für Plastische und Wiederherstellungschirurgie, Anichstrasse 35, A-6020 Innsbruck, Ausztria): *Surgery*, 2002, 132, 106-107.

A 15 éves lánynak egy éve gyorsan nőtt a jobb emlője. A hormonvizsgálati eredmények normálisak voltak. A vékonytű-biopsziás szövettani diagnózis: juvenilis fibroadenoma. A 3020 g-os daganatot eltávolították, redukciós emlőplasztikát végeztek, a maradék emlőparenchymát megőrizve biztosították a jövőbeni fejlődést. A későbbi kozmetikai revízió előre látható.

Serdülő lányokban az elkülönítő kórisme szempontjából szóba kerülnek a viginalis hypertrophia és phylloid tumor. A juvenilis fibroadenoma rendszerint solitaer, fájdalomtalan, egyoldali 5 cm-nél nagyobb daganat, amelynek nagysága 3–6 hónap alatt megkétszereződhet, elérheti a 15–20 cm-es átmérőt, feszíti a bőrt és eltorzítja a bimbót. A szerzők a daganatot eltávolították, egyoldali redukciós emlőplasztikát végeztek és felülről egy bőrlebennyel megőrizték a bimbó-bimbóudvar-komplexumot.

Jakobovits Antal dr.

Sportorvostan

Az edzés befolyásolja a leptin és a pajzsmirigyhormonok szintjét evezősökben. Simsch, C. és mtsai (Univ. of Ulm: Steinhövelstr 9, 89070 Ulm, Németország e-mail: christoph.simsch@medizin.uni-ulm.de): *Int. J. Sports Med.*, 2002, 23, 422.

A leptinszint emelkedése, amelyet obesekben mérnek, korlátozhatja a táplálékfelvételt és termogenezist indíthat, míg az energiabevitel megszorításakor a csökkent leptinszint adi-

postaticus hatású. Bizonyos, hogy a hypothalamicus neuroendokrin szabályozásban van szerepe e hormonnak, például a neuropeptid Y emelkedésén át: az alacsony leptinszint a hypothalamicus releasing hormonok szintjének csökkenésével jár, az ACTH kivételével. Az edzés és a táplálkozás energiafelhasználást befolyásoló mechanizmusában a központi idegrendszeri hatást a leptin, a perifériáit a pajzsmirigy tengely képviselheti. Az edzés által megzavart homeostasis helyreállítása az edzésalkalmazkodás egyik folyamata, ha ez nem sikerül, túledzés alakul ki. Hypothyreosis és hypoleptinaemia lehet a tartós, nem kompenzált edzés következménye.

Hat jól edzett evezős vett részt a kilenches vizsgálatban, amely felkészülésük igen intenzív erőfejlesztő három hetét és az állóképesség-növelő három hetét ívelte át, ezek között, valamint előtte és után egy-egy hét regenerációs szakkal. A rezisztencia-edzés 70 és 140 perces szakaszai alatt 3–6-szor 50–100 lábkinújtást végeztek 200 kilóval szemben, és karhúzást 44 kilóval 3–6-szor 50–100-at. Az állóképességi edzés evezés volt, scullben, 4–9 perces szakaszok az erőfejlesztés, 5–18 perces szakaszok az állóképességi fejlesztés heteiben, pulzusmonitorozással. A hosszabb edzésszakaszok megcélzott intenzitása az 1,5 mmol/l körüli tejsavszint volt. Vérvétel és a Concept II ergométeres teljesítménymérés gázcsere mérésével az első, bevezető „szinkronizációs” héten és mindegyik szakasz végén történt, összesen öt alkalommal.

A tejsav az erőfejlesztő edzések során 7,2 és 6,9 mmol/l-re nőtt, a hosszú evezések végén 1,4 mmol/l-t mértek. A leptin az alacsony, 1,33 ng/ml-es kiindulási értékről az erőedzés három hete végére jelentősen csökkent, 1,05-re, majd a regenerációs edzés végén még alacsonyabbra: 0,82 ng/l-re, majd ezt követően a T3 hasonlóan viselkedett, a cortisolszint még drámaibb csökkenést mutatott, és az állóképességi szakasz alatt alig emelkedett. A T4 is csökkenő tendenciát mutatott a rezisztencia-edzésperiódus végére, majd nőtt, de a változások széles szóródásával. A testtömeg és a testszír (infravörös, Futrex 2000 módszerrel mérve) nem változott, a rezisztenciaperiódus végére a maximális teljesítmény inkább csökkenést sejtetett, az állóképességi periódus után némileg nőtt.

Úgy vélik, hogy a rezisztencia-edzések túledzéses állapotot idéztek elő, a hormonális rendszer alulszabályozásával, a testtömeg változása nélkül. A pajzsmirigyhormon-rendsze-

ren kívül a csökkenő leptinszint védheti a szervezetet az energiavesztéstől. A leptinszint követése segíthet az edzések vezetésében, a túlterhelés észlelésében.

[Ref.: A „túledzés” mindennapos kifejezés a versenysportokban, ám az igen sokrétűen megjelenő jelenség mögött következetesen észlelhető élettani vagy pszichometriai eltéréseket eddig nem sikerült meghatározni. Kereszty Alfonz a 80-as években a sympathicotoniás és parasympathicotoniás formát különítette el. Gyánának energetikai, endokrin, oxidatív stressz, pszichológiai fogalmakkal és mérésekkel jellemezhető fokozatokat, változatokat, de a világos magyarázat, az összefüggések ismeretének hiányában ma is csak empirikus fogalom a fenntartott edzések ellenére csökkenő teljesítmény, amelyet sokrétű szomatikus és lelki tünetek kísérhetnek. Lehet, hogy a „leptintan” közelebb visz ezek megértéséhez.]

Apor Péter dr.

A HDL-koleszterin alakulása edzés hatására a HERITAGE tanulmányban.

Leon, A. S. és mtsai (Univ. of Minnesota, 202 Cooke Hall, 1900 University Ave SE, Minneapolis, MN 55455, USA e-mail: leonx002@tc.umn.edu): Int. J. Sports Med., 2002, 23, 1.

A HERITAGE tanulmány egy családból a szülők és gyermekik részvételével, 4 klinikai centrumban, azonos módszerekkel és műszerekkel húszhetes, a szívfrekvencia alapján 50%-osról 75%-osra növelt intenzitású, heti háromszori, alkalmanként 30-ról 50 percre növelt tartamú, kerékpár-edzés-periódus hatásait vizsgálta az egészséggel összefüggő élettani mutatókra, megpróbálva meghatározni az öröklöttség és az egyéb hatások jelentőségét. (Med. Sci. Sports Exerc., 1995, 27, 721-729.) Az aerob kapacitás változásainak elemzése (Med. Sci. Sports Exerc., 2000, 32, 157-161.) és a testösszetétel alakulása (Am. J. Clin. Nutr., 1999, 70, 346-352.) után ez a cikk a vérlipidek változásairól szól.

675 egészséges, ülő életet folytató, 17–65 éves személy teljesítette a programot. 217 a fekete, 299 a férfi közöttük. Az átlagos életkor 35 év (a „gyerekek” 26,5, a „szülők” 51,5 évesek voltak), testtömegindexük 26,9 és 26,2 (férfi-nő), aerob kapacitásuk (férfi-nő) 35, illetve 25 ml/kg.perc. Csupán 12–14%-uk dohányzott, alkoholfogyasztásuk mérsékelt, napi 7, illetve 3 gramm, táplálkozásuk közel állt a lipidprogramban megfogalmazotthoz. A program előtt és után két-

két terheléses vizsgálat, két-két vérvétel történt. A testösszetételt a vízbe merítéses módszerrel és hasi CT-vel is vizsgálták. Az összes vérmintát egy kanadai lipidlaborban elemezték, igen magas szintű minőségkontrollal.

A terheléses vizsgálatok és az edzés alatti pulzusszám alapján becsült átlagos energiaigény a 20 hét során 328 kcal/edzés, 984 kcal/hét volt.

A kiindulási lipidértékek átlaga az amerikai normákon belül volt, kivéve az alacsonyabb HDL-koleszterint (HDL-C), amelynek értéke nőkben 44,3 mg/dl (1,14 mmol/l), férfiakban 37,1 mg/dl (0,96 mmol/l), ez a 25%-os percentilt jelenti. Az összkoleszterin (mg/dl-ben) átlagosan 171, az LDL-C 114, a VLDL-C 15,5, a triglicerid 110, az Apo-AI 117, a teljes-C/HDL-C arány 4,4, a postheparin plazma lipoproteinlipáz 651 nmol/perc/l, a májlipáz 190.

A 675 személy átlagos HDL-szintje 1,4 mg/dl-rel, 3,6%-kal nőtt, trigliceridjük és VLDL-jük kismértékben csökkent, a teljes-C/HDL-C arány nem változott. A lipoproteinlipáz aktivitás férfiakban 18,3, nőkben 6,6%-kal nőtt az edzésperiódus végére. A többi lipidparaméter nem változott számottevően. A testsúly kismértékben, de szignifikánsan csökkent: 0,18 kg nőkben, 0,42 kg férfiakban, a zsírtartalom csökkenésével. Az aerob kapacitás 18,6, illetve 15,1%-kal javult a férfiakban és nőkben, az érzékenyebb mutatóknak tekintett, a ventilációs anaerob küszöbnél felvett oxigén 28–36%-kal nőtt.

A különösen érdekes megfigyelés az, hogy a kiindulási HDL-C alapján kvartilisekre osztott csoportokon eltért a HDL-C változása az edzés hatására. Az egész mintán a változások szélsőértéke mínusz 24 és plusz 66% között szóródott, ám abban a negyedben, ahol a kiindulási érték a legmagasabb volt, a HDL-C átlagosan 9,3%-kal csökkent, a második negyedben nem változott, a harmadikban nőtt 6,5%-kal, a negyedik negyedben – a kiinduláskor legalacsonyabbnak mutatkozottakon – 18%-kal nőtt. Hasonló tendenciát mutatott a HDL-2-C, a HDL-3-C, az apoprotein-AI-szint és a lipoproteinlipáz aktivitás. A korrelációs együttható –0,191 körüli érték. Az élettani mutatók és a lipidváltozások között kevés kapcsolat bizonyult jelentősnek, az anaerob küszöb emelkedése az egyetlen teljesítménymutató, amely a HDL-C-vel összefüggött.

A többszörös lépcsős regresszióanalízisek szerint a HDL-C-változás csak 15,5%-ban függött az edzéstől, a maximális örökölhetést hozzáadva is

csak a variancia 26–29%-a magyarázható a mért mutatókkal. A HDL-C változásainak nagyobb része a még ismeretlen, nem genetikus tényezőktől függ.

Apor Péter dr.

Stroke

65 éves és idősebb betegek rupturált intracranialis aneurysmáinak endovascularis kezelése, 52 beteg egyéves nyomon követése. Sedat, J. és mtsai (Serv. de Neuroradiol., Hóp. St. Roch, 5 rue Pierre Devoluy, CHU Nice, 06 Nice, Franciaország): Stroke, 2002, 33, 2620-2625.

A subarachnoidealis vérzések (SAV) prognózisa általában nem jó, a kockázati tényezők között az idősebb életkornak is nagy szerepe van. Az időben történő sebészeti megoldások mellett újabban a rupturált ér emboliás kezelésével kapcsolatosan is vannak már kedvező eredmények. A beavatkozás a Guglielmi detachable coils (levezhető tekercsek) módszerrel történik. Annak vizsgálatára, hogy az idősebb életkorban végzett ilyen beavatkozások mennyiben eredményesek, a francia szerzőcsoport nyolcéves beteganyagukat nézte át és dolgozta fel úgy, hogy az endovascularis kezelésen átesetteket 65 év alatti és feletti csoportra osztotta.

1993–2000 között 52 beteg szerepelt a 65 évnél idősebbek között, ugyanebben az időszakban 143, 65 évnél fiatalabb beteget kezeltek, az ő adataikkal hasonlították össze a beavatkozás eredményességét. Megítélésre a betegek felvételekor észlelt klinikai állapotukat, valamint az 1 év múlva megismételt Glasgow Outcome Scale adatait vették figyelembe úgy, hogy a beavatkozástól számított 3 és 12 hónap múlva arteriográfiás ellenőrzést is végeztek.

Az első csoportba sorolt idősebb betegek felvételi klinikai állapota zömmel a súlyosabb megítélésűek közé tartozott, a 65 évnél fiatalabb ugyanilyen megítélésű súlyosság szempontjából kedvezőbb volt. Az első csoport egyéves eredményei 48%-ban voltak kedvezőek, főleg azokban, akik felvételük alkalmával klinikailag az enyhébb besorolásúak közé tartoztak. A halálozási arány 23% volt, az endovascularis kezelés után nem észleltek kiújuló vérzést a megfigyelés során. Az aneurysma nagysága és a betegek sorsának alakulása között jól jellemzett összefüggés volt, a 10 mm-nél nagyobb laesiók esetében a bete-

gek többségében (> 77%) a kimenetel kedvezőtlen volt. Thromboemboliás szövődményeket 13%-ban észleltek ebben a csoportban.

A második csoportba sorolt és 65 évesnél fiatalabb aneurysmarupturán átesett egyénekben a kedvező kimenetel csaknem duplája volt (77%) az első csoporténak, és a mortalitás is alacsonyabb, 14%-os volt. Repermeabilitást ebben a csoportban (angiogrammal igazolva) 9%-ban észleltek, az első csoportban ennél kevesebben, 7,5%-ban.

A betegek sorsának alakulásában egyformán *döntő jelentőségű* volt a betegek felvételekor észlelt klinikai állapota, a legenyhébb esetekben a legkifejezettebb javulás volt észlelhető mindkét csoportban (így az elsőben 77%, a másodikban 88,5%). A felvételekor észlelt klinikai állapot súlyossága és a betegek sorának alakulása között az első csoportban kedvező kimenetel 16%-ban volt, a másodikban viszont 41%.

Úgy tűnik tehát, hogy az idősebb életkorban aneurysmaruptura miatt elvégzett endovascularis kezelések eredményei kevésbé kedvezőek, mint a fiatalabb életkorban, ebben az életkor mellett a vele összefüggésben lévő egyéb kockázati tényezőknek is van szerepük.

Iványi János dr.

A suicidium

Fiatalkorúak öngyilkossága. Barocka, A. Fortschr. Med., 2002, 144, 22.

A cikk ismerteti Agerbo, E. és mtsainak a Brit. Med. J. 2002. évi 74. oldalán megjelent közleményét, ami arról szól, hogy Dániában milyen módszerrel igyekeztek felderíteni e korosztály (10–21 év) tagjainak öngyilkosságához vezető okokat, tehát a rizikófaktorokat. A referáló kiemeli, hogy ezt a vizsgálatot Németországban nem lehet elvégezni, mert a személyes adatokat illető védelem ott sokkal szigorúbb. Dániában központosított nyilvántartás létezik, ami kiterjed a pszichiátriai betegségekre, a munkanélküliségre, a kivándorlásra stb., és még az egyes személyek közötti rokonni kapcsolatra is. Így több rizikófaktor deríthető fel. Ezekre az orvost valamiért felkereső beteggel való foglalkozáskor gondolni kell, mert így lehet az egyedek öngyilkosságát megelőzni. A cikkből inkább az olvasható ki a sorok között, hogy milyen jó a dánoknak, ott az adatvédelem hiánya

hozzásegít ahhoz, hogy e speciális réteg öngyilkosságához gyakran vezető körülményeket felismerjük.

Aszódi Imre dr.

Szexológia, szexuálpatólógia

Az emberi arteria cerebri media véráramlás-sebessége közösülés folyamán. Hayward, W. A. és mtsai (School of Health Science and Human Performance, Lynchburg College, 1501 Lakeside Drive, Lynchburg, VA 24501, USA): J. Ultrasound Med., 2000, 19, 871-876.

Az arteria cerebri media látja el a praemotor és elsődleges sensorimotor kérgi régiókat, amelyek a karokat, a törzs felső és alsó részét, valamint a fejet befolyásolják. A véráramlási vizsgálatok kimutatták, hogy ebben az érben jelentősen fokozódik a véráramlás szenzoros serkentés és fizikai stressz hatására. A szerzők 10 férfi és 10 nő bal arteria cerebri mediájában tanulmányozták a véráramlási sebességet. A vizsgált egyének 23 és 47 év közöttiek voltak. Folyamatosan mérték a véráramlási sebességet és a szívűködés frekvenciáját excitáció előtt, alatt, penetráció előtt, alatt, orgasmus előtt, alatt és oldódáskor. A vizsgált egyének arteria cerebri media véráramlási sebessége a közösülés folyamán egyik nemből sem fokozódott szignifikánsan.

A közösülés ideje összesen 16 és 55 perc között váltakozott. A szívfrekvencia átlagosan pihenő állapotban 77 ± 11 percenként, ami 117 ± 16 percre fokozódott orgasmuskor. A szívűködés férfiakban $66 \pm 32\%$ -kal, nőkben $49 \pm 44\%$ -kal növekedett. A légzés frekvenciája 3–4-szeresére nőtt, a keletkezett hypocapnia 3–4%-kal csökkentheti a PCO₂-t.

Jakovovits Antal dr.

Mikor használni a tesztoszteron. Nieschlag, E. (Münster): Fortschr. Med., 2002, 144, 4.

A nyugdíjkorhatár elérése (és ekkor gyakori nagy utazásokkal pótolni az elmulasztottakat) és a magatehetetlen állapotban az ápolási osztályokon való tengődés között mintegy két évtized idő eltelhet. Az orvos feladata lehetne a leépülés időpontjának kitolása, és e téren az a kérdés, hogy hormonpótlással ez elősegíthető-e.

A szerző szerint tesztoszteron csak akkor adandó, ha hiány mutatható ki, azaz időskori hypogonadismus állapítható meg. Ezenkívül még a hormonhiánnyal magyarázható tünetek is kimutathatók (anaemia, osteoporosis, hevülések, izzadás, alvászavar, depresszió, erekciós zavar, libidócsökkenés stb.), de ezeket a panaszokat más ok is kiválthatja, így a diagnosztika „művészete” szükséges ahhoz, hogy az orvos eldönthesse, az adott esetben az adott panaszokat mi okozza. Ezenkívül természetesen az is fontos, hogy a hormonadagolás ne legyen ellenjavallt, hisz a hormonnal ártani is lehet.

Lényeges, hogy melyik készítményt adjuk. Lehetőleg természetes tesztoszteront, mert ez metabolizálódás során átalakul más vegyületté, aminek előnye is lehet, ha még nem is ismerjük pontosan ezeket a vegyületeket, ill. hatásukat. Fiatalabb embereknek lehetőleg elhúzódoan ható készítmény való, míg idősebbeknek a rövidebb hatástartamú, hogy mellékhatás esetén hamar kiürüljön. Orális tabletta mellett ma már van „tapasz” és „gél” is. Így a beteg válogathat. A gélnek az az előnye a tapasszal szemben, hogy nem látható, nem figyelmeztet arra, hogy az egyén hypogonadismusban szenved.

[Ref.: A lakosságban elterjedt „nézet”, hogy az erekciós zavart hormonnal kezeltesse a beteg. Még hormonhiány esetén sem biztos, hogy a hormon e helyzetet javítja. Márpedig a férfiak körében még nem olyan általános a szűrővizsgálat/megelőzés, mint a nőknél.]

Aszódi Imre dr.

Tisztára az apja, vagy talán mégse? Rautenstrauch, J. Fortschr. Med., 2002, 144, 6.

Nem is olyan ritkán merül fel az apában a gyanú, hogy gyermeke talán nem is az övé. Néha az anyja (az anyós) ülteti a bogarat a fülébe. Nem is olyan irreális ez a kérdés, hisz a különböző országokban végzett objektív felmérések szerint az esetek 1–30%-ában nem a férj a nemző atya.

Ma már kapható a német gyógyszerárakban olyan teszt, amivel a vizsgálat otthon és „titokban” (azaz úgy, hogy a feleség nem is tud róla) elvégezhető, vagy magánlaboratóriumok is rendelkezésre állnak. Hajszalet vagy szájnyalakahártya-kenetet kell vizsgálni, így nem kell vért venni. Ez mindössze 800 Euroba kerül, míg egy hivatalos apasági vizsgálat ára 6000 DM volt (= 3000 Euro).

Azt is figyelembe kell venni, hogy a laboratóriumokban általában nem

orvosok, hanem biológusok dolgoznak, akikre nem vonatkozik az orvosokat érintő titoktartás, adatvédelem.

Ha pedig a magánlaboratóriumi vizsgálatot beigazolódnak a gyanú, amikor az apa érvényesíteni akarja a „tényt”, kezdeményezheti a hivatalos vizsgálatot. Különösen válság esetén jön ez szóba, mert ott sem szeretnek az atyák tartásdíjat fizetni.

[Ref.: Emlékezetem szerint régen referáltam egy cikket, ami arról szólt, hogy heterológ inszemináció esetén sem mindig a donor a nemző atya. Azaz a feleség az inszemináción kívül-mellett máshoz is járt.]

Aszódi Imre dr.

Szív- és keringési betegségek

ST-szakasz-emelkedéssel járó, magas rizikójú heveny szívizominfarctusos betegek intravénás magnéziummal történő korai kezelése: randomizált, kontrollált MAGIC (Magnesium in Coronaries) vizsgálat. MAGIC vizsgálat kutatócsoport, elnök: Dr. E. M. Antman (Cardiovascular Division, Brigham and Women's Hospital, 75 Francis Street, Boston, MA 02115, USA, e-mail: eantman@rich.bwh.harvard.edu); Lancet, 2002, 360, 1189-1196.

Az ST-szakasz-emelkedéssel járó heveny szívizominfarctusban (STEMI) szenvedő betegek halálózása az utolsó néhány évtized leforgása alatt csökkent, mindazonáltal 2 szubkórhorsz rövid távú, 30 napos mortalitása magas maradt: 1. azoké, akik reperfúziós kezelésre nem alkalmasak és 2. azoké, akik ugyan reperfúziós terápiában részesülnek, de 65 évesnél idősebbek.

A kiegészítő, járulékos gyógyszeres kezelés csökkentheti a halálózást, főként a magas rizikójú STEMI-s betegekben. A járulékos gyógyszeres terápiás lehetőségek közül különösképpen az intravénás magnézium adása tűnik vonzósnak, mivel az minden kórházban rendelkezésre áll, olcsó, adása könnyű, különös szakértelmet nem igényel, az orvosok jól ismerik, a toxicitás kockázata kicsi.

STEMI-s betegeknek étrendi hiba, bizonyos betegségek és kezelés okozta veszteség, magas életkor és megelőzően fennálló stresszhelyzet önmagában vagy egymással társulva magnéziumhiányt okozhat.

Állatkísérletek azt sugallják, hogy koszorúverőer-occlusiót követő szívizominfarctusban a magnéziumnak

cardioprotectiv hatása van, amely szívvédő effektus azonban igen múlt természetű. A hatásosság föltétele az, hogy a magnéziumot a koszorúér-elzáródás megszüntetése (reperfusio) előtt vagy alatt kell adni, mert az a reperfusio során előnyös hatását csak így tudja kifejteni: a reperfusio után 1 órával adott magnéziumnak már nincsen cardialis védő hatása.

1980 óta több randomizált, kontrollált vizsgálat történt, amelyben az intravénás magnéziumnak a STEMI mortalitására gyakorolt hatását tanulmányozták: 1266 beteget felölölő 7 tanulmány metaanalízise a mortalitás csökkenéséről tudósított. Fix modellre vonatkoztatva az OR (odds-ratio) 0,44 (0,27–0,71), random modellre számítva 0,45 (0,23–0,86); a 2316 esetet feldolgozó LIMIT-2 tanulmány a halálózás alakulására kifejtett hatást vizsgálva az esélyhányados kedvező alakulásáról adott hírt: OR 0,74 (0,55–1,00); mindazonáltal az 57 050 pacienst magában foglaló ISIS-4 vizsgálat heveny MI-ban a vénás magnéziumterápia hatástalanságáról, sőt káros hatásról számolt be: OR 1,06 (0,99–1,13). [Ref.: Az esélyhányados-odds-ratio (OR) azt méri, hányszor valószínűbb, hogy bekövetkezik a vizsgált esemény, mint az, hogy nem.]

Éppen ezért, mivel akut STEMI-ben a vénás magnéziumkezelés effektivitásának megítélése ellentmondásos, messze nem egységes, tervezte meg a MAGIC kutatócsoport az ST-szakasz-emelkedéssel járó, magas rizikójú heveny szívizominfarctusos betegek intravénás magnéziummal történő korai kezelésének a 30 napos halálózás alakulására való vizsgálatát.

Nagy beteganyagot felölölő, multicentrikus, randomizált, kontrollált vizsgálatról van szó, amely 1999. április és 2002. május között zajlott le. A probandusok 14 ország kórházaiból kerültek ki (n = 6213).

Azokat a friss myocardialis infarctusos betegeket vették be a vizsgálatba, akiknek EKG-ja az egymással határos végtagi elvezetésekben 0,1 mV-os vagy annál nagyobb, vagy pedig az egymással határos mellkasi elvezetésekben 0,2 mV-os vagy annál magasabb ST-szakasz-emelkedést vagy új szarblokkot mutatott.

A véletlenszerűen magnézium- vagy placebokezelésre kiválasztott csoport (n = 3113 és n = 3100) az 1. és a 2. sztrátumból került ki; az 1. sztrátum (n = 1924) 65 éves vagy annál idősebb reperfúziós kezelésre (fibrinolysis vagy percutan coronariabavatkozás) alkalmas, a 2. sztrátum (n = 4284) a reperfúziós terápiára nem jelölt betegeket foglalta magában; a magnéziummal kezelt kohorszba (n =

3113) 961 beteg került be az 1., 2152 a 2. sztrátumból; a placebo kohorszba (n = 3100) 963 probandusz jutott be az 1., 2137 a 2. sztrátumból. A reperfüziós kezelésre való alkalmasság: nem áll fenn orvosi ellenjavallat és a fibrinoldó kezelés, illetőleg a percutan coronaria interventio tárgyi és személyi feltételei adottak. Kizáró kritériumok: 65 évnél alacsonyabb kor, pressorkezeléssel dacoló tartós alacsony vérnyomás (systolés RR kisebb, mint 90 Hgmm), tartós bradycardia (< 50/min), súlyos előrehaladott szívblokk, gravis vesekárosodás (szérumkreatinin nagyobb, mint 265 mikromol/l), más klinikai vizsgálatban való egyidejű részvétel.

A magnézium-szulfát-, ill. a placebokezelést a randomizáció után minél előbb, a kezdeti tüneteket követő 6 órán belül kezdték el alkalmazni. A reperfüziós terápiában részesülőknél a magnézium-szulfátot (vagy placebo) – a protokoll szerint – a percutan coronaria beavatkozás előtt, ill. a fibrinolyticus kezelést megelőzően vagy annak elindításával egy időben kezdték el adni.

A magnéziummal kezelt betegek először 15 perc leforgása alatt 2 g-os vénás magnézium-szulfát bolust kaptak, és ezt 24 órás, 17 g magnézium-szulfátot tartalmazó infúzió követte. Ily módon kétszeres szérummagnézium-koncentrációt értek el, és a magnéziumkezelés megindításának fenti módon történő időzítésével biztosították az állatkísérletek szerinti optimális feltételeket is: experimentális körülmények között a hatásosság alapja az, hogy a magnéziumot az elzáródás megszűntetése (reperfüzió) előtt vagy alatt kell adni, mert az csak így tudja a reperfüzió során előnyös hatását kifejteni. A placebo kohorsz ugyanilyen időzítéssel és formában (bolus és infúzió) steril vizet kapott.

Az elsődleges végpont: 30 napon belüli mortalitás. Másodlagos végpontok: cardialis elégtelenség miatt végzett kezelés, kamraremegés vagy tartós életveszélyes karmai tachycardia okán realizált defibrillációs terápia és súlyos vezetési zavar miatt alkalmazott ideiglenes pacemakerkezelés.

A vizsgálati eredményekből:

– A klinikai jellemzők azt mutatják, hogy a vizsgálatban részt vevő heveny szívizominfarctusos betegek a magas rizikójúak közé tartoznak: 70 éves átlagos életkor, 45% nő, elülső falra lokalizálódó infarctus 56%-os gyakorisága, szívégtelenség által kiváltott tüdőpángás 12%-os előfordulása.

– Demográfiai szempontból a placebo és a magnéziummal kezelt kohorsz között nem volt szignifikáns

különbség: kor (év) 70 (63–75) vs. 70 (63–76); nő 1364 (44%) vs. 1422 (46%).

– A kórelőzményt tekintve sem volt lényeges differencia a kontroll- és a magnéziummal kezelt csoport között: magas vérnyomás 2231 (72%) vs. 2234 (72%); cukorbetegség 450 (14%) vs. 479 (15%); hyperlipidaemia 517 (17%) vs. 488 (16%); megelőző szívizominfarctus 810 (25%) vs. 819 (26%); szívégtelenség 282 (9%) vs. 276 (8%); előzőleg CABG vagy PTCA 45 (1%) vs. 52 (2%).

– A myocardialis infarctus jellemzőit vizsgálva nem találtak szignifikáns különbséget a placebo és a magnéziummal kezelt kohorsz között: systolés vérnyomás (Hgmm) 140 (120–160) vs. 140 (120–160); szívfrekvencia 80/min (70–90) vs. 80/min (70–92); szívégtelenség által kiváltott tüdőpángás 385 (12%) vs. 356 (11%); infarctuslokalizáció: elülső 1717 (55%) vs. 1771 (57%), hátsó-alsó 1375 (44%) vs. 1338 (43%), bal Tawara-szárblokk vagy egyéb 118 (4%) vs. 111 (4%).

– A myocardialis infarctus kezdeti tünetei és a kísérleti szerek (placebo, magnézium) adásának megkezdése között eltelt idő (h) a 2 csoportban megegyezett: 3,8 (2,8–4,8) vs. 3,8 (2,8–4,8).

– Egyéb gyógyszerek szedésének adásának gyakoriságát tekintve nem észleltek lényeges differenciát a kontrollcsoport és a magnéziummal kezelt között: aspirin 92% vs. 93%; nitrátok 90% vs. 89%; alvadásgátlók 87% vs. 86%; béta-receptor-blokkolók 55% vs. 51%; angiotenzin-konvertáló enzim gátlók 53% vs. 52%; vízhajtók 33% vs. 31%; intravénás inotrop gyógyszerek, ill. vasopressorok 7% vs. 8%; amiodaron 4% vs. 4%; egyéb antiarrhythmicumok 6% vs. 7%; lipidszintcsökkentők 4% vs. 3%; digoxin 3% vs. 3%; kalciumcsatorna-gátlók 3% vs. 3%; glikoprotein IIb/IIIa-receptor-inhíbitorok 3% vs. 2,5%; angiotenzinreceptor-blokkolók 0,45% vs. 0,50%.

– Az elsődleges végpont, a 30 napos halálozás alakulásában a placebo és a magnéziummal kezelt csoport között nem jelentős, inszignifikáns különbséget tapasztaltak: 472 (15,2%) vs. 475 (15,3%) exitus letális, OR 1,0, 95% CI 0,9–1,2, p = 0,96.

– A heveny myocardialis infarctus kimenetelére hatással lévő faktorokkal (életkor, vérnyomás, infarctushelyezkedés, női/férfi nem, szívfrekvencia; béta-receptor-blokkolók, ACE-gátlók használata) korrigáltan számolva, illesztés után sem volt szignifikáns különbség a 30 napos halálozást illetően a 2 csoport (a kontroll-

és a magnéziummal kezelt) között (1,0, 95% CI 0,7–1,1; p = 0,53).

– A probanduszokat különböző szempontok, momentumok alapján (szívégtelenség, ejekciós frakció, pulzusnyomás, rizikóindex, TIMI rizikó pontrendszer, diabetes mellitus, 1-es vagy 2-es sztrátumba való tartozás) alcsoportokra osztották, és ezek szerint is elvégezték a korrigált számításokat; illesztés után így sem találtak szignifikáns differenciát a 2 csoport között a primer végpontban, a 30 napos mortalitásban.

– A placeboval és a vénás magnéziummal kezelt kohorsz között a másodlagos végpontokban sem alakult ki jelentős különbség: kezelés szívégtelenség miatt: 568 (18%) vs. 597 (19%), p = 0,28; defibrillációs terápia kamraremegés, ill. életveszélyes kamrai tachycardia miatt: 147 (5%) vs. 149 (5%), p = 0,93; ideiglenes pacemakerkezelés: 56 (2%) vs. 63 (2%), p = 0,52.

A szerzők összefoglalva megállapítják: a fenti vizsgálati eredményekből egyértelmű, hogy az ST-szakasz-emelkedéssel járó, magas rizikójú heveny szívizominfarctusos betegek intravénás magnéziummal történő korai kezelésének a 30 napos mortalitás alakulására nincsen hatása, az azt sem pozitív, sem negatív értelemben nem befolyásolja. Ezért – bár a probanduszok a vénás magnéziumkezelést igen jól tolerálták – az intravénás magnézium rutinszerű adása STEMI-s betegeknek nem javasolt. Mindazonáltal az intravénás magnéziummedikáció továbbra is indikált bizonyított magnéziumhiány és életveszélyes kamrai arrhythmia esetén, főként torsades de pointes-ban. [Ref.: torsades de pointes: QT-távolság megnyúlásával járó polimorf kaotikus kamrai tachycardia.]

Fischer Tamás dr.

Tüdőgyógyászat

A belégzőizmok edzésének hatássága krónikus obstruktív tüdőbetegségben szenvedőkben. Lötters, F. és mtsai (Erasmus Univ. of Rotterdam, POB 1738, 3000 DR Rotterdam, Hollandia, e-mail: lotters@mgz.fgg.eur.nl); Eur. Respir. J. 2002, 20, 570.

Tíz éve egy metaanalízis (Smith: Am. Rev. Respir. Dis., 1992, 145, 533-539.) tanulsága az volt, hogy a légzőizom edzése hatástalan, majd egy finomabb elemzés arra utalt, hogy a belégző

maximális erő nő és a dyspnoeérzés csökken, ha az edzés intenzitása a belégzési ellenállás ellenőrzésével történt. 1966 és 2000 között 57 tanulmányt találtak a szerzők a témában, ebből 15 tanulmány felelt meg a szabott kritériumoknak. Csak a 30% feletti erőkiejtéssel, random osztályozott, légzésfunkciókkal, teljesítőképesség-próbákkal is követett vizsgálatokat elemezték. 200 kezelt és 183 kontroll beteg lehetett a metaanalízisbe bevonni. Az edzés küszöbellenállás készülékkel vagy célzott ellenállással szembeni (targeted resistive training) belégzéssel folyt. A két módszerrel elért erőfejlődés azonos volt.

A tanulmányok egy részében csak belégzőizom-edzés történt, másutt a fizikai tréningprogramok kiegészítőjeként alkalmazták azt. A belégzőizom-edzés önmagában is javítja a maximális belégző erőt (P_{lmax}) és csökkenti a dyspnoét. A legnagyobb javulás azokon hozott, akik csökkent belégzőerővel, 60 vízcm alatti P_{lmax}-szal kezdték a tréningperiódust. Az amerikai rehabilitációs vezérfonal (Chest, 1997, 112, 1363-1396.) hasonlóan foglalt állást. A betegség súlyossága, a hyperinflatio mértéke, az edzés módja nem befolyásolja a hatást.

A fizikai edzést kiegészítő belégzőizom-edzés igen jelentősen javítja a légzőizomerőt a gyenge légzőizomzatú betegeken. A fizikai teljesítményt kedvezően javítani látszik az edzés-kombináció, de az elemezhető eset-szám alacsony volt.

Érdeemes a légzőizmot az általános edzéssel kombinálva edzeni, elsősorban a 60 vízcm-nél kisebb max. belégzőerejű betegeken, bármilyen módszerrel, de elegendő intenzitással.

Apor Péter dr.

A pleuralis folyadék interleukin-(IL-) 5 és eoziinofil sejt tartalmának összefüggése. Mohamed, K. H. és mtsai (Light, R. W. Pulmonary Disease Program, Saint Thomas Hospital, PO Box 380, 4220 Harding Rd, Nashville, TN 37205, USA): Chest, 2002, 122, 576-580.

Eozinofil sejtes mellkasi folyadék leggyakrabban akkor észlelhető, ha a

mellhártyaüregben vér vagy levegő van. Előfordul azonban tbc-ben, azbesztpleuritisben, tüdőinfarctus, sarcoidosis és kollagén vascularis betegségek esetén is, továbbá viszonylag gyakori coronaria bypass műtét, (CABG) után fellépő mellkasi folyadék esetében. Az eozinofil sejtek felszaporodásának mechanizmusa nem pontosan ismert. Irodalmi adatok alapján valószínű, hogy a citokinek szintjének emelkedését megelőzően az eozinofilek száma növekszik.

A szerzők azt kívánták meghatározni, hogy a mellkasi folyadék IL-5-, IL-3- és GM-CSF-tartalma különbözik-e eozinofil és nem eozinofil pleuritis esetén, továbbá van-e összefüggés a mellkasi folyadék százalékos, illetve abszolút eozinofil mennyisége, továbbá az előbbi citokinek mennyisége között. E kérdések megválaszolására 30 eozinofil (22 véres, CABG utáni és 8 egyéb), valamint 10 nem eozinofil mellkasi folyadékot vizsgáltak. Megállapították, hogy az eozinofil pleuralis folyadék IL-5-tartalma szignifikánsan magasabb, mint a nem eozinofil mellkasi folyadék esetében. Az abszolút eozinofil sejtszám és az eozinofilek százalékos aránya szignifikánsan összefügg az IL-5 mennyiségével. A mellkasi folyadéokban mérhető mennyiségű IL-3-at és GM-CSF-et nem találtak.

Vizsgálataik bizonyítják, hogy összefüggés van a mellkasi folyadék IL-5- és eozinofil sejt tartalma között. Valószínűsítik, hogy az IL-5-nek fontos szerepe van az eozinofil mellkasi folyadék kialakulásában.

Károlyi Alice dr.

A tüdőtranszplantációra váró sarcoidosisos betegek prognózisa. Shore, A. és mtsai (Pulmonary and Critical Care Medicine, Walter Reed Army Medical Center, 6900 Georgia Ave NW, Washington, DC 20307, USA): Chest, 2002, 122, 233-238.

A sarcoidosis (s) ismeretlen eredetű betegség, amely leggyakrabban a tüdőt és a mellkasi nyirokcsomókat érinti. A betegséget más célból végzett vizsgálat alkalmával véletlenül, vagy panaszok kapcsán fedezik fel. A

kezelést igénylő betegek általában corticosteroidterápiában részesülnek, amelynek hatására többségük gyógyul, illetve javul. Egyeseknél azonban a progresszió nem állítható meg, tüdőfibrosis és hegesedés alakul ki. Ezeknek a betegeknek terheléses és nyugalmi nehézlégzésük van, hypoxiásak. A s. végállapotában hatásos gyógyszeres kezelés nincs, e betegek számára a tüdőtranszplantáció (TT) jelenthet megoldást. Jelenleg nem áll rendelkezésre olyan adat, ami a TT-ra váró s.-os betegek sorsát vizsgálná.

Ezért a szerzők az 1995–2000 között TT-ra várók közül a s.-os betegek (n = 27) dokumentációját elemezték, és a nyert adatokat összehasonlították az idiopathiás pulmonalis fibrosis miatt várakozók (n = 2115) adataival.

A s.-os betegek légzésfunkciója (FVC, FEV1) szignifikánsan rosszabb, pulmonalis hipertensiójuk szignifikánsan nagyobb mértékű volt, mint az IPF-ban szenvedők. A s.-os betegek 30, az IPF-ban szenvedők 37,3%-a esett át transzplantációra, és az operált s.-os betegek műtét előtti várakozásának ideje szignifikánsan hosszabb (803 nap) volt, mint az IPF-osoké (555 nap). A mortalitás vonatkozásában a két csoport között nem volt szignifikáns különbség.

Adataik alapján megállapítják, hogy a s.-os betegek szignifikánsan hosszabb ideig vannak a TT-s várólistán, mint az IPF-ban szenvedők. Ennek, valamint a transzplantációs arány különbözőségének ellenére a várakozás alatti halálozás a két csoportban csaknem azonos. Igen fontos adat, hogy az előrehaladott állapotban lévő s.-os betegeknél jelentős mértékű pulmonalis hipertensio észlelhető.

Ezért felhívják a kezelőorvosok figyelmét arra, hogy az előrehaladott s.-ban szenvedők esetében a pulmonalis hipertensiót echokardiográfiával rendszeresen monitorozni kell, és emelkedett érték észlelésekor a TT lehetőségét fel kell vetni. A betegek hypoxaemiáját agresszíven kell kezelni. Nem szabad a TT indikációjával soká várni, hanem azt a légzésfunkciós értékek 40%-ra való csökkenésekor már indikálni kell.

Károlyi Alice dr.

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.

A toxikus shock szindróma kérdésköréhez

T. Szerkesztőség! Az Orv. Hetil., 2003. 2. számában jelent meg Gábor Zs. és mtsai: „Invazív gennykeltők okozta toxikus shock tünetegyüttes” c. közleménye. A munka széleskörű érdeklődésre tarthat számot, hiszen a klinikum nagy emberpróbáló feladatáról van szó, aminek ma még alig tud megfelelni. A szindróma (sz.) patogenezisének teljes feltárása még várat magára.

A septicus shock sz. hátterében „viharos citokinivatar” munkál, amelynek gerjesztésében leggyakrabban patogén baktériumok mutathatók ki. A szerzők a septicus állapotok különböző klinikai megjelenési formáit nem említik, a shock lehetséges két alakját, fázisát tárgyalják. Talán nem lett volna felesleges a sepsis sz. rövid összefoglalása, az ezen belül elkülöníthető ún. szisztémás inflammatoricus válasz sz. és a multiplex szervi diszfunkciós sz. körvonalazása, amelynek a *Staphylococcus aureus* és *Streptococcus pyogenes* okozta toxicus shock sz. (TSS) egy-egy sajátos klinikai megjelenéseként fogható fel.

A shock formáinak érintése során írják: „Már ekkor fájdalom, magas láz, peckelő pulzus, somnolens...” Milyen fájdalom, peckelő pulzus? Az utóbbi fogalom az aortainsufficienciában észlelhető pulsus celer et altus ekvivalense lehetne, hasonló, de nem azonos kvalitású a pulzus hyperthyreosisban, vagy febris esetén, de shockban való emlegetése csak zavart kelthet.

A TSS patogenezisének taglalása kapcsán a szuperantigének (SA), a citokinek szerepe kerül szóba. A SA-ek V β -korlátozott (= restricted) T-lymphocytá-mitogének. Ez azt jelenti, hogy phagocytosist követő átalakítás nélkül, direkt kötődnek az Ag-prezentáló sejtek MHCII molekulákhoz, és a T-lymphocytákat inkább a TcR β -lánc variabilis régió, szekvencia, aminosav-szerkezete alapján, mint ezen régió epitopspecificitásától függően stimulálják. Ez a különleges tulajdonság teszi lehetővé a T-lymphocyták nagy számának aktivációját (ez meghaladja a 10%-ot, míg a konvencionális Ag-expozíció esetén 10⁶ sejt kö-

zül egyetlen aktiválódik). *Staphylococcus* által okozott TSS-ben a mai ismertek szerint a TST-1 a fő SA, a bőrexanthemát, exfoliatiót okozó SE-knek a SA mivolta kérdéses. A termelő citokinek között az IL-1, IL-2, TNF α és INF α a legfontosabbak. A phagocytosisban részt vevő sejtek a kórokozó baktériumok, valamint a T-lymphocyták által termelt citokinek hatására aktiválódnak, ami szintén citokinek szekréciójával jár. A phagocytasejtek patogénasszociált mintázatokat (endotoxin, peptidoglikán, DNS) ismernek fel, és így kebelezik be a kórokozó ágenszt. Hasonló felismerőképességgel rendelkezik a komplementrendszer, a veszélytett immunrendszer másik összetevője. Aktivációja ugyancsak a patogén organizmus eliminációját szolgálja. Ezen rövid összegzés is elegendően tanúsítja, hogy sepsisben, TSS-ben a patogenezis tárgyalása során nem hagyható ki a naturalis védekezőrendszer és szerepe másodlagosnak sem tekinthető a T-lymphocytákéhoz képest. Bizonyos, hogy TSS-ben a kórokozó-ellenes válaszreakcióban a nem specifikus inflammatoricus, természetes immun- és specifikus adaptív immunválasz egyaránt részesedik.

A *Staphylococcus aureus* proteinA kötődik az IgG1, -2 és -4 alosztály molekulák Fc-partikulumához, gátolva az antitestmediálta opsonizációt. Immundeficiencia (naturalis, adaptív) minden infekció létrejötte szempontjából kedvezőtlen állapot. Ez érvényes a TSS vonatkozásában is. A szövegben olvasható „...tartósan alacsony IgG-szint...” ezért többszörösen nem értelmezhető, hiszen néhány napos történésekről van szó. Az iv. immunglobulin kezelés interpretációja problematikus. Az „...az IgA- és IgM-koncentrátum...” szöveg, még ha hordoz is igazságtartalmakat, félrevezető, mert az immunglobulin-készítmények nem IgA- és IgM-koncentrátumok. A felnőtt egészséges humán szérum Ig-szintek a következők szerint alakulnak (nagyságrendileg): IgM-é egy, IgA-é kettő, IgG-é tíz g/l. A preparátumokban azonban csak nyomokban található IgM és IgA. Minek hát IgM- és IgA-hatásokról elmélkedni? (Elvileg elképzelhető tiszta IgM- és IgA-készítmény).

A remélhető terápiás lehetőségek között szerepel: „...proinflammatoricus citokinek gátló interleukin-1 és a V-béta-receptor-blokkolók...” A proinflammatoricusnak tartott TNF α , IL-1 és IL-6 egymás szekrécióját elősegítő és gátló hatásai ismertek. Általános gátló hatású IL-1 nem ismeretes. De létezik az IL-1 Ra jelölésű citokin, ami gátolja az IL-1 hatását. A második része a citátumnak végképp azonosíthatatlan (bizonyára a levélíró hibájából).

Gondban van az olvasó a bemutatott esetek feldolgozása kapcsán. Az elsőben a fistulaváladék *Staphylococcus aureus* tartalmazott. A sacrum, a könyöktájak decubitusából, a vérből tenyésztés nem történt. A generalizált oedema mellett észlelt bal alkar és kézduzzanat természete nem tisztázódott előben, de az obductio során sem. A klinikai és boncolási „észleletek” egyeztek a septicus lép, akut ulcus duodeni és embolia pulmonalis kivételével. Baktériumtenyésztés ekkor sem történt. Mi volt a bal vena brachialisban, subclaviában, a cerebrumban, vesékben, valamelyik (?) csípőízületben? Szomorú, de ez a magyar patológia 2002-es patográfiája. Odalettek örökre (?) a korábbi nagy patológus eredményégek. Hol van már Romhányi Gy., Endes P., Farkas K., Szinay Gy. nemzedéke? A fájdalmas kérdés nem a szerzőknek szól. A belgyógyászat nagyjai hasonlóan elmentek. A magyar egészségügy siralmas jelenéről, jövőjéről van szó. Az első esetben a végzett obductio során (?) szerzett apró kézujjsérülés *Streptococcus pyogenes* A okozta TSS-t eredményezett. Előbb „...kiterjedt lágyrészpustulással járó erysipeloid gyulladás...”-ról, majd „...phlegmonosus gyulladás...”-ról értesülünk. Ezek nem identikus fogalmak. Hemokultúra ebben az esetben sem történt. Honnan származik a *Streptococcus pyogenes*?

Tompa Mihály írta madarainak „Zengjétek meg a jövőt, ha majdan e kopár föld újra felvirul”.

IRODALOM: 1. Braunwald, E. és mtsai (szerk.): Principles of Internal Medicine, XVth Ed. Mc Graw-Hill, New York, 2001. – 2. Engering, A., Geijtenbeck, T. B. H. van Kooyk, Y.: Immune escape through C-type

lectins on dendritic cells. Trends Immunol., 2012, 23, 480-485. – 3. Gerard, C.: Complement C5a in the sepsis syndrome – Too much of a good thing? NEJM, 2003, 348, 167-169. – 4. Jakab, L., Kalabay, L.: The acute phase reaction syndrome: The acute phase reactants. Acta Microbiol. Immunol. Hung., 1998, 45, 409-418.

Jakab Lajos dr.

T. Szerkesztőség! Köszönettel tartozom Jakab doktornak értékes és megszívlelendő észrevételeiért. A szigorú kritikus hiánypótló kiegészítései lehetővé teszik, hogy az olvasó mélyebb, alaposabb ismeretekhez jusson a sepsis patogenezisének molekuláris-immunológiai hátteréről. Arról, aminek a részletesebb kifejtésére az eredeti közleményben, terjedelmi korlátok miatt nem nyíltatott lehetőség. S bár a szerzőt ez nem menti fel, tulajdonképpen a szűkre szabott terjedelem okolható a jogosan bírált további hiányosságokért is. Azért tudniillik, hogy a tömörítés és bizonyos értelmező, magyarázó adatok elhagyásának a kényesere, esetenként kevésbé szerencsés, vagy éppen felületes, pongyola megfogalmazást (mint az immunoglobulin-kezelés példája mutatja) eredményezett.

Ahogy a tünettan, úgy a bemutatott esetek leírásánál sem a felületeség munkált. A rövidegre törekedve kellett beérnünk csupán a téma szempontjából általunk – talán nem mindig helyesen – leginkább relevánsnak tartott jelenségeknek és leleteknek, s azoknak is a lehető legszűkszavúbb leírásával (ámbar az még így is kiderül, mennyiben hozott a sectio újdonságot a klinikumhoz képest). Hogy a patológia válságban van, miközben a szerepe, a hangsúlyai, a szemléletmódja is alaposan megváltoztak, s ma nem úgy műveljük, mint egykor az idézett nagy elődök, az tagadhatatlan.

Am ezúttal továbbképző jellegű, a lehetséges megközelítések mindegyikének legalább a lényegét érintő összefoglalás, a friss eredmények felvillantása, mindenekelőtt pedig a figyelem, az érdeklődés felkeltése, nem pedig kimerítő klinikopatológiai elemzés volt a célunk.

Ami viszont az esetek ellátása, dokumentálása (pl. a kórlapban hol erysipeloidnak, hol phlegmonosusnak leírt gyulladás, a nem kielégítő bakteriológiai vizsgálat) kapcsán vitatható, vagy felróható mulasztásokat illeti: a kozmetikázatlan bemutatásuk akár önkritikának is felfogható. A szerzők önmagukra nézvést is érvényesnek tartják a végkövetkeztetésünkben

megfogalmazott tanulságot a fertőzősekkkel kapcsolatos szemléletváltás fontosságáról.

Gábor Zsuzsa dr.

„Bosszúság” és „düh”, mindkettő szűklátókörűségre utal...

T. Szerkesztőség! „A megújult Baross utcai női klinika” c. könyvről (2002, 144, 2903.) készült beszámolóban ilyen fajta személyes vélemény nem illik a képbe. Nem tudom, Hankiss kolléga hány éves, mennyi régi, ill. új egészségügyi intézményt ismer? Számomra az Ángyan-klinika – igaz 40–50 éve! – ma is a jó megoldás egyik formája. Pedig – néhány 2–3 ágyas kórterem kivételével – 12–14 ágyas szobákban folyt az ápolás. De: *egy nővér* (korábban apáca) *folymatosan* bent tartózkodott! De még: a *gyakornok* is ideje tekintélyes részét a kórteremben töltötte, külön asztala volt (zárható fiókokkal), mert a dekurzálist is ott végezte. Csak sóhajtozni kellett egy betegnek, mindig volt, aki meghallja. Tisztaság és csend volt az osztályokon; szép – zölddel díszített – folyosó és lépcsőház; megfelelő WC-csoport. (Pedig régi épület volt.)

Ma: a 2 ágyas klinikai szoba 3, a 4 ágyas 6 (esetenként 7!) ágyas, a WC takarítatlan, a mosdó elhanyagolt... (Ki mer szólni a takarítónőnek – hisz akkor felmond.) És ami elszomorító: a nővérek a „kuckóban” várják a hívást, tereferélnek, füstölnek (a belső térben), a betegek pedig egymást segítik, mert röstellnek csejtenni... Az illetékes orvost keresni kell: laborban, ambulancián, kutató szobában... Persze napi kétszer – 10–15 percre – megjelenik.

A múltat ma nem lehet számonkérni, a jelent annál inkább! Ne a régi épület miatt bosszankodják, aki a negatívumokat vizsgálja, hanem a gépesített egészségügy elembeletelezésén!!!

A hézagos műszaki feltétel nagy probléma sok lerobbant egészségügyi intézményben, de legnagyobb gond az orvosi és ápolói magatartás – tisztelet a nem kevés kivételnek; de a lakosság közérzetét az utóbbi nem tudja egyensúlyba hozni. És nem csak a lakosságét: sajnos többször kerültem klinikára (belgyógyászati és sebészeti), feleségem pedig 12 éves betegsége során hónapokat töltött a Belklinikán, ill. Urológiai klinikán.

Tapasztalataim a személyes vonalon kívül hatóságai is: foglalkozási betegségek kivizsgálása – elsősorban

az akkor még rendszeresen előforduló hepatitis – alkalmával sajnos beeláttam a negatívumokba.

Meláth Ferenc dr.

T. Szerkesztőség! Köszönöm Kolléga Úr reflexióját. Noha magam is nagy kórteremben kezdtem orvosi tevékenységemet a Fernet-klinikán, és egy az egyben olyan körülmények között ment a munka, mint ahogy Kolléga Úr leírja, nem gondoltam volna, hogy a XXI. században még visszakívánjuk a középkori ispotályok sivár hodályából kialakult nagykortermes rendszert. Magam feküdtem nagy műtét után 6 vagy 8 ágyas kórteremben s törésoperációm után élveztem az egyágyas nyugalom áldásait, a kettőt nem tudnám egy napon említeni.

Hogy a nagy kórtermeket a (fő)nővér jobban át tudja tekinteni, ez szememben csak az emberi nagyságot igazolja, amely a hátrányokból is előnyt tud kovácsolni. Abban azonban tökéletesen igazat adok Kolléga Úrnak, hogy a betegellátás kezdő korunkban sokkal emberibb és betegközelibb volt. Azonban ezt nem a hotel-körülmények (még mindig nem elégséges) javulása rontotta el, hanem az emberi tényező világszerte tapasztalható sorvadó tendenciája. Az „önmegvalósítás” uralma sárba taposta az alázatot, amely nélkül nem lehet igazi betegfelkarolás és gyógyítás.

Lehet, hogy Kolléga Úrnak igaza van, és indulatom – amely mindig elfog amikor betegellátó épületben két-három emeletet lépcsőzöm egy nagy kórház egyik épületében, mert liftet annak idején nem terveztek be –, tudománytalan, de nem hiszem, hogy „szűklátókörűségem” ragadtat erre, amikor arra gondolok, hogyan cipelték a szerencsétlen beteghordók ezeken a lépcsőkön a betegeket. Úgy érzem, elégtelenségünk és hibáink fölött érzett düh hajtja előre szakmánkat, és nagy baj, ha ezek a fontos indulatok nem támadnak fel bennünk orvosokban, mert akkor nehezen fogunk előrehaladni és betegeink számára elfogadhatóbb körülményeket teremteni amúgy is nehéz helyzetükben.

A „szűklátókörűség” vádja ellen nem védekezem, mert eddig megjelent szépirodalmi könyveim amúgy is lelepleznének. Ezekben magam is megerősítem Kolléga Úr elégedetlenségét a mai betegellátás hibái fölött, de ott is elkövetem azt a felrótt vétket, hogy indulataimat nem sópróm a szőnyeg alá mert hiszem azt, hogy nekünk, orvosoknak is van teendőnk a helyzet javításában. (Sajnos, ebben

nemcsak mint a betegeket meghallgató orvos, hanem mint az egészségügygel betegként is kapcsolatba került kiszolgáltatott ember is szereztem tapasztalatokat.) Így elég sok régi és új intézményt ismerek, belülről is, függőleges és vízszintes helyzetből

egyaránt, s volt betekintésem az oszt-rák, német, holland, kanadai, USA-beli intézményekbe, amelyek gazdagabbak, ennek ellenére ott sem jó betegek lenni.

Mindezekért nem szégyellem kifakadásomat, és ezért örülök, amikor

átgondolt fejlesztéseket, nagy munkával véghezvitt tetteket látok, amelyek mind-mind a beteg ember kínoldását, helyzetét könnyítik és vezetik a gyógyulás felé.

Hankiss János dr.

BESZÁMOLÓK

A Magyar Pszichiátriai Társaság X. Vándorgyűlése

Sopron, 2003. 1. 29 – 2. 1.

A Magyar Pszichiátriai Társaság 2003. január 29. és február 1. között tartotta "Életkor, életminőség a pszichiátriában" címmel X. Vándorgyűlését Sopronban a Liszt Ferenc Konferencia- és Kulturális Központban. A konferencián 1200 szakember vett részt, és összesen 230 előadás és poszterbemutató hangzott el. A témaválasztás aktualitását az adta, hogy a világ gazdaságilag fejlett országaiban megnövekedett az átlagos életkor, és ezzel sajnálatos módon gyakoribbá váltak az idős emberek pszichés megbetegedései, ami jelentős feladatot ró az ellátó hálózatra és közvetve a társadalomra. Az egyre több esetben diagnosztizált Alzheimer-betegség, az alkoholfüggőség, a depresszió, a személyiségfejlődés zavara, a fiatalokban jelentkező szkizofrénia mind arra készíteti a szakembereket, hogy összetársadalmi szinten kell cselekedni. A fiatal felnőttkori és felnőttkori pszichiátriai problémák már gyermek- és serdülőkorban megnyilatkoznak, ezért az ok nélkül jelentkező szorongásokra, félelmekre időben oda kell figyelni, hogy ne fejlődjenek ki komoly pszichotikus tünetek, ne öngyilkosságba torkolljon az állapot.

A konferencia főbb témái: a globalizáció és a pszichiátria; korszerű gyógyszerek a betegek ellátásában; preventív lehetőségek az időskori mentális és viselkedési zavarokban; a szkizofrénia kérdéskörei; állatok a szkizofrénia terápiájában; a pszichiátriai betegek életminősége; védett lakhatás közösségben; támogatott munkarehabilitáció; az időskor problémái; a pszichiáter életminősége.

Magyarországon az egészségügyben jelen lévő pénzügyi és struktúraátalakítás legnagyobb vesztese a pszichiátria volt. Az ágyszámleépítést

(különösen a pszichoterápia, alkoholológia/addiktológia területén) nem követte a pszichiátriai betegek egyéb ellátására szolgáló nappali intézmények, mint például a nappali kórház, védett otthonok stb. fejlesztése, így a rászorulóknak ezrei maradtak ellátás nélkül, terhelve ezzel családjaikat és közvetve a társadalmat. A gyermekpszichológiai ágyakat a gyermekgyógyászatához sorolták. E radikális változtatások a Szakmai Kollégiummal, a Magyar Pszichiátriai Társasággal és az Országos Intézettel való egyeztetés nélkül történtek. Tringer László professzor, a Magyar Pszichiátriai Társaság elnöke szerint a területen dolgozó orvosok ellehetetlenülés miatt számosan hagyták el a pályát, és nincs biztosítva a szakember-utánpótlás sem. „A betegek életminőségének harcosai saját életminőségük romlásának áldozatai” – mert az egyre nehezedő gyógyítási feltételek és elvárások nincsenek összhangban. A Szakmai Kollégium állásfoglalása szerint a szakmát ért hátrányok folyamatos ellehetetlenüléshez vezetnek.

Az ENSZ Egészségügyi Világszervezetének (WHO) statisztikája szerint a rokkantsági okokat 10%-kal a depresszió vezeti. A tíz vezető rokkantsági ok közül pedig öt pszichiátriai jellegű és további három is kapcsolatban van a lelki egészséggel. A pszichiátriai zavarok hosszú lefolyása és időnkénti visszatérése megfelelő kezelés hiányában jelentősen rontja a betegek életminőségét, és magával hozza a stigmatizációt. Az ellátatlan betegek sokkal többre kerülnek a társadalomnak, mint a korszerű gyógyszerekkel kezelt betegek.

Ma már megfelelő gyógyszerek vannak az időskorú betegek, depressziósok, mániás-depressziós, szorongásos betegek, szkizofréniek kezelésére, így a befejezett öngyilkosságok száma 1988-tól Magyarországon 30%-kal csökkent. A szkizofréniek

kezelése úgy tűnik megoldhatóvá válik a járóbeteg-ellátás keretein belül. Az Alzheimer-betegség kezelésére szolgáló készítmények társadalombiztosítás támogatása is féléven belül megvalósul. Ezek az új készítmények az agyban folyó kémiai, biokémiai folyamatokat befolyásolják, ezzel lassítják vagy megállítják a betegség kifejlődését. A helytelen kezelés, ill. a betegségek késői felismerése, a relapsusok viszont egyre romló állapotot eredményeznek.

A szakma előremutató sürgős segítséget vár az egészségügyi kormányzattól.

Blázovics Anna dr.

Semmelweis Egyetem III. Gasztroenterológiai Továbbképző Konferenciája

Budapest, 2003. 2. 7. – 2. 8.

Immáron 3. alkalommal rendezte meg nagy sikerrel a Semmelweis Egyetem Továbbképző Konferenciáját, a Magyar Gasztroenterológiai Társasággal együttműködve, szakorvosok és családorvosok számára a Hyatt Regency Hotelben, Budapesten 2003. február 7-én és 8-án. A kongresszus elnöke Tulassay Zsolt tanszékvezető egyetemi tanár, a Gasztroenterológiai Szakmai Kollégium elnöke. Titkára Prónai László tudományos főmunkatárs volt.

A program aktualitását az adta, hogy az emésztőrendszeri betegségek a lakosság széles körét érintik. A családorvosi praxisban megjelenő betegek kb. 40%-a emésztőrendszeri betegségekre utaló panaszt is említ. Ezért ez az életminőséget jelentősen rontó betegségcsoport népbetegségnek tekinthető. A továbbképző konferencia célja az volt, hogy összefoglalja mindazokat az ismereteket, amelyek az utóbbi években kerültek felszínre a refluxbetegségben, gyulladós bélbetegségekben, gastrointestinális tumorokban és májbetegségekben, ismertesse a betegség felismerésére széles körben alkalmazott új módszereket és kezelési módokat.

A kongresszus fő témakörei: a *Helicobacter pylori* patológia aktualitásai; májtranszplantáció; cholestasisos

májbetegségek aktuális kérdései; az emésztőrendszeri betegségek kezelésének újabb lehetőségei; fejlődés az emésztőrendszeri endoszkópiában; a hasnyálmirigy endokrin daganatai; a bél bakteriális contaminációjának klinikai jelentősége; a prosztaglandinbioszintézis gátlásának klinikai következményei; a gyulladáshoz vezető bélbetegségek kezelésének újabb eredményei és a vastagbélrák megelőzésének szempontjai.

A három, kiemelten fontos téma a vastagbélrák diagnosztikája és terápiaja, a májtranszplantáció és a hasnyálmirigy endokrin daganataival kapcsolatos ismeretek.

A vastagbélrák megelőzésének lehetőségeit külön szimpózium tárgyalta. A vastagbélrák hazánkban mindkét nemben a második leggyakoribb halált okozó daganatfajta. Évente kb. ötezer ember hal meg vastagbél-daganat következtében. Az életkor előrehaladtával a daganat gyakorisága nő. Ha a daganatot, vagy a daganatot megelőző állapotot, a polypust időben felismerik, a betegség gyógyítható, a beavatkozás a beteg élettartását megnöveli, a halálozás szignifikánsan csökkenni fog. A vastagbélrák szűrési program már számos európai országban elindult, és kiváló eredményeket hozott, ezért az egészségügyi vezetők a lakosság veszélyeztetett részére szűrőprogram megindítását tervezik. Ennek kapcsán a hazánkban is tervezett szűrési program elvi és technikai kérdéseinek megvitatására is sor került. A konferencia szervezői azt szeretnék, hogy a családorvosok segítségével minél hamarabb és hatékonyan ki tudják szűrni a veszélyeztetetteket, és őket a gasztroenterológiai centrumokban korszerű módszerekkel továbbvizsgálva a megfelelő kezelésben tudják részesíteni.

A májtranszplantáció ma már kétségtelenül, bizonyos betegségek kezelésének egyetlen lehetősége, amely hazánkban is elfogadottá vált. Előtérbe került az élő donoros májátültetés, különösen gyermekek esetében, bár az előnyök (pl. hideg ischaemiás idő lerövidülése, közvetlen hozzátartozó) mellett hátránya a donor kockázata.

A májtranszplantáció a megfelelő donorok hiánya miatt még mindig kevés beteg számára hozzáférhető, ezért a konferencián megvitatották, hogy az egészségügyi ellátás különböző szintjein dolgozó szakemberekre milyen feladat hárul a májtranszplantáció sikere érdekében. A családorvos, a gasztroenterológus és a sebész szoros együttműködése szükséges ahhoz, hogy a transzplantációk száma növekedjék, és ezáltal ez a hatékony, korszerű kezelési forma elfoglalja helyét a májbetegségek terápiás lehetőségei között.

A hasnyálmirigy neuroendokrin hormontermelő daganatainak diagnosztizálása szervezési problémák miatt még nem megoldott. Ennek ellensúlyozására létrehoztak egy regisztert, amelynek az a célja, hogy a betegség felismerése, a betegek kezelése és gondozása a legkorszerűbb feltételek között történjék, és az ismeretek széles körben hozzáférhetővé válnak.

A Semmelweis Egyetem III. Gasztroenterológiai Továbbképző Konferenciája a hazai orvosi tudományos élet kiemelten fontos eseménye volt.

Blázovics Anna dr.

Clopidogrel jelentősége az atherothrombosis kezelésében

A clopidogrel kedvező hatásáról számoltak be az akut coronaria szindróma kezelésében a Magyar Tudományos Akadémián, a Sanofi-Synthelabo rendezvényén.

A sajtótájékoztatón Édes Isván professzor, a Magyar Kardiológusok Társaságának elnöke, Keltai Mátyás professzor a Magyar Kardiológusok Társasága tanácsadó testületének tagja és Kiss Róbert Gábor, a magyar Thrombosis és Haemostasis Társaság elnöke ismertették a clopidogrellel kapcsolatos új tudományos eredményeket.

Az atherothrombosis következtében kialakuló szívinfarktus és szélütés Magyarországon is a vezető ha-

lások közé tartozik. Évente mintegy 25 000 embert érint ez a betegség és sajnálatos módon a betegek felét elvesztjük. Kétszer többen halnak meg az atherothrombosis szövődményeiben, mint rákos megbetegedések miatt, és gyakrabban fordul elő, mint például a fertőző betegségek miatti elhalálozás, ezért mindent meg kell tenni annak érdekében, hogy az érintettek a legkorszerűbb ellátásban részesüljenek. A Johan Béla népegészségügyi program is támogatja az atherothrombosisos betegek életminőségének javítását célzó kutatásokat.

Az akut coronaria szindróma kialakulásában a sürgős orvosi ellátás korszerű eszköze a jól tolerálható clopidogrel – thrombocitaaggregációt gátló vegyület –, amely megakadályozza az erek elzáródását, és sokkal kevesebb mellékhatással rendelkezik, mint az aszpirin. Az új gyógyszer a CURE, PCI-CURE és CREDO vizsgálatokban bizonyítottan szignifikánsan csökkentette az atherothrombosis súlyos szövődményeinek számát.

A CURE (Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events) vizsgálatban résztvevők valamennyien aszpirinkezelésben és a szükséges infarktusmegelőző kezelésben részesültek. A betegek egyik csoportja clopidogrelt is kapott. A clopidogrellel is kezelt csoportban a szív- és érrendszeri halálozás, a nem halálos szívinfarktus és a szélütés bekövetkezésének együttes kockázata 20%-kal csökkent. A PCI-CURE vizsgálatban a koszorúér-tágítás előtt, az aszpirinnel együtt adott clopidogrel hatékonyabbnak bizonyult, és így csökkent a fatális kimenetelű szívinfarktus.

A CREDO (Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation) vizsgálatban a betegek a koszorúér-tágítás előtt, és utána közel egy évig kapták a kezelést.

A nem halálos szélütés és szívinfarktus együttes kockázata 26,9%-kal csökkent a clopidogrellel történt kezelése során. A clopidogrelterápia Magyarországon is elérhető.

Blázovics Anna dr.

Kérjük Szerzőinket, hogy dolgozataikat kinyomtatott formában és elektronikus úton is juttassák el az Orvosi Hetilap Szerkesztőségébe.

A Szerzői Útmutatóban foglaltak tekinthetők irányadónak.

E-mail címünk: orvosi.hetilap@axelero.hu

az Orvosi Hetilap Szerkesztősége

Meghívó

Kedves Egykori Diáktársaink!
 Immár hagyománnyá kezd válni, hogy a Szegedi Tudományegyetem Általános Orvostudományi és Gyógyszerésztudományi Karain végzett hallgatók kerek évfordulóinak évfolyamtalálkozóin, az *Öregdiák Hétfégén*, az évfolyamok saját programjai mellett az Egyetem Általános Orvostudományi és Gyógyszerésztudományi Karai Öregdiák Szövetségének szervezésében lehetőség nyílik az Egyetem legutóbbi eredményeinek, jelenlegi helyzetének megismerésére, igény szerint sport és kulturális programok lebonyolítására.

Szintén e program keretében történik az Öregdiák Szövetség pályázati felhívására beadott munkák díjainak átadása.

A jelenleg szervezés alatt álló *VIII. Öregdiák Hétfégére* az 1953., 1958., 1963., 1973., 1983. és 1993. években végzett orvos és gyógyszerész évfolyamok hallgatóit hívtuk meg.

Kérjük, hogy az érintett évfolyamok képviselői vegyék fel Öregdiák Szövetségünkkel a kapcsolatot. Az Öreg-

diák Szövetség által szervezett, állófogadással egybekötött közös rendezvény helye a Szegedi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kara Szemészeti Klinikájának tanterme (6720 Szeged, Korányi fasor 10–11.).

A rendezvényvény időpontja:
 2003. október 4., 11–13 óra.

A közös program után igény szerint lehetőség nyílik az évfolyamok saját programjainak lebonyolítására is: évfolyamonként külön-külön, az egyetem egyik tantermében kötetlen beszélgetésekre, évfolyam banketten vagy vacsorán való részvételre, vagy sport és kulturális programok lebonyolítására is.

Az évfolyamok egyéni programjainak megszervezésében, szállásigénylésben Öregdiák Szövetségünk tud segíteni.

Az Öregdiák Szövetség programja természetesen a közös szervezésben nem érintett volt diáktársaink számára is nyitottak és a programokon házastársak, családtagok részvételére is számíthatunk.

Bízva abban, hogy hamarosan ismét találkozunk, további kérdésekben szívesen adunk tájékoztatást:

1. A SZTE Általános Orvostudományi és Gyógyszerésztudományi Karai Öregdiák Szövetsége honlapjának címe: egeszsegmagazin.hu/szodisz

2. Levélben a SZTE Általános Orvostudományi és Gyógyszerésztudományi Karai Öregdiák Szövetségének címe: 6720 Szeged, Korányi fasor 10–11. Fax: (06-62) 544-573.

e-mail: vegh@ophpt.szote.u-szeged.hu
 3. Személyesen a (06-62) 545-090, (06-20) 954-8199 telefonszámokon.

Pályázati felhívás

A **Fresenius Kabi Hungary Kft.** pályázatot hirdet az **„Euroanaesthesia 2003”**c. kongresszuson való részvételre, melyet 2003. május 31. és június 3. között rendeznek meg Glasgowban.

A részvétel megpályázásához német és/vagy angol nyelvtudás szükséges, ez irányú tudományos tevékenység, ESA tagság előny.

A pályázatokat bizottság értékeli, a nyerteseket postán értesítjük.

Jelentkezési határidő: 2003. május 25.
 A pályázatokat a következő címre várjuk:

Fresenius Kabi Hungary Kft.
 1036 Budapest, Lajos u. 48–66.

Pályázati felhívás

A **Fresenius Kabi Hungary Kft.** pályázatot hirdet a **„Fiatal Magyar Aneszteziológusok VI. Kongresszusán”** való részvételre, melyet 2003. június 19. és 21. között rendeznek meg Pécsen.

Az elbírálásnál a MAITT tagság előnyt jelent.

A pályázatokat bizottság értékeli, a nyerteseket postán értesítjük.

Jelentkezési határidő: 2003. június 13.
 A pályázatokat a következő címre várjuk:

Fresenius Kabi Hungary Kft.
 1036 Budapest, Lajos u. 48–66.

PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK

Parádfürdői Állami Kórház (3244 Parádfürdő Kossuth L. u. 221.) főigazgató főorvosa pályázatot hirdet az alábbi munkakörök betöltésére:

Mozgásszervi Rehabilitációs Osztály

– 1 fő reumatológus szakorvos

Pályázati feltétel:

– reumatológus szakvizsga

– MOK tagságról szóló igazolás

– OONY tagsági igazolása

– szakmai önéletrajz

Radiológia

– 1 fő röntgen szakorvos

Pályázati feltétel:

– radiológiai szakvizsga

(UH jártasság előnyt jelent)

– MOK tagságról szóló igazolás

– OONY tagsági igazolása

– szakmai önéletrajz

Várjuk továbbá szakirányú végzettséggel rendelkező *pszichológus* vagy *pszichiáter* jelentkezését.

Bérezés: Kjt. szerint.

Szolgálati férőhely megbeszélés tárgyát képezi.

A pályázatokat **Dr. Zámbo László** mb. főigazgató főorvos nevére, a fenti címre lehet benyújtani.

A **Városi Önkormányzat Rendelőintézete** (3400 Mezőkövesd, Mátyás király u. 75.) orvos-igazgatója pályázatot hirdet a Rendelőintézetben 1 fő *ideggyógyász szakorvosi állásra, főfoglalkozásban.*

Az állás betöltéséhez Magyarországon szerzett diploma, szakorvosi képesítés, 5 éves szakmai gyakorlat, önéletrajz és erkölcsi bizonyítvány szükséges.

Az állás azonnal betölthető.

Bérezés a Kjt., illetve megállapodás szerint.

Lakást az önkormányzat személyes megbeszélés alapján biztosít. Miskolcra vagy Egerből történő kijárással is megoldható.

Az állásra a pályázatot *Dr. Zelei Borbála* orvos-igazgató részére (a fenti címre) kell benyújtani.

A Debreceni Egyetem, OEC, I. Sebészeti Klinika (Debrecen, Nagyerdei krt. 98. 4012) *Vesetranszplantációs szakrendelés* ellátására 1 orvost felvesz. Feltétel: orvosi diploma.

Előnyt jelent: belgyógyászati, nefrológiai vagy infektológiai szakvizsga megléte.

A munkakör napi 8, ill. 6 órában végezhető, nyugdíjas jelentkezését is elfogadjuk.

Az állás 2003. július 1-től betölthető. Bérezés a közalkalmazotti bértábla szerint.

A Kaposi Mór Megyei Kórház (7400 Kaposvár, Tallián u. 20–32.) főigazgatója felvételt hirdet *Onkológiai Osztályára 1 fő szakorvos*, vagy belgyógyász, sebész, szülész-nőgyógyász szakvizsga előtt álló általános orvos részére.

Érdeklődni lehet a 82/501-307 és a 82/501-301 telefonszámon.

Pályázatot *Dr. Gimesi Mihály* főigazgatóhoz lehet benyújtani.

A Fővárosi Önkormányzat Károlyi Sándor Kórház és Rendelőintézet (1041 Budapest, Nyár utca 103.) főigazgatója pályázatot hirdet az intézet *Központi Intenzív Terápiás Osztályára osztályvezető főorvosi állás* betöltésére.

Pályázati feltételek:

- általános orvosi diploma,
- aneszteziológia és intenzív terápiás szakorvosi képesítés,
- szakvizsgát követően minimum 5 év szakmai gyakorlat,
- multidiszciplináris aneszteziológiai és intenzív terápiás gyakorlat,
- tudományos tevékenység jegyzéke,
- egy világnyelv ismerete,
- általános és orvostikai feddhetetlenség,
- büntetlen előélet

Előny:

- vezetői gyakorlat,
- tudományos fokozat,
- költségvetési intézménynél szerzett gyakorlat

Pályázathoz csatolandó:

- pályázati kérelem,
- vezetői program,
- részletes szakmai önéletrajz,
- végzettséget, képzettséget, nyelvismeretet igazoló iratok,
- tudományos publikációk és egyéb prezentációk jegyzéke,
- MOK tagság, OONY-ba vételről másolat,
- erkölcsi bizonyítvány (3 hónapnál nem régebbi),

– nyilatkozat a pályázati anyag elbírálásában résztvevők tekintési jogáról

Ellátandó feladat:

A központi intenzív terápiás osztály szakmai munkájának irányítása.

Bérezés megállapodás szerint.

A pályázat benyújtásának határideje: a megjelenéstől számított 30 nap.

Elbírálási határidő: a Szakmai Kollégium véleményét követő 30 nap.

Az állás a pályázat elbírálása után azonnal betölthető.

Jelentkezés: *Dr. Küttel Péter* főigazgatónál, tel: 360-0091, cím: 1041 Budapest, Nyár utca 103.

A Jász-Nagykun-Szolnok Megyei Hetényi Géza Kórház-Rendelőintézet [Solnok, Tószegi u. 21. Tel: (06-56) 503-710] felvételt hirdet *szakorvosok*, illetve *szakvizsga előtt álló orvosok* részére az alábbi szakterületekre:

- Belgyógyászat
- Sebészet
- Baleseti sebészet
- Szülészeti-nőgyógyászat
- Gyermekgyógyászat
- Szemészet

Bérezés: Kjt. alapján, megegyezés szerint.

Lakásmegoldás megbeszélés alapján. Személyes érdeklődés mellett az írásos jelentkezést *Dr. Baksai István* főigazgató főorvos részére kérjük elküldeni.

A Városi Önkormányzat Rendelőintézete (3400 Mezőkövesd, Mátyás király u. 75.) orvos-igazgatója pályázatot hirdet a Rendelőintézetben *1 fő csecsemő- és gyermekgyógyász szakorvosi állásra, főfoglalkozásban*.

Az állás betöltéséhez Magyarországon szerzett diploma, szakorvosi képesítés, 5 éves szakmai gyakorlat, önéletrajz és erkölcsi bizonyítvány szükséges.

Az állás azonnal betölthető.

Bérezés a Kjt., illetve megállapodás szerint.

Lakást az önkormányzat személyes megbeszélés alapján biztosít. Miskolcra vagy Egerből történő kijárással is megoldható.

Az állásra a pályázatot *Dr. Zelei Borbála* orvos-igazgató részére (a fenti címre) kell benyújtani.

Városi Kórház-Rendelőintézet [8300 Tapolca, Ady Endre u. 1–3. Tel/Fax: (06-87) 412-446] orvos-igazgatója pályázatot hirdet *Belgyógyászati Osztályra 1 fő belgyógyász szakorvos* részére.

Szakvizsga előtt állók jelentkezését is elfogadjuk.

Szolgálati férőhelyet szükség esetén biztosítunk.

Lakás: megbeszélés tárgyát képezi.

Nagykőrös Városi Kórház-Rendelőintézet [2750 Nagykőrös, Fáskert u. 1. Tel/Fax: (06-53) 351-761] pályázatot hirdet az alábbi munkahelyekre és munkakörökre:

Belgyógyászati Osztály:

2 fő belgyógyász szakorvos

Belgyógyászati szakrendelés:

1 fő belgyógyász szakorvos

Pályázati feltételek:

- orvosi diploma
 - magyar állampolgárság
 - MOK tagság igazolása
 - közvetlenül a szakképesítés megszerzése előtt állók is jelentkezhetnek
- Csatolandó:
- szakmai önéletrajz
 - erkölcsi bizonyítvány
 - diploma és szakvizsgabizonyítvány fénymásolata

Juttatások, egyéb információk:

Az állások azonnal betölthetőek.

Kiemelt bérezés.

Szolgálati lakás biztosított.

Házastársnak lehetőség szerint állás biztosítása.

A betölthető állással kapcsolatban részletes információ kérhető az igazgatói titkárságon *Tankó Ágota* gazdasági igazgatótól

[tel: (06-53) 351-761], illetve

dr. Harsányi Zsolt mb. orvos-igazgatótól [tel: (06-53) 351-444]

Egészségügyi magáncentrum keres többéves gyakorlattal rendelkező *oxiológust ügyeletvezető* állás betöltésére, továbbá *házi orvosi ügyeletbe orvosokat*.

Telefon: 250-3827 (munkaidőben)

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

Czuriga István

Szívinfarctus utáni szekunder prevenció

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

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



MEDICINA KÖNYVKIADÓ RT.

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

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

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

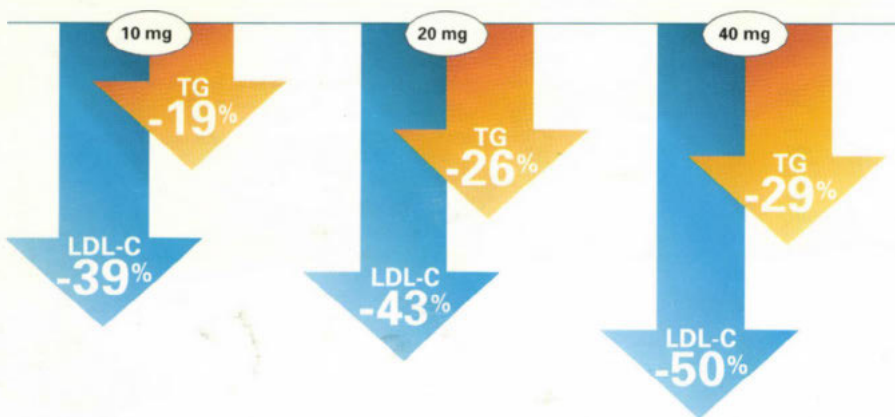


SORTIS[®]

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 filmtabletták

ATC: C10AA05

Hatóanyag: 10 mg, ill. 20 mg, ill. 40 mg atorvasztatinum (atorvasztatin-kalcium formájában) filmtablettaként. **Javallatok:** A diéta kiegészítéséül az emelkedett összkoleszterin-, LDL-koleszterin-, apolipoprotein-B és trigliceridszint csökkentése, primer hiperkoleszterinemiában, beleértve a familiáris hypercholesterinaemiát (heterozigóta forma) és kevert hyperlipidemiában (Fredrickson szerinti IIIa és IIIb típus), ha a diéta és egyéb, nem gyógyszeres beavatkozások nem hoznak eredményt. **Ellenjavallatok:** Türelhetőség; súlyos májbetegség vagy a szérumszulfonázok tejsavbetegség emelkedése a normális érték háromszorosa fölé; myopathia, terheség, szoptatás; huzamos ideig tartó terheség ellen nem megfelelően védekező női számára. **Adagolás:** Az atorvasztatin alkalmazása előtt a betegnek a szokásos lipidszintcsökkentő diétát kell előírni, és azt az atorvasztatin kezelési ideje alatt is folytatni kell. A szokásos kezdőadag napi 1-szer 10 mg atorvasztatin. Az adagolást egyedileg, a kiindulási LDL-koleszterin szint, a kezelés célja és a beteg reakciója 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. Beszűkült vesefunkciójú betegek Sortis-kezelése során a plazmakonzentráció vagy a lipidszint kifejtett hatása nem változik. Az adag módosítása így nem szükséges. **Mellékhatások:** Általában jól tűnhető, a mellékhatások többsége enyhék és átmeneti jellegűek. A leggyakoribb mellékhatások (1 %, vagy több mint 1 %) szárazkészség, puffadás, emésztési zavarok, hasfájás, fejfájás, émelygés, myalgia, asthenia, hasmenés és álmatlanság. Klinikai jelentőségű szérumszulfonáz emelkedést (több, mint a normális érték felső határának 3-szorosát) a Sortissal kezelt betegek 0,8 %-ában mértek.

A szérum kreatininfoszfofináz (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 észlelték. Ezen betegek 0,1 %-a számolt be izomfájdalmakról, az izomzat érzékenységerő vagy gyengeségről. **Gyógyszerkölcsönhatások:** Az atorvasztatin és ciklosporin, fibrátok, makrolid antibiotikumok, ideértve az eritromicin is, az arol-típusú antimikrobiikumok vagy nikotinsavszármazékok (niacin) együttes használata növeli a myopathia kifejlődésének kockázatát, melyhez ritka esetekben rhabdomyolysis, ill. - a myoglobinuria következményeként - veseelégtelenség csatlakozik. Sortis és warfarin egyidejű bevétele a kezelés első napjaiban a prothrombinidő csökkenését eredményezte, ami 15 nap alatt normalizálódott. **Figyelmeztetés:** A kezelés kezdetekor és az után is szabályos időközönként el kell végezni a májfunkciós próbakat. Ha az ALP vagy AST érték tartósan meghaladja a normális érték háromszorosát, ajánlatos a Sortis adagját csökkenteni vagy a kezelést abbahagyni. Atorvasztatin-kezelés alatt álló betegekben megfigyeltek szív-idegrendszeri myalgia, izomgörcsöket. 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 vérében. Ha az 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 terheség és szoptatás alatt.

Megjegyzés: csak vényre adható ki.
Adagolás: 30 db 10 mg, 20 mg, 40 mg filmtabletták.
További információ: Id. Hészletes Alkalmazási előírát.

Alkalmazási előírás OGYI-eng. száma: 15870/41/01



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 átlag: 5,3 mmol/l)
2. Pooled results (n=61) 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 25% 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, Fereshtehian 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.

ORVOSI HETILAP

A l a p í t v a 1 8 5 7 - b e n

144. évfolyam, 26. szám

2003. június 29.

560 Ft

Heparin által indukált thrombocytopenia: 2002 1275

ÖSSZEFOGLALÓ REFERÁTUMOK

A pitvarfibrilláció kezelésének nem farmakológiai lehetőségei 1279

Micro- és minicholecystectomiák a XXI. században 1291

TERÁPIÁS KÖZLEMÉNYEK

A Helicobacter pylori eradikációjának sikertelensége: szempontok
a további kezelés megítéléséhez 1299

MINDENNAPOK GYAKORLATA

Az alkohol okozta májbetegségek kezelése 1305

HORUS

A Lengyel Tudományos Akadémia magyar mecénása 1307

A városi szemét hasznosítása – 100 évvel ezelőtt 1308

FOLYÓIRATREFERÁTUMOK 1311

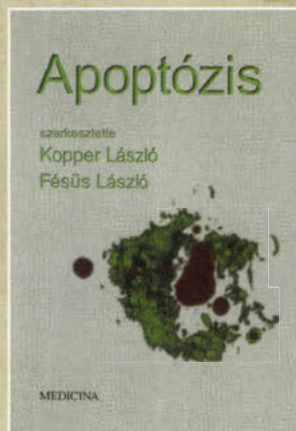
HÍREK 1320



A MARKUSOVSZKY LAJOS ALAPÍTVÁNY
TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

MEDICINA KÖNYVKIADÓ

ajánlata



Apoptózis

Szerkesztette: Kopper László, Fésüs László

Az utóbbi évek biomedicinális kutatásainak egyik "sztárja" a programozott sejthalál: az apoptózis. Kiderült, hogy a sejttrendszerek, a szövetek és az egész szervezet szerkezeti és funkcionális egyensúlyában a sejtek szabályozott keletkezése és differenciált működése mellett alapvető szerepet játszik az ugyan-csak szabályozott sejthalál. A szabályozás, a program jelátviteli utakon, végrehajtó eseménysorozatokon keresztül valósul meg, a halálreceptoroktól és ligandjaiktól a kaspázkaskadáig 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.

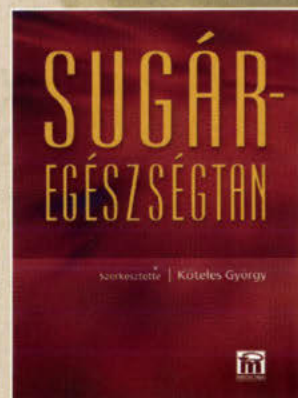
Formátum: 168 × 238 mm Terjedelem: 474 oldal Bolti ár: 4780 Ft

Sugáregészségtan

Szerkesztette: Kőteles 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

ORVOSI HETILAP

144. évfolyam 26. szám – 2003. június 29.



A MARKUSOVSZKY LAJOS ALAPÍTVÁNY
TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

Alapította • Established by
MARKUSOVSZKY LAJOS (1857)

Főszerkesztő • Editor in Chief
FEHÉR JÁNOS DR.

Főszerkesztő-helyettes • Deputy Editor
KELLER LÁSZLÓ DR.

Szerkesztőbizottság • Editorial Board

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

Szerkesztőségi főmunkatársak • Senior editors

Rácz Károly dr. és Regöly-Mérei János dr.

Szerkesztők • Editors

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

Rovatgondozó munkatársak • Column care coworkers

Gulácsi László dr., Jermendy György dr. és Simon Kornél dr.

Nemzetközi Tanácsadó Testület • International Advisory Board

Elnök • President

G. CSOMÓS DR. (Hamburg)

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

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

Terjeszti a Magyar Posta Rt. ÜLK és a Medicina Könyvkiadó Rt.
Előfizethető a kiadónál 1054 Budapest, Zoltán utca 8.,
telefon: (361) 331 0781, fax: (361) 312-2450, postautalványon
vagy átutalással a kiadó 10200940-21511787 számú
ABN-AMRO Banknál vezetett számlájára.
Előfizetési díj egy évre 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 26. szám – 2003. június 29.

A MARKUSOVSKY LAJOS ALAPÍTVÁNY
TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

HUNGARIAN MEDICAL JOURNAL

June 29., 2003. Volume 144. No. 26.

OFFICIAL JOURNAL OF
MARKUSOVSKY LAJOS' FOUNDATION

Heparin által indukált thrombocytopenia: 2002
Rák Kálmán dr. 1275

ÖSSZEFOGLALÓ REFERÁTUMOK

A pitvarfibrilláció kezelésének nem farmakológiai
lehetőségei
Csanádi Zoltán dr., Fazekas Tamás dr.,
Varró András dr. 1279

Micro- és minicholecystectomiák a XXI. században
Rozsos István dr., Ferenczy József dr.,
Schmitz Rainer dr. 1291

TERÁPIÁS KÖZLEMÉNYEK

A Helicobacter pylori eradikációjának sikertelensége:
szempontok a további kezelés megítéléséhez
Prónai László dr., Tulassay Zsolt dr. 1299

MINDENNAPOK GYAKORLATA

Az alkohol okozta májbetegségek kezelése
Fehér János dr., Hagymási Krisztina dr. 1305

HORUS

A Lengyel Tudományos Akadémia magyar mecénása
Kapronczay Károly dr. 1307

A városi szemét hasznosítása – 100 évvel ezelőtt
Szállási Árpád dr. 1308

FOLYÓIRATREFERÁTUMOK 1311

HÍREK 1320

PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK 1320

Heparin-induced thrombocytopenia: 2002
Rák, K. 1275

REVIEW ARTICLES

Non-pharmacological treatment of atrial
fibrillation
Csanádi, Z., Fazekas, T., Varró, A. 1279

Micro- and minicholecystectomies
in the 21st century
Rozsos, I., Ferenczy, J., Schmitz, R. 1291

THERAPEUTIC STUDIES

Failure of Helicobacter eradication –
suggestions for further treatment
Prónai, L., Tulassay, Zs. 1299

EVERYDAY PRACTICE

Treatment of alcohol induced liver diseases
Fehér, J., Hagymási, K. 1305

HORUS

Hungarian patron of the Polish Scientific
Academy
Kapronczay, K. 1307

Utilization of the rubbish in the city
Szállási, Á. 1308

FROM THE LITERATURE 1311

NEWS 1320

Heparin által indukált thrombocytopenia: 2002

Rák Kálmán dr.

Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Általános Orvostudományi Kar,
II. Belgyógyászati Klinika (igazgató: Udvardy Miklós dr.)

A heparin ma egyike a legkiterjedtebben alkalmazott gyógyszereinknek. A thromboembolia megelőzésének és kezelésének nélkülözhetetlen eszköze. Leggyakrabban felismert nemkívánatos hatása a klinikailag is jelentős vérzés, melynek előfordulása 2,0% körüli. Hasonló gyakoriságú és jelentőségű kockázat a thrombocytopenia, ha az thrombosissal társul. Morbiditása és mortalitása számottevő ma is. Korai felismerése és a szakszerű ellátás folyamatosan javította és javíthatja tovább az érintett betegek kilátásait. Az elmúlt évtized számos felismerése nagyban hozzájárult a heparin által indukált thrombocytopenia (HIT) és a thrombosissal járó forma (HITT) eseteinek, a patofiziológia, a klinikai és a laboratóriumi diagnosztika, valamint a kezelés kérdéseinek tisztázásához. Nemzetközi irodalma nagy, és aligha véletlen, hogy a lényeges megállapítások nagyrészt néhány elismert centrumból származnak. A hazai „heparinológia” – úgy tűnik – adós még a heparinkezelés e különös figyelmet igénylő kockázatának érdemi tárgyalásával, főleg a közelmúlt haladásának összegzésével, jóllehet az első hazai közlés éppen huszonöt éves, s az aggregációs diagnosztika bevezetéséről és a lényeges teendőkről már többször írtak hazai szerzők. A „Klinikai hemostazeológia” megfelelő fejezete tanuskodik erről (1).

A HIT története a múlt század negyedik évtizedéig nyúlik vissza. A heparinkezelés első négy napján észlelhető enyhe thrombocytopenia (I. típusú HIT) direkt vérlemezke-agglutináló hatás következménye, klinikailag „ártatlan”, a kezelést folytatható. Az ötödik napon fellépő vagy később észlelt, immunológiai háttérű, általában közepes vagy szintén enyhe thrombocytopenia (II. típusú HIT) első eseteit az ötvenes évek végén ismerték fel, prospektív tanulmányról Bell és mtsai számoltak be 1976-ban. Két évvel későbbi az első hazai közlés. A HIT következményei jelentősek lehetnek akkor is, ha a kezelést a felismerés után azonnal megszakítják. Számos vonatkozásával – főleg az utolsó két évtizedben – több száz közlemény foglalkozott. A legtöbb fontos adat Aster (Milwaukee), Warkentin és Kelton (Hamilton), Kaplan és Francis (Rochester), Ortel (Durham), Chong (Sydney), valamint Fareed és Walenga (Maywood) laboratóriumából származik. A hivatkozásokkal Ortel írása szolgál (7).

A szerkesztőség felkérésére írt tanulmány.

Rövidítések: HIT = heparin által indukált thrombocytopenia; HITT = heparin által indukált thrombocytopenia thrombosissal járó formája; PF = thrombocyt-faktor; DIC = disszeminált intravasculáris alvadás; LMWH = kis molekulatömegű heparin; AMI = akut myocardialis infarctus; HIPA = heparin által indukált thrombocyt-aggregáció; IL = interleukin

A HIT patofiziológiája és patomechanizmusa sokban ismert. A HIT egy sajátos, ellenanyag által közvetített gyógyszerreakció, melyet hypercoaguabilis (prothrombotikus) állapot kísér. A mai általánosan elfogadott HIT-modell szerint a heparin a thrombocyt 4. faktorhoz (PF4), egy, az alfa-granulumokból származó peptidhez kötődik, azzal komplexet képez. Ez a peptid, melynek egyik feladata a heparin neutralizálása, kis mennyiségben szabadon is jelen van a vérben, de heparin hatására fokozottan kerül ki a vérlemezkékből. A heparin-PF4 komplex ellen IgG típusú ellenanyag (HIT IgG) képződik, s azzal immunkomplexet képez. Ez utóbbi a thrombocyták IgFc-receptorához (Fcγ RII) kötődik, és az antitest pozitív betegek egy részében aggregációt, prokoagulánsok felszabadulását, ún. mikropartikulák képződését okozza (az utóbbiak szintén prothrombotikus hatásúak). A HIT IgG az endotheliumon lévő heparinoidokhoz (glükózaminoglikánokhoz) is kötődik a heparinoid-PF4 komplex útján, s endothelsérülést okozhat, hozzájárulva a thrombotikus következményekhez. A HIT IgG képződése (a szerokonverzió) nem feltétlenül jár thrombocytopeniával, s még ritkábban lép fel thrombosis. A különböző manifesztációk csökkenő gyakoriságára utal Warkentin „iceberg” modellje: a tünetmentes antitest pozitívitás a heparin milyensége, mennyisége, bevitelének módja és nem kis mértékben a kezelt populáció függvényében a kezelték 0–50%-ában jelenik meg (11); az érintettek 30–50%-ában négy vagy több nappal a heparinbevezetés után tünetmentes thrombocytopenia észlelhető, ugyancsak a heparindózis, a HIT IgG titere, a beteg thrombocytáinak Fc-receptor-denzitása, netán egy feltételezett Fc-receptor-polimorfizmus függvényében. A HIT IgG heterogenitásán belül feltételeznek egy ún. szuperaktív antitest-képződést is. A HIT-es betegek 30–80%-ában alakul ki izolált thrombosis, melynek elősegítő tényezői az ismert triász tagjai, a vénás oldalon főleg a stasis és a hypercoagulabilitás, az artériákban az atherosclerosis s az érsérülés (trauma, katéter). A jéghegy csúcsa a nagyon ritka (0,01–0,1%) multiplex thrombosis, melynek kiváltásában kiterjedt endothel-sérülés és a disszeminált intravasculáris alvadás (DIC) szerepelhet. A nagy figyelmet érdemlő késői HIT, mely a heparin elhagyása után öt vagy több nappal lép fel, olyan, nagy titerű antitest eredménye, mely heparin jelenléte nélkül is felismeri a thrombocytákhoz és/vagy az endotheliumhoz kötött PF4-et, s thrombocytopeniát, gyakran thrombosist is okoz. Ezzel szemben rapid módon követi a thrombocytopenia a heparinadást, ha a beteg az előző hetekben-hónapokban már kapott heparint, s a HIT IgG perzisztál.

A fenti kérdésekkel a közelmúltban is kitűnő szerzők foglalkoztak (2, 3, 5, 12).

A HIT klinikai megjelenése szélsőséges lehet. Az enyhe, spontán szűnő, nem immun I. típusú HIT tünetmentes. A négy- vagy több napos nem frakcionált heparin kezelés után fellépő HIT II. gyakorisága 1,0–5,0%, átlagosan 3,0%. Gyakoribb a korábbi bovin, mint a mai porcín eredetű heparin adása során, több a terápiás adagoláskor, mint a profilaktikus alkalmazáskor. A kis molekulatömegű heparinok (LMWH-k) a kezelték 0,1–1,0%-ában lehetnek felelősek a HIT-ért. A thrombocytopenia legtöbbször enyhe, legfeljebb közepes fokú, thrombocytaszám 30 és 150 000 közötti, átlagosan 50 000 körüli. Egy-két napon belül mérséklődik, majd többnyire négy napon belül a heparin elhagyása után normalizálódik a vérlemezek száma. A vérzés ritka (kivételes), a thrombosis-hajlam és thrombosis már a kezelés befejezése előtt és az után is felléphet, a HIT-esek 30–80%-ában, gyakrabban a vénás, mint az artériás rendszerben (az arány négy az egyhez). A korábbi „white clot” szindróma elnevezés az artériás (thrombocytá-dús) thrombus jellegzetes megjelenésére utalt. A vénás thrombosis miatt kezeltékben a folyamat progrediálhat, ez a gyakori, de jelentkezhet thrombus új helyen is; a coronaria-intervenció során fellépő HIT többnyire vénás, de lehet artériás és kombinált is. A mély véna thrombosis súlyos következménye lehet a pulmonális embólia, az artériásé a stroke, a végtag artériáinak az elzáródása, s az AMI. A végtagvesztés ma is 10% (korábban 10–30)%, a mortalitás a korábbi 20–30%-kal szemben szintén 10% körüli, de mindkét szám csökkenő tendenciájú. Klinikai manifesztáció lehet még a heparinadás helyén fellépő bőrlaesio (necrosis, erythemás plakk), eseteiben a HIT IgG kimutatható, de a thrombosis ritka, a thrombocytá-szintet követni kell, s az akut szisztémás reakció (idegrendszeri, respiratorikus) a thrombocytá-aktiváció következményeként.

Warkentinék szerint a HIT diagnózist valószínűsíti, ha a thrombocytá-szám 150 000 alá csökken, s az minimálisan 30%-os redukción jelent, vagy a csökkenés 50%-os vagy nagyobb, operált betegeknél a posztoperatív thrombocytosis csúcsát véve figyelembe. A thrombocytopeniának, mely a heparin elhagyása után spontán megszűnik, ne legyen más, kimutatható oka (sepsis, pulmonális embólia). Definitív a HIT diagnózisa, ha a klinikai gyanút egy megbízható laboratóriumi teszt megerősíti.

A HIT-nek háromféle *jelentkezési formája* lehet: 1. *Típusos* („typical onset”), nagy anyagban a HIT-esek 70%-ában, a thrombocytopenia négy vagy több nap után (5 és 14 nap között) lép fel; korábbi (50–100 nappal a jelenlegit megelőző) heparinkezelés nem befolyásolja. 2. *Gyors* („rapid onset”), 30%-ban, órákkal a heparin beadása után (2 és 18 óra között, átlagosan 10 óra) lép fel, a betegek a megelőző 100 napon belül heparint kaptak, vérükben a HIT IgG kimutatható; ha rövidebb az intervallum, de nincs már antitest, a kezdet típusos. A rapid módon válaszoló többsége a megelőző három héten belül találkozott heparinnal. A HIT IgG, a módszertől függően, átlagosan 50 nap (aktivációs teszt), illetve 85 nap (antigén-assay) után

válí kímuthatatlanná. Újabb felismerés, hogy jelentős, a betegpopulációtól függő disszociáció van a HIT IgG megjelenése és a HIT, valamint a HIT kialakulása és a thrombosis-képződés között. (Ortopédiai betegekben 10–15%-ban jelenik meg IgG, s 3,0–5,0%-ban HIT vagy HITT; kardiális sebészi beavatkozás után érzékeny módszerrel akár a betegek 50 %-ában megjelenhet az antitest, de manifeszt HIT csak alig 1,0%-ban. A nagy heparindózisnak és a thrombocyták mechanikus károsodásának lehet szerepe, az utóbbinak az extracorporalis keringéssel kapcsolatosan.) A 3. típus a *késleltetett* HIT („delayed onset”), mely öt nappal vagy később lép fel a heparin megvonása után. Két tanulmányban (12, illetve 14 beteg) átlagosan 9 nappal (szélső napok az 5. és a 19.), illetve átlagosan 14 nappal (9. és 40. nap) az elhagyás után jelentkezett a HIT. Az IgG títtere nagy, jelentősebb a thrombocytá-aktiváció, mint a típusosan kezdődő esetekben. Az ellenanyag felismeri a thrombocytá-felülethez, illetve az endothelium heparinoidjához kötött PF4-et a heparin jelenléte nélkül is. Klinikai megjelenése nem különbözik a típusos HIT-étől. Elkerülhető, ha a heparinkezelés legfeljebb négy napos. A heparinadást követő három héten belül fellépő HIT/HITT korai felismerése és a helyes kezelés vitális fontosságú. A kis anyagokban észlelt nagyobb mortalitás a progresszív vagy recidív thrombosis meggondolatlan heparinkezelésének következménye. A HIT klinikumával igen tanulságos közlemények foglalkoznak (2, 5, 9–14). Érdemes még megjegyezni, hogy terhességben kivételesen ritka a HIT (4).

A *laboratóriumi diagnosztika* mindenképp a HIT IgG kimutatását szolgálja. A tesztek érzékenysége és specificitása nem optimális. Fontos a helyes megválasztásuk, szükség szerint kombinálásuk. Vannak ún. *aktivációs tesztek*, melyek a thrombocyták valamely működésének a változását jelzik. Legelterjedtebb a HIPA (heparin-induced platelet aggregation), mely a Kelton által ajánlott kivitelezésekor megfelelően specifikus, de szenzitivitása legfeljebb 50%-os. Fontos az alkalmazott heparin mennyisége (0,5 E/ml), s az aggregáció tartós (minimálisan 10 perces) megfigyelése. Elővizsgált érzékeny thrombocytá-panel használata kívánatos. Az aranystandardnak tartott SRT (serotonin release test) érzékeny és specifikus (80, illetve 90% körüli), de idő- és izotópigényes, nem könnyen elérhető. Áramlásos citometriás teszt szolgál az annexin V – kötés vizsgálatára, mely a thrombocytá-aktivációval arányos. Mód van a thrombocytá-mikropartikulák meghatározására is. A tesztek másik típusa az antigén-assay, a HIT IgG kimutatására szolgál. Kétféle ELISA-kit van forgalomban, melyek az antitestet 90% körüli érzékenységgel és közel 100%-os specificitással jelzik. A PF4 ELISA olyan Ig-t mutat ki a beteg szérumban, mely felismeri az immobilizált heparin-PF4 komplex PF4 epitópját. Lehet néhány %-ban álnegatív, mert az antitest alternatív proteinhez (IL-8, neutrophil-aktiváló peptid) is kötődhet. A szerológiai tesztek prediktív értéke (kialakul-e HIT?) nagyon korlátozott, az aktivációs tesztek inkább alkalmasak a patogén IgG detektálására, viszont az immunológiai módszerek az érzékenyebbek. A tünetmentes heparinkezelésben részesülők „screening”-je indokolatlan, a HIT

klinikai gyanújakor a provokációs teszt heparinnal megengedhetetlen. Általános nézet, hogy a HIT ma aluldiagnosztizált. A klinikai éberség fontos, az enyhe thrombocytopenia észlelése és értékelése sokszor nem könnyű, szerológiai megerősítésre többnyire szükség van.

A lezajlott HIT után, ha nincs kimutatható IgG (50–80 nap után várhatóan így van), az újabb rövid heparinexpozíció nem jelent kockázatot. A heparin-thrombocytopenia különbözik az egyéb gyógyszerek (drug-induced) thrombocytopeniától. A sulfonamid, kinin, kinidin évek múltán is kiválthatja a thrombocytopeniát, ha előzetesen oki szerepük volt. Heparin esetében nincs ilyen anamnesztikus reakció, megfelelő javallat (kardiális intervenció, vaszkuláris sebészi beavatkozás) eseteiben rövid heparinmedikáció vállalható. Abszolút ellenjavallat tehát nincs. A laboratóriumi diagnosztikát több fontos közlemény tárgyalja (3, 6, 8).

A HIT/HITT kezelése a 2002. év végén rendelkezésre álló eszközökkel eseteinek többségében eredményesen végezhető. Szinte szabály, hogy valamennyi felismert és lehetőség szerint bizonyított HIT és HITT prompt és hatékony kezelést igényel. A heparinkészítmény elhagyása vitathatatlanul az első lépés, melyet a lehetséges laboratóriumi vizsgálatok elindítása követ. Korábbi ajánlás szerint annak meggondolása következett, hogy kell-e a kezelést alternatív szerrel folytatni vagy elegendő a további thrombocyta- és a várákosítás. Ma egyértelmű, hogy a HIT-tel járó prothrombotikus állapot a manifeszt thrombosis veszélyét jelenti, a kezelték 50%-ában két héten belül akkor is kialakulhat thrombosis, ha a heparint nem terápiás, hanem profilaktikus célból kapták. Két fontos *cave!* Óvakodni kell a heparinról LMWH-ra áttéréstől, a keresztreakció gyakorisága miatt, s a kumarinkészítmény bevezetésétől hatékony trombingátló adagolása nélkül. Ez utóbbi a súlyos „véna vétag gangraena” kiváltó oka lehet, főleg a protein C csökkenése miatt, subcutan véna thrombosis és bőrnekrozis közvetítésével. Amit tenni kell: alternatív antikoaguláns mielőbbi bevezetése. Erre ma világszerte három készítmény jelenti a választékot. A hirudin (lepirudin, Refludan, rekombináns véna készítmény), a szabad és a „clot-bound” trombin specifikus inhibitora. (Elsőként fogadta el az FDA a HIT kezelésére.) APTI-vel monitorozható. Hatékonysága bizonyított, hazai körökben bizonyára a favorit szer. Figyelmet érdemel a nem ritka vérzés, renális kiválasztása, s elhúzódó adagoláskor antihirudin képződése. Terheseknek csak akkor, ha az „clearly needed”. Az Argatroban szintetikus direkt trombininhibitor, a máj választja ki, a HIT-betegek többségében szintén hatékonyan bizonyult. Májig nem sok a klinikai tapasztalat. Danaparoid (Orgaran), kis molekulatömegű glükózaminoglikán, hosszú fél-élettartammal, a vese eliminálja. HIT-ben az FDA nem ajánlja. Subcutan is adható, az anti-Xa-val monitorozható. Keresztreakció heparinnal előfordul. Legdrágább a három szer között. Nem súlyos, „izolált” HIT-ben több centrum favorizálja, mert adása egyszerű, kis-közepes dózisban adva nem igényel kontrollt. Graviditásban ez a szer az első ajánlat. Nálunk aligha van érdemleges tapasztalat. Mindhárom szer adása során

bevezethető a Syncumar, az átállás szokásos és elfogadott szabályai szerint.

A korábban ajánlott Ancrod a mai listáról már hiányzik. De szerepelnek a thrombolyticumok, a GPIIb-IIIa inhibitorok, a plazmaferézis, a vénás immunoglobulin. Szerepük még vagy már bizonytalan, megítélésük és javallatuk individuális lehet. Az előbbi három alapszert nem pótolják. A pentaszacharid fondaparinux (Arixtra) ígéretes szer, de alternatív antikoagulánsnak (ma még) nem ajánlják. Nem direkt trombininhibitor, dózisa, laboratóriumi kontrollja bizonytalan és/vagy megoldatlan, s maga is (a kezelték közel 3,0%-ában) thrombocytopeniát okoz. HIT IgG megjelenése sem ritka.

A citált közlemények szerzői behatóan foglalkoznak a HIT kezelésével (2, 3, 5, 10).

Végezetül e rövid áttekintés főbb üzenetei:

A HIT/HITT az egyik legfontosabb IgG által közvetített gyógyszerreakció, mellyel az orvos találkozhat. Feltűnően enyhe thrombocytopenia és váratlan véna vagy artériás thrombosis együtt – máig szembe-tűnő klinikai paradoxon.

Korai felismerése döntő jelentőségű, katasztrófát hátríthat el, mert ma már prompt hatásos nem heparin antikoagulánsal folytatható a kezelés.

Legfontosabb teendőink: valamennyi érdekelt megfelelő tájékozottsága (felkészültsége), klinikai éberség, a legszükségesebb laboratóriumi készség megteremtése a régiókban, magas szinten a centrumokban, az alternatív kezelés eszközeinek általános elérhetősége. A HIT-betegek a sürgős ellátást igénylők jó példái.

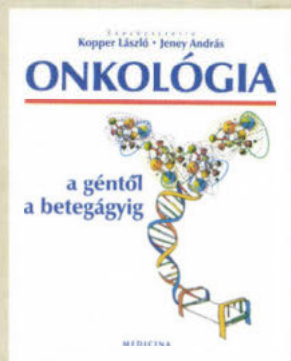
Egy potenciálisan súlyos, nemritkán fatális kockázat veszélye jelentősen csökken, ha a konvencionális (nem frakcionált) heparin helyét – ahol csak lehet – az LMWH-készítmények foglalják el.

IRODALOM: 1. Boda Z., Rák K., Udvardy M. (szerk.): Klinikai haemostaseologia. Springer, Budapest, 1999, 209-212. old. – 2. Eby, C. S.: Heparin induced thrombocytopenia. Clin. Lab. Sci., 1999, 12, 365-369. – 3. Fabris, F., Ahmed, S., Cella, G. és mtsai: Pathophysiology of heparin-induced thrombocytopenia. Clinical and diagnostic implications – a review. Arch. Pathol. Lab. Med., 2000, 124, 1657-1666. – 4. Fausett, M. B., Vogtlander, M., Lee, R. M. és mtsai: Heparin-induced thrombocytopenia is rare in pregnancy. Am. J. Obstet. Gynecol., 2001, 185, 148-152. – 5. Kelton, J. G.: Heparin-induced thrombocytopenia: an overview. Blood Rev., 2002, 16, 77-80. – 6. Lindhoff-Last, E., Gerdsen, F., Ackermann, H. és mtsai: Determination of heparin-platelet factor 4-IgG antibodies improves diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia. Br. J. Haematol., 2001, 113, 886-890. – 7. Ortel, T. L.: Heparin-induced thrombocytopenia. Semin. Hematol., 1998, 35 (Suppl. 5), 1-2. – 8. Poley, S., Mempel, W.: Laboratory diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia: advantages of a functional flow-cytometric test in comparison to the heparin-induced platelet-activation test. Eur. J. Haematol., 2001, 66, 253-262. – 9. Rice, L., Atisha, W. K., Drexler, A. és mtsai: Delayed-onset heparin-induced thrombocytopenia. Ann. Intern. Med., 2002, 136, 210-215. – 10. Rice, L., Nguyen, P. H., Vann, A. R.: Preventing complications in heparin-induced thrombocytopenia. Postgrad. Med., 2002, 112, 85-89. – 11. Warkentin, T. E.: Clinical presentation of heparin-induced thrombocytopenia. Semin. Hematol., 1998, 35 (Suppl.5), 9-16. – 12. Warkentin, T. E., Sheppard, J. A. L., Simpson, P. J. és mtsai: Impact of the patient population on the risk for heparin-induced thrombocytopenia. Blood, 2000, 96, 1703-1708. – 13. Warkentin, T. E., Kelton, J. G.: Temporal aspects of heparin-induced thrombocytopenia. N. Engl. J. Med., 2001, 344, 1286-1292. – 14. Warkentin, T. E., Kelton, J. G.: Delayed-onset heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis. Ann. Intern. Med., 2001, 135, 502-506.

(Rák Kálmán dr., Debrecen, Pf. 20 4012)

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

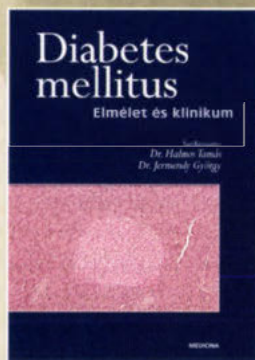
Harmadik, bővített, átdolgozott kiadás

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

A pitvarfibrilláció kezelésének nem farmakológiai lehetőségei

Csanádi Zoltán dr.¹, Fazekas Tamás dr.² és Varró András dr.³

Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Orvos- és Gyógyszerésztudományi Centrum, Általános Orvostudományi Kar, II. Belgyógyászati Klinika és Kardiológiai Központ (igazgató: Forster Tamás dr.)¹

I. Belgyógyászati Klinika (igazgató: Lonovics János dr.)²

Farmakológiai és Farmakoterápiai Intézet (igazgató: Varró András dr.)³

A szerzők összefoglalják a pitvarfibrilláció nem farmakológiai kezelésével kapcsolatos modern ismereteket. Hangsúlyozzák, hogy bár a cardiovascularis epidémiának számító arrhythmia gyógyításának első vonalában ma is a gyógyszeres kezelés áll, a nem gyógyszeres technikák intenzív fejlesztése és klinikai bevizsgálása az elmúlt évtizedben korábban soha nem látott lendületet vett. A nem gyógyszeres intervenciók közül a leghatékonyabb az elektromos cardioversio és kellő mennyiségű adat támasztja alá a palliatív AV-csomóabláció hatásosságát és biztonságosságát. Egyre nagyobb teret nyernek a „hibrid” (gyógyszeres és nem farmakológiai beavatkozást ötvöző) terápiás eljárások. A ritmuszavar megelőzésének igényével végzett, kuratív transzkatóderes abláció elsősorban azokban az esetekben lehet hatékony, amikor bármilyen klinikai megfigyelés arra utal, hogy a pitvarfibrillációt valamilyen reguláris, transzkatóderes rádiófrekvenciás ablációval rutinszerűen gyógyítható tachycardia indukálta (szekunder pitvarfibrilláció). A biztató kezdeti eredmények ellenére a primer pitvarfibrilláció kuratív katóderablációját jelenleg olyan terápiás lehetőségnek kell tekinteni, amely néhány intézetben a klinikai kutatás keretei között, gondosan szelektált betegcsoportok, elsősorban fiatal, anatómiailag ép szívű, paroxysmalis pitvarfibrillációban szenvedő, nagyon panaszos betegeken végezve jelentős javulást vagy gyógyulást is eredményezhet. Ami a pacemaker-terápiát illeti, konvencionális indikációt képező bradycardia esetén fiziológias (AAI vagy DDD) ingerlés mellett a pitvarfibrilláció előfordulása bizonyítottan ritkább mint kamrai ingerlésnél. A hagyományos pacemaker-indikáció nélkül beültetett, specifikusan pitvarfibrilláció-megelőzésre kifejlesztett implantálható eszközök klinikai értékeléséhez kellő számú, megfelelően kontrollált randomizált vizsgálatra van még szükség. A pitvari cardioverter és a pitvari cardioversióra is képes kétüregű implantálható cardioverter defibrillátorok technikai tökéletesítése és klinikai értékelése terén is előrelépésre van szükség.

Kulcsszavak: pitvarfibrilláció, cardioversio, rádiófrekvenciás abláció

Non-pharmacological treatment of atrial fibrillation. The authors provide an update on non-pharmacological treatment of atrial fibrillation (AF). They emphasize that although antiarrhythmic drugs continue to be first-line therapy for the arrhythmia considered to be a cardiovascular epidemic, clinical research to develop non-pharmacological means of treatment has been unprecedentedly intensified during the last decade. Electrical cardioversion is the most successful non-pharmacological method to restore sinus rhythm, also the efficacy and safety of AV node ablation for palliative ventricular rate-control is established. „Hybrid” therapeutic procedures, involving combinations of pharmacological and non-pharmacological interventions have gained widespread use. Curative transcatheter ablation for arrhythmia prevention is to be considered in case of clinical suggestions that AF is initiated by a primary regular arrhythmia that is amenable to routine catheter ablation (secondary AF). Despite encouraging results, at this point in time, curative catheter ablation for primary AF may offer significant improvement or even cure only for a small subset of patients, mostly young individuals with normal heart, and paroxysmal AF with frequent, symptomatic episodes refractory to multiple antiarrhythmic drugs. These interventions are to be performed in the settings of a clinical research project in some institutions. Regarding pacemaker therapy in case of bradycardia indication, physiologic pacing (AAI or DDD) is associated with significantly lower incidence of atrial fibrillation than ventricular pacing. Large-scale randomized controlled trials are needed to assess the clinical value of specially designed implantable devices to prevent atrial fibrillation in patients with no conventional bradycardia indication. Also, technical optimization and proper clinical evaluation is needed for implantable atrioverters and implantable cardioverter defibrillators capable of atrial cardioversion therapy.

Key words: atrial fibrillation, cardioversion, radiofrequency ablation

Az antiarrhythmias gyógyszerválaszték elmúlt évtizedben bekövetkezett bővülése ellenére (10–12) a pitvarfibrilláció (PF) farmakoterápiájának továbbra is olyan jelentős korlátai vannak, mint a nem kielé-

gítő hatékonyság és a tartós gyógyszerelés mellékhatásai (proarrhythmia, célszervtoxicitás). Mindez természetes igényt teremtett olyan technikák kifejlesztésére, amelyek célja a PF nem gyógyszeres meg-

szüntetése vagy a vele összefüggő panaszok csökkentése. Dolgozatunkban ezeket a nem farmakológiai terápiás eljárásokat tekintjük át. A szívsebészeti megoldásokat csak olyan terjedelemben tárgyaljuk, ami az intervencionális gyógyító beavatkozások megértéséhez háttérinformációként feltétlenül szükséges.

Elektromos cardioversio

A nem gyógyszeres terápiás lehetőségek közül a legnagyobb múltja az elektromos cardioversiónak (CaV) van, amely négy évtizede a sinusrhythmus (SR) helyreállításának széles körben alkalmazott módszere, és mind a mai napig a pitvarfibrilláló betegekben leggyakrabban végzett nem farmakológiai beavatkozás. A *Lown és munkatársai* (34, 35) által 1962-ben bevezetett *transthoracalis/külső* technika lényegét tekintve az elmúlt 40 év során nem változott, és mindmostanáig a leghatásosabb CaV-s eljárás: a primer sikerarány nem válogatott betegpopulációban ~70%, de bizonyos szelektált csoportokban még ennél is nagyobb. Rövid altatásban, az R-hullámhoz szinkronizálva egyenáramú (DC) elektroshockot adunk le két 8 cm-nél nagyobb átmérőjű lapelektróda között, melyek egyikét a mellkas felső részén a szegycsont jobb oldalán helyezzük el, a másikat pedig vagy a szívcsúcs tájékán (anterior-lateralis pozíció) vagy a bal scapulának megfelelően (anterior-posterior pozíció). A kétféle konfiguráció relatív hatékonyságára és biztonságosságára vonatkozóan sokáig ellentmondó adatok jelentek meg az irodalomban. Egy monofázisos shockhullám alkalmazása mellett végzett prospektív RKV (29/a) közelmúltban megjelent adatai szerint az anterior-posterior konfiguráció szignifikánsan hatékonyabbnak bizonyult. Az elektródapozíció, a leadásra kerülő egyenáram fizikai jellemzői befolyásolják a sikeres beavatkozáshoz szükséges energia mennyiségét és a cardioversió küszöböt. Bifázisos hullámforma esetén a defibrillációs küszöb alacsonyabb, így sikertelen monofázisos defibrillációs kísérlet után a bifázisos hullámforma alkalmazása sikeres lehet (38). Az újabban forgalmazott készülékek már ezt a shockformát használják.

Az Amerikai Szívtársaság (AHA), az Amerikai Kardiológiai Kollégium (ACC) és az Európai Kardiológus Társaság (ESC) legutóbbi közös ajánlása (14) szerint a kezdő energia minimum 200 J kell legyen, vannak azonban olyan szerzők, akik az újabban publikált adatok szabványtele alapján átlagos testalkatú felnőtt férfi beteg esetében is megengedhetőnek tartják a vizsgálatok többségében ha-

tásosabbnak talált 300 J kezdő energiát. Sikertelenség esetén a beavatkozást magasabb energia (a defibrillátorok többségénél a maximum 360 J) leadásával, a defibrillációs elektródapozíciók megváltoztatásával és/vagy gyógyszeres előkezeléssel megismételjük. Az elektromos CaV gyógyszeres facilitációjának optimális szere a III. hatástípusú iv. ibutilid (1 mg/10 min), amely Magyarországon még nincs forgalomban (12). Az itthon rendelkezésre álló készítmények közül iv. sotalolinfúzióval (1,5 mg/ttkg/5 min) lehet csökkenteni az elektromos CaV energiaszükségletét. A Na⁺-csatorna-gátló antiarrhythmias gyógyszerek (AAD) pitvari defibrillációs küszöbre kifejtett hatásával kapcsolatos irodalmi adatok ellentmondóak: a flekainidról (2 mg/ttkg iv.) pl. leírták, hogy a konvencionális transthoracalis CaV sikerarányát nem növeli, de az intracardialis CaV-ét igen (2). A transthoracalis CaV előtt per os adott propafenon (750 mg/nap) nem mérsékli az energiaszükségletet és nem növeli az SR helyreállításának esélyét sem, de ha az megtörténik, csökkenti a korai kiújulás gyakoriságát. Ámbár időigényes, hiszen *lege artis* telítésre és két-háromhetes fenntartó orális adagolásra van szükség, kiválóan alkalmas, még refrakter esetekben is, az elektív CaV sikerarányának növelésére az amiodaron (CordaronTM), amely a sikeres CaV után profilaktikus adagban (200 mg/die) tovább adható (12).

A transthoracalis CaV sikerességét és a defibrillációs küszöböt jelentős mértékben befolyásolja a mellkasfal (testtömegindexszel párhuzamosan fokozódó) impedanciája, továbbá mindazok a tényezők, amelyek a gyógyszeres CaV sikerét is meghatározzák, így elsősorban a PF fennállásának időtartama, a szív anatómiai és funkcionális állapota (bal pitvar mérete, balkamrafunkció), valamint a gyógyszeres (elő)kezelés. Az adekvát digoxinkezelés korántsem ellenjavallata az elektromos CV-nak, a digitálisz intoxikáció és az ahhoz gyakran társuló vagy anélkül fennálló hypokalaemia (> 3,5 mmol/l) azonban igen. Elektromos CaV-t kizárólag reanimációs/intubációs készenlét mellett, aneszteziológus közreműködésével vagy azonnali elérhetősége mellett szabad végezni. Sinuscsomó-diszfunkcióra (tachycardia/bradycardia szindrómára) utaló bármilyen adat esetén biztosítani kell az ideiglenes transzvenás pameker-kezelés feltételeit, hogy szükség esetén a post-CaV-s asystolia elektroterápiáját késedelem nélkül meg lehessen kezdeni.

A transthoracalis módszer alternatívájaként jelent meg néhány éve (32, 33) az *intracardialis/belső* CaV-s technika. Az eljárás lényege, hogy a DC-shockot a szívbe juttatott defibrillációs katétereken keresztül az endocardium felől adjuk le. Az intracardialis technika előnye, hogy sikeres CaV a transthoracalis módszer során alkalmazottnál sokkal kisebb, 20 J alatti energiameennyiséggel is elérhető. A belső CaV narcosis nélkül is végezhető, mivel a kis energiájú elektroshock nyugtató (iv. midazolam) adása mellett tolerálható diszkomfortot jelent a beteg számára. A lehetőleg bifázisos shockhullám a jobb pitvarban és a sinus coronariusban vagy a jobb pitvarban és a (preferáltan bal) pulmonalis artériában elhelyezett shockelektródák között, az R-hullámhoz szinkronizáltan kerül leadásra; a legfontosabb az, hogy a jobb és bal pitvari izomzat minél nagyobb része kerüljön a depolarizáló hullámfrontok útjába. A betegek túl-

Rövidítések: PF = pitvarfibrilláció; PL = pitvarlebegés; RF = rádiófrekvenciás; AV = atrioventricularis; PM = pacemaker; AAD = antiarrhythmias gyógyszer; SR = sinusrhythmus; CaV = cardioversio; PV = pulmonalis véna; AES = pitvari extrasystole; RKV = randomizált, kontrollós vizsgálat; IAD = implantálható pitvari defibrillátor

nyomó többségénél az SR helyreállításának legfőbb eszköze továbbra is a „hagyományos” transthoracalis CaV marad; az intracardialis technikát akkor részesítjük előnyben, ha a beteg altatása bármilyen okból nemkívánatos vagy túl kockázatos, ha a mellkas extrém módon nagy vagy deformált, ill. ha a betegnek súlyos emphysemája, hordómellkasa van. Ha a feltételek adottak, érdemes az intracardialis CaV-t minden olyan betegnél megkísérteni, akinél a transthoracalis CaV sikertelennek bizonyult (17, 45). Az intracardialis CaV kézenfekvő indikációja a szív-elektrofiziológiai beavatkozások (katéteres abláció, pacemaker-beültetés) során jelentkező PF, amely akadályozza a vizsgálat folytatását és véghezvitelét: ilyenkor transzkatéteres úton (az altatással és a mellkas előkészítésével járó idővesztéséget megspórolva) egyszerűen és gyorsan helyreállítható a SR.

A módszert a szegedi szív-elektrofiziológiai laboratórium gyakorlatába három évvel ezelőtt vezettük be, és azóta szövődménymentesen alkalmazzuk (50). A CaV előtt és után alkalmazandó antikoaguláns kezelési sémát az alkalmazott módszer (intracardialis versus transthoracalis) nem befolyásolja, mivel a nemritkán több hétig fennálló pitvari „stunning” kis energiájú CaV után is megfigyelhető (31).

Transzkatéteres rádiófrekvenciás abláció

A katéterablációs éra a 80-as évek elején egy olyan beavatkozással, az AV-csomó egyenárammal történő roncsolásával vette kezdetét (16, 44), amelyet PF-ban a kamrafrekvencia nem gyógyszeres csökkentésére vezettek be. A katéterabláció szinte példátlan és napjainkban is folytatódó sikertörténetében a mérföldkövet azonban a rádiófrekvenciás (RF) váltóáram alkalmazása jelentette a 80-as évek végétől kezdődően (26), s csak ezután vált magas hatékonyságú rutin beavatkozássá a supraventricularis és kamrai arrhythmiaák gyógykezelésében (3, 4, 27). Eközben, leszámítva a már említett palliatív kamrafrekvencia-kontrollt, a pitvarfibrilláció kuratív terápiajában az RF abláció sem hozott jelentős előrelépést. A reguláris supraventricularis tachycardiák kezelésében kiemelkedően hatékony és áttörést hozó transzkatéteres RF abláció számára az egyik utolsó nagy, máig le nem győzött akadályt éppen a leggyakoribb humán ritmuszavar, a PF jelenti.

Palliatív ablációs technikák a kamrafrekvencia csökkentésére

A PF-hoz társuló magas kamrafrekvencia hemodinamikai állapotrosszabodást okoz, csökkenti a funkcionális kapacitást, fokozza a palpítációval kapcsolatos panaszokat és hosszú távon a balkamra-funkció romlásához és szívágulathoz (tachycardiomyopathia) vezet. A tachycardiomyopathia fellépését úgy lehet megakadályozni, ha a nyugalmi szívfrekvenciát 70–85/min között, a napi aktivitás alatti kamra-

frekvenciát pedig 100/min alatt tartjuk. Ez a cél az esetek többségében az AV-csomó ingerületvezetésének (kombinált) gyógyszeres gátlásával elérhető, a farmakoterápiára refrakter esetekben azonban szükségessé válhat a katéteres technikák alkalmazása.

Az AV-csomó transzkatéteres roncsolása magától értődően végleges, általában frekvenciaválaszos (rate responsive) pacemaker (PM) beültetését teszi szükségessé. Ezen kombinált, „ablate and pace” beavatkozás az alábbi előnyökkel jár: 1. a kamrák működése szabályossá válik, ami önmagában is kedvezőbb hemodinamikai állapotot jelent, mint egy hasonló átlagos frekvenciájú szabálytalan ritmus, amely során a kamratelődési idő ütésről ütésre változik; 2. a kamrai ütésszámot a PM-frekvencia határozza meg, aminek köszönhetően normális (60–70/perc körüli) nyugalmi pulzusszám biztosítható (2. ábra); 3. frekvenciaválaszos PM implantációjával az ingerlési frekvencia a programozásnak megfelelő határok között változik, így a fizikai aktivitás kapcsán fellépő gyorsulás chronotrop kompetenciát is biztosít; 4. megszűnik a beteg palpációja, amit egyrészt a kamrai irregularitás, másrészt a tachycardia okoz.

Az intervenció elvégzése technikailag általában egyszerű, más jobbszívfél beavatkozásokhoz hasonlóan alacsony kockázattal jár. Ritkán előfordul, hogy a jelentősen megnagyobbodott jobb pitvar, az AV-csomóhoz közeli területek fibrotikus átalakulása megnehezíti a pitvar-kamrai átvezetés megszakítását. Ilyen esetben a His-köteg bal kamra felől végzendő roncsolása válhat szükségessé (48). Gyakorlott ablációs központokban az AV-csomó-abláció sikeressége megközelíti a 100%-ot. A beavatkozás után az esetek többségében olyan junkcionális póttritmus marad vissza, ami 50/perc körüli kamrafrekvenciát biztosít (ezáltal a beteg PM-diszfunkció esetén sem lesz asystoliás), a betegek mintegy harmada azonban az abláció után teljesen PM-függővé válik.

A PM gondos programozása, rendszeres ellenőrzése és az ingerküszöb folyamatos követése elengedhetetlen. Az ingerlési frekvenciát az ablációt követő 2–3 hétig a szokásosnál magasabbra (80/perc) kell programozni, mivel hosszú ideje fennálló tachycardia után a kamrafrekvencia nagyfokú csökkenése olyan elektrofiziológiai miliőt teremt, amely a QT/RR-adaptációs zavarra visszavezethető repolarizációs (QT) diszperzió növekedés révén polimorf kamrai tachycardiához (torsades de pointes) és hirtelen szívhálálhoz vezethet.

Az eljárás hosszú távú klinikai értéke számos nagy RKV-nak köszönhetően napjainkra meglehetősen pontossággal körvonalazódott: a túlélésben javulást egyik vizsgálat sem tudott kimutatni, azonban az életminőség, funkcionális kapacitás, bal pitvari átmérő és bal kamrai ejekciós frakció (LVEF) szignifikánsan javult a kezelés eredményeként (41, 54).

Az AV-csomó teljes roncsolásának alternatívájaként került bevezetésre az AV-csomó modifikációja vagy modulációja (53). Az eljárás lényege, hogy az AV-csomótól posterior irányban végzett RF-s égetésekkel nem teljes pitvar-kamrai blokkot hozunk létre, csupán az AV-csomó refrakteritását növeljük, aminek következtében PF alatt kevesebb impulzus jut le a kamrákba, s a pulzusszám csökken.

A beavatkozást PF alatt, szükség esetén isoproterenol-infúzió adása mellett végezzük, hogy a kamrafrekvencia markáns változása jól megítélhető legyen. Az RF áram alkalmazását az AV-csomótól posterior irányban kezdjük, ami anatómiailag az AV-nodalis lassú pálya régióinak felel meg. Ebből az irányból lépcsőzetesen közelítünk a kompakt AV-csomóhoz, anterior irányba mozdítva a katétert. Amennyiben AV-blokk vagy gyors junkcionalis tachycardia alakul ki retrográd blokkal, az energiaközlést azonnal fel kell függeszteni. A sikeres abláció helyét jelzi a kamrafrekvencia fokozatos, szignifikáns csökkenése, ilyenkor az „égetés” folytatása ajánlott további 60–90 s-ig.

A fenti technikával mintegy 74%-os akut siker érhető el, 21%-os harmadfokú AV-blokk-gyakoriság mellett. A kezdetben sikeresnek ítélt beavatkozások mintegy 10%-ában a hatás nem bizonyul tartósnak, és a kamrafrekvencia 4–33 hónap elteltével ismét kóros tartományba emelkedik (39).

A kamrafrekvencia kontrolljának mindkét, fentiekben tárgyalt módszere csupán palliatív, magát a pitvarfibrillációt és annak számos következményét, mindenekelőtt az emelkedett thromboembolia-rizikót, nem szünteti meg. A két módszert összehasonlítva megállapítható; hogy az AV-csomó abláció jelenti a biztosabb hosszú távú megoldást, általa nem csak a „normofrekvencia”, de a reguláris kamraműködés is biztosítható, hátránya, hogy PM-implantációt igényel, sőt a betegek közel egyharmada PM-dependenssé válik. Moduláció esetén ezekkel a hátrányokkal nem kell számolni, viszont a hosszú távú eredmény bizonytalanabb és a kamraműködés irregularitása sem szűnik meg.

Kuratív transzkatóteres ablációs technikák

A pitvarfibrilláció nem farmakológiai gyógyítására a nyolcvanas években *Guiraudon és mtsai* (19) fejlesztették ki az ún. „corridor” (folyosó) műtetet, ami a sinus- és az AV-csomó között létrehozott, a pitvarok többi részétől izolált folyosó, amelyben keresztül a sinusimpulzus lefut az AV-csomóhoz, miközben a pitvarok többi része tovább remeg. Néhány évvel később *Cox* vezette be a pitvari labirintusműtetet, amelynek lényege a pitvari myocardium sebészi „felparcellázása” (kompartimentalizációja) abból a célból, hogy a többszörös reentry-hullámok kialakulásához és tartós fennmaradásához szükséges elektromosan összefüggő pitvarizomtömeget csökkentse. A labirintusműtet az SR mellett a mechanikus pitvari transzportfunkció tartós visszaállítását is biztosítja. Napjainkban a Cox-műtet többszörösen továbbfejlesztett változatát alkalmazzák egy-két intézetben, elsősorban billentyűműtéthez kapcsolódóan.

A PF első sikeres katéterablációs kezeléséről *Hais-saguerre és mtsai* számoltak be 1994-ben (20). Olyan fokális pitvari tachycardiát észleltek, amely nagyon magas frekvenciája miatt a testfelszíni EKG-n PF-ra emlékeztetett, ill. a gyors tachycardia egy idő elteltével valódi PF-ba ment át. Az ilyen betegek EKG-ján jellemző módon gyakori pitvari extrasystolék (AES), gyors AES-sorozatok törtek meg az SR-t. Ezekben az esetekben a pitvari ingerképző góc ablációja tartós klinikai gyógyulást eredményez.

Néhány hónappal később ugyanez a munkacsoport a jobb pitvarban végzett lineáris ablációval paroxysmalis pitvarfibrillációban szenvedő betegeken szerzett első tapasztalatairól számolt be (21). Ez a beavatkozás a már említett Cox-féle labirintusműtet katéteres adaptációja. A kilencvenes évek második felében számos centrumban kezdtek el a jobb pitvari lineáris ablációkat paroxysmalis, lone PF-ban, abban reménykedve, hogy a jobb pitvar kompartmentalizációja önmagában is elegendő a PF megakadályozására (7, 15). A technikai kivitelezést illetően voltak különbségek az egyes centrumok között: az ablációs vonalakat leggyakrabban a vena cava inferior és superior között, továbbá a v. cava superior-tól a tricuspidalis gyűrű anterior és posterior széléhez húzott vonalak mentén alakították ki, amelyeket többnyire kiegészítettek a v. cava inferior és tricuspidalis gyűrű közötti isthmus (itt történik az abláció pitvarlebegés esetén) átégetésével.

A módszer biztonságosnak bizonyult, és rövid távon a betegek mintegy felében szignifikáns klinikai javulást tapasztaltak (általában a korábban hatástalan antiarrhythmias farmakoterápia folytatása mellett). A kezdeti optimizmust azonban a hosszabb távú utánkövetések eredményei nem erősítették meg (9, 22), és napjainkra, néhány olasz központot (18) leszámítva, a jobb pitvarra korlátozott lineáris abláció eltűnt a PF nem-farmakológiai kezelésének fegyvertárából. Ugyancsak a 90-es évek derekán, a néhány évig tartó jobb pitvari lineáris ablációs éra idején, kezdte el *Swartz* (46) a jobb és bal pitvarra egyaránt kiterjedő lineáris abláció technikájának kidolgozását, azzal az ambícióval, hogy az eljárás organikus szívbetegekben a PF perzisztens és permanens formáinak kezelésére egyaránt alkalmas lesz. A bal pitvari ablációhoz speciálisan preformált görbületű transeptális hüvelyeket használt, amelyekkel a katéter olyan módon vezethető a bal pitvar különböző részeihez, hogy pontról pontra égetéseket lehet végezni a Cox-féle labirintusműtet vonalainak megfelelően. Bár a korai eredmények impresszionálóak voltak, a beavatkozást kísérő súlyos szövődmények (thromboembolia, pericardialis tamponád), a nagyon hosszú beavatkozási és sugáridő miatt a módszernek nem igen akadtak követői.

A jobb és bal oldali labirintusprocedúrákkal kapcsolatos csalódottság hatására mind technikai részleteiben, mind koncepcionálisan új irányokat vett a klinikai kutatás. Az új utak keresésében ismét *Hais-saguerre és mtsai* vállaltak vezető szerepet. Megfigyelték, hogy a bal pitvar izomzata nemritkán 3–4 cm mélységben kesztyűujjszerűen benő a pulmonalis vénákba (PV), és ezekben a myocardium-nyúlványokban, valamint a vénaszajdékok közvetlen közelében gyors kisülésre képes szívizomsejtek fordulnak elő, amelyek a PF triggereként vagy fenntartójaként szerepelhetnek, különösen paroxysmalis PF-ban (23, 28). Ezzel a PF kuratív katéterablációjában koncepcióváltás történt: az arrhythmiasubsztrát módosítására irányuló beavatkozások helyett a kiáltó tényező (trigger) kiiktatása lett a cél.

Kezdetben az elektrofiziológiai vizsgálat közben megfigyelt spontán vagy provokált PF során igyekeztek azonosítani azt a „culprit” vénát, amelyből a PF-t iniciáló AES-k kiindulnak, s ezt követően a legkorábbi aktivációt mutató góc közvetlen ablációjára törekedtek (23, 24, 28). Ennek a megközelítésnek a gyengéi hamarosan nyilvánvalóvá váltak: 1. a fókusz sikeres térképezésének feltétele az elektrofiziológiai vizsgálat alatt jelentkező PF, ezért a beavatkozás gyakran a provokációs manőverek alkalmazása ellenére is

nagyon hosszadalmas volt; 2. egy adott fókuszs sikeres ablációja nem zárta ki annak lehetőségét, hogy egy másik ingerképző góc akár ugyanazon, akár egy másik VP-on belül a későbbiekben triggerként szerepeljen; 3. a PV-n belüli égetések az esetek ~6%-ában a gyűjtőér panaszt okozó stenosisát idézték elő (24).

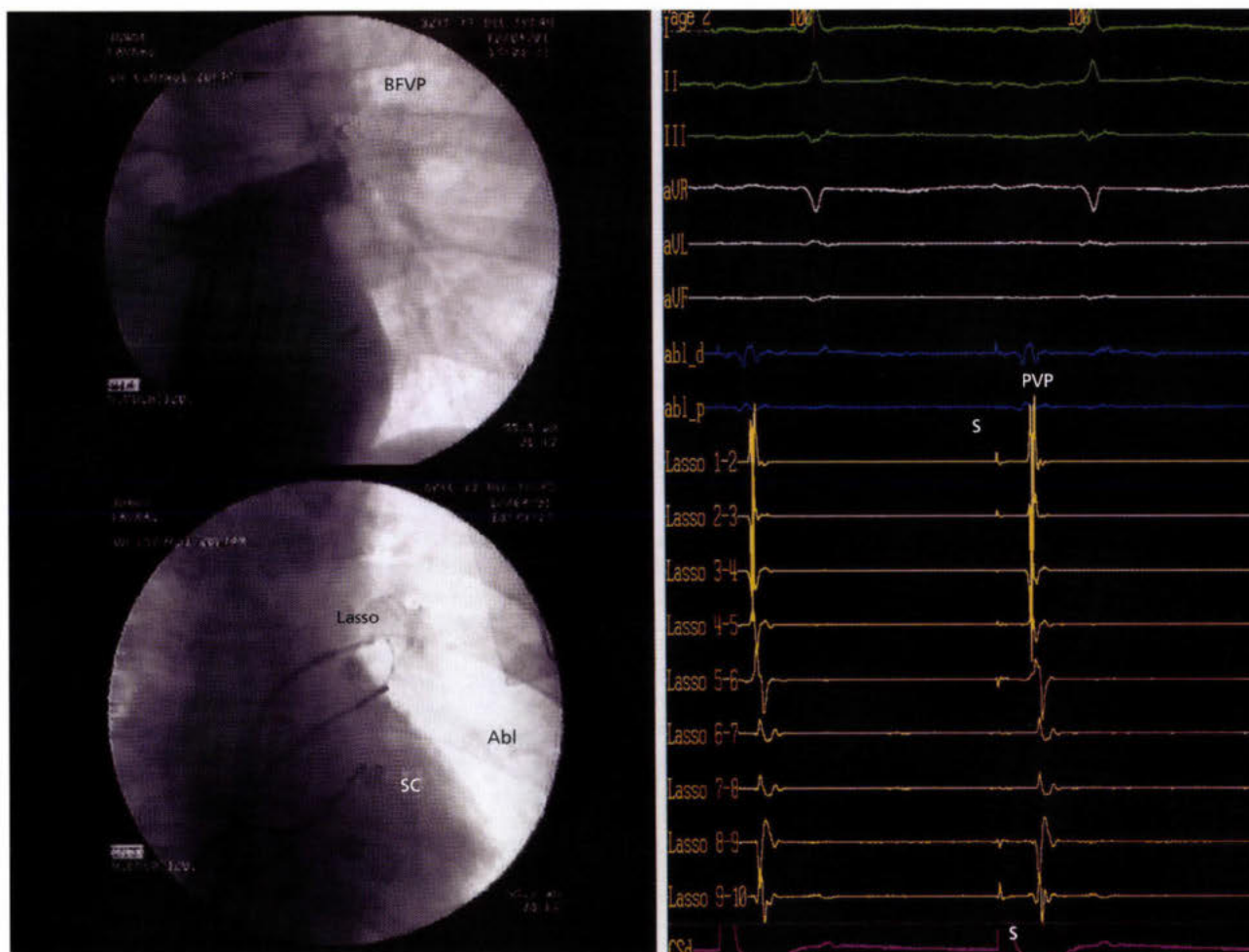
A fenti megfontolások alapján a bordeaux-i munkacsoport (25) a technikát olyan módon fejlesztette tovább, hogy valamennyi PV teljes elektromos izolálására töreksenek, ami a vénaszájadék-bal pitvar találkozásánál végzett ablációval érhető el kétféleképpen: 1. a véna-bal pitvar junkciót körkörös ablálják; 2. az ablációt azokra a helyekre korlátozzák, ahol a véna és a pitvar között elektromos kapcsolat van, azaz ahol az izomcsíkok elhelyezkednek.

Ez utóbbi technikát jelentősen megkönnyítette azoknak a multipoláris katétereknek a megjelenése, amelyeknek a végén, a katétertestre merőlegesen, egy teljes kör mentén helyezkednek el az elektródák. Megfelelő pozicionálással a vénaszájadék teljes kerülete térképezhető a véna tengelyére merőlegesen, és meghatározható, hogy a

kör mely szegmense(i) mentén helyezkednek el a benövő izomnyúlványt jelző PV-potenciálok.

Az 1. ábra a bal felső pulmonalis véna térképezését mutatja Lasso-katéterrel (Johnson & Johnson).

Első lépésben szelektív angiográfiát végzünk (bal oldalon fent), ami kirajzolja az ér proximális szakaszát, láthatóvá válik a pulmonalis véna-bal pitvar junkció helye. Ezután kerül elhelyezésre a Lasso térképező katéter a bal felső pulmonalis véna proximális szegmensében, valamint az ablációs katéter (Abl) közvetlenül a szájadéknál (bal oldalon lent). A Lasso-katéter pólusai körkörös elhelyezkednek el olyan módon, hogy az 1-es és a 10-es pólusok egymás mellett találhatók a kör felső részén (12 óránál), míg a 6-os pólus a kör alsó részén (6 óránál). Az ablációs katétert (abl d: distalis, abl p: proximális pólus) a legkorábbi PVP-t regisztráló Lasso-elektrodák mentén célszerű pozicionálni, ahol az ablációs elektródáról nyert PVP megelőzi valamennyi Lasso-pólus elektrogramját. A sinus coronariusban elhelyezett katéter (SC) egyrészt az anatómiai tájékozódást segíti, másrészt folyamatos ingerlésre használható a bal véna pulmonálisok térképezésekor a lokális pitvari elektrogram és a véna potenciálok elkülönítésére.



1. ábra: Pulmonalis véna térképezés Lasso-katéterrel. Bal oldalon fent: a bal felső pulmonalis véna (BFPV) szelektív angiogramja. Bal oldalon lent: a bal felső pulmonalis véna proximális szegmensében, a szájadéktól kb. 0,5 cm-re elhelyezett körkörös Lasso-térképező katéter, tőle proximálisan az ablációs katéter (Abl) a véna-bal pitvar junkciónál (SC-sinus coronarius katéter). Jobb oldalon: a Lasso- és az ablációs katétről nyert elektromos jelek folyamatos sinus coronarius ingerlés alatt (CSd-distalis sinus coronarius elektród csatorna, S-stimulus artefactum, PVP-pulmonalis véna potenciálok, további részleteket l. a szövegben)

Az ábra jobb oldalán: a Lasso- és az ablációs katéterről nyert elektromos jelek láthatók folyamatos sinus coronarius ingerlés alatt (CSd: distalis sinus coronarius elektród csatorna). A stimulus artefactum (S) után közvetlenül, attól el nem különíthetően, alacsony amplitudójú, „far-field” pitvari elektrogram látható, majd önálló hullámként mutatkoznak a pulmonalis véna potenciálok (PVP). Ezzel a módszerrel a PV teljes elektromos izolációja érhető el, miközben a PV-stenosis rizikója (a leadásra kerülő energiamentességét 30 W alatt tartva) 1%-ra csökkenthető.

Paroxysmalis „lone” pitvarfibrillációban a bordeaux-i munkacsoport egyéves utánkövetéssel 70%-os ritmuszavarmentességet ért el 1 vagy 2 beavatkozással. Ezt az eredményt ugyanilyen technikával sikerült egy másik központnak (40) is reprodukálni, s jelenleg ez a legszélesebb körben alkalmazott katéterablációs technika a paroxysmalis PF kuratív kezelésében. A módszer tulajdonképpen visszatérést jelent a fokális PF-abláció koncepciójához, azzal a különbséggel, hogy nem szükségszerűen a bizonyított ectopiás góc égetésére kerül sor, hanem a négy PV izolálásával az összes potenciális PV-fókusz eliminálására. A PV-k izolálása során szerzett tapasztalatok tovább finomították a fokális PF-val kapcsolatos patogenetikai ismereteket, ugyanis előfordult, hogy a zajló PF abba maradt az RF-s energia leadásakor. Ez arra utal, hogy míg az esetek egy részében a fókusz „csak” triggerként szerepel, más esetekben részt vesz a ritmuszavar fenntartásában is. Ennek megfelelően a fokális PF valójában kétféle entitást foglal magában: a fokálisan triggerelt és a pitvari ectopiás aktivitás által fenntartott PF-t. Ez utóbbi mechanizmus elméletileg a krónikus PF elektrofiziológiai mechanizmusa is lehet, és az esetek jelenleg még nem ismert (valószínűleg nem túl nagy) hányadában feltehetően erről van szó.

A fokális PF kiindulási helyeként a PV-kon kívül további két specifikus anatómiai struktúrát írtak le: 1. a v. cava superiorba szintén csikszzerűen benövő jobb pitvari izomzatot, amely feltehetően kóros automácián vagy triggerelt aktivitáson alapuló ectopiás ütések kiindulópontja lehet az esetek mintegy 6%-ában (51); 2. a sinus coronariusba szájadzó embrionális Marshall-véna maradványa, az ún. Marshall-köteg, amely a bal pitvar epicardialis felszínén húzódik, bőséges sympathicus beidegzése van és az egyébként ritka „adrenerg PF” szubsztrátuma lehet (29).

A PV-izolálás és a lineáris pitvari ablációs technika kombinálásával elért sikerekről Pappone milánói munkacsoportja számolt be (42, 43). Elektroanatómiai térképezéssel (CARTO-rendszer) kombinálva kezdetben mindkét pitvarra kiterjedő, újabban a bal pitvarra korlátozott ablációs vonalakkal a négy PV-t kerítik körbe, majd ezeket kötik össze a mitralis gyűrűvel.

Az ablációs vonalak kialakítása pontról pontra történik a PV-k szájadékától 0,5–1 cm távolságban, a vonal folyamatossága a CARTO-képernyőn követhető, a beavatkozás végén ismét felvett potenciáltérkép alapján az elektromos izoláció megtörténte ellenőrizhető. Ilyen módon izolálják a PV-pitvar junkciót, azt a helyet, ahol a vénát körülvevő rostok a bal pitvari izomrostokkal egyesülnek.

A kilenchnapos átlagos utánkövetés során Pappone betegeinek 85%-a maradt ritmuszavarmentes

(többségük gyógyszermentesen), és nem volt szignifikáns különbség a rohamokban és tartósan pitvarfibrillálók között sem, ami lényeges eltérés az összes többi technikával elért eredményhez képest. Az avantgárd módszert, melyet magunk is alkalmazunk (2. ábra), nagy érdeklődés kíséri, tényleges értékét és helyét a PF kezelésében azonban addig nem lehet reálisan megítélni, amíg a Pappone által közölt adatokat más munkacsoportok hasonló eredményei nem támasztják alá.

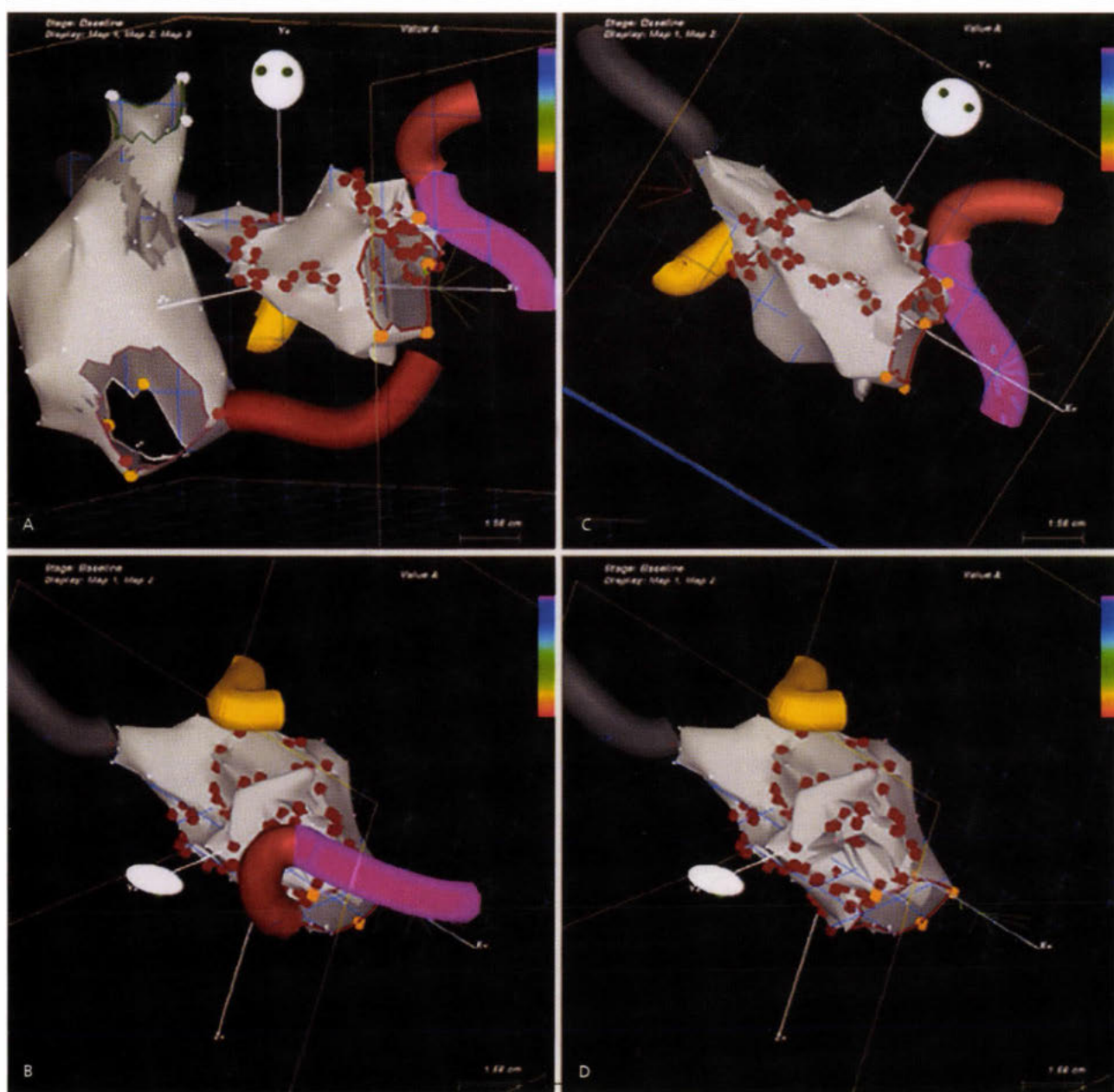
Katéterabláció egyéb tachycardiákoz társuló pitvarfibrilláció esetén

A PF az esetek egy részében úgy keletkezik, hogy valamilyen más supraventricularis tachyarrhythmia alakul át PF-ba. Ilyen arrhythmia lehet az ectopiás pitvari tachycardia, a pitvarlebegés (PL), az AV-csomó reentry vagy a pitvar-kamrai járulékos pálya jelenlétében alapuló AV-reentry tachycardia. A felsorolt tachycardiák katéterablációja mára kiforrott, rutin beavatkozássá vált, gyakorlott centrumokban 90%-ot meghaladó sikeraránytal. Ezekben az esetekben az elsődleges reguláris tachycardia eliminálása nagy valószínűséggel megvédi a PF előfordulásától is. Arra vonatkozóan, hogy a paroxysmalis PF-k mekkora hányada ilyen másodlagos forma, nem található pontos adat az irodalomban, a jelen közlemény szerzői saját tapasztalataik alapján ennek gyakoriságát 5–10%-ra becsülik. Ilyen patomechanizmusra az alábbi esetekben kell gondolni: 1. a beteg kétféle palpációról számol be, a kezdeti szabályos (s többnyire szaporább), az azt követő már irreguláris; 2. EKG- és/vagy Holter-dokumentáció áll rendelkezésre a reguláris tachycardiáról is; 3. szív-elektrofiziológiai vizsgálat során programozott ingerléssel sikerül reguláris tachycardiát kiváltani.

Külön említést érdemelnek azok a pitvarfibrilláló betegek, akiknél Na⁺-csatorna-blokkoló aktivitással rendelkező AAD (propafenon, flekainid, kinidin, amiodaron) hatására a PF isthmusdependens PL-be megy át. Ezekben az esetekben a krónikus farmakoterápia kiegészítése a rutinszerű beavatkozással számító isthmusablációval szignifikáns javulást, akár tartós gyógyulást is eredményezhet. Ezen „hibrid terápiával” kezelhető betegek kiválasztására olasz szerzők (49) az I/C hatástípusú flekainid PF alatti intravenás adását (2 mg/ttkg/10 min) javasolják az elektrofiziológiai laboratóriumban: azokon a betegeken, akiknél a PF a gyógyszer hatására PL-be ment át, az isthmusabláció szignifikánsan csökkentette a PF gyakoriságát a kizárólag gyógyszerrel kezelt csoporthoz képest.

Pacemaker terápia

A PM-terápia hatékonysága a PF néhány jól körülhatárolható típusában, mint amilyen a sinuscsomó-betegséghez társuló és a vagotoniás PF, kisebb klinikai vizsgálatokból régóta ismert. A 90-es évek nagy be-

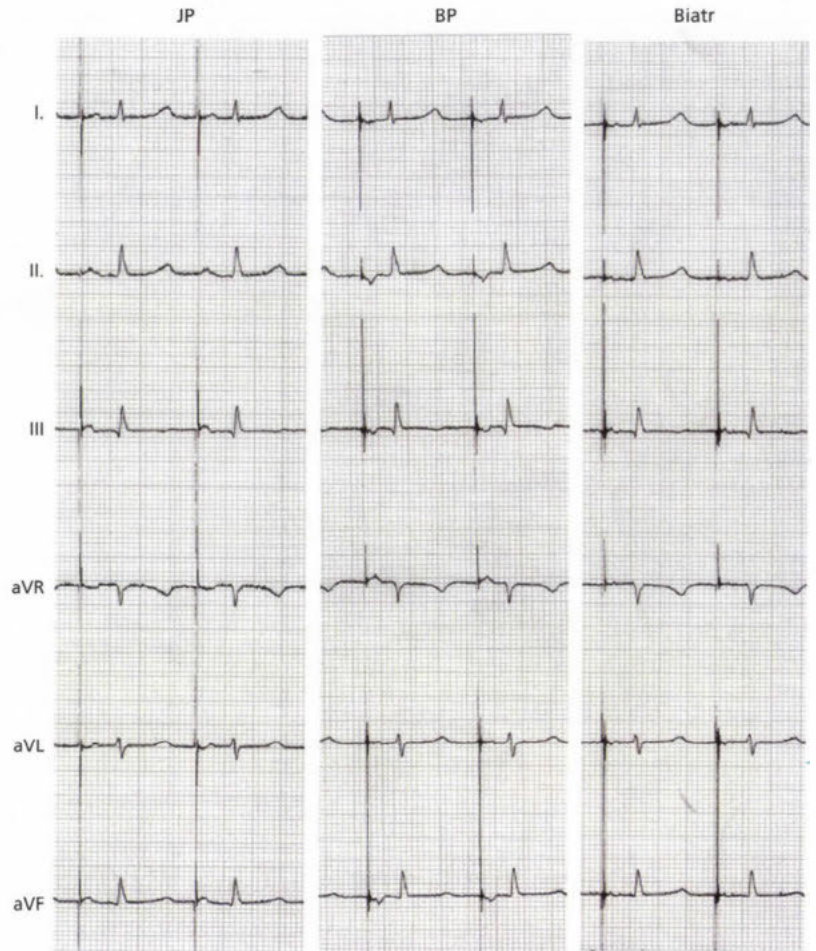
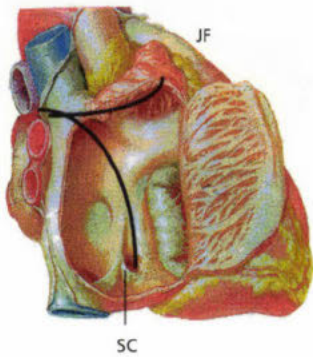
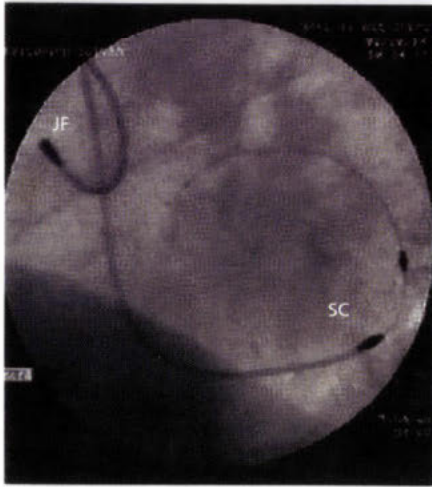


2. ábra: Pulmonalis véna izolálás és lineáris abláció a bal pitvarban elektroanatómiai térképezéssel (Pappone szerint). A piros pontok az RF energiaközlés helyeit jelölik. A panel: a jobb és bal pitvar CARTO-rendszerrel készült elektroanatómiai térképe antero-posterior irányból. B és C panel: a jobb pitvar eltávolítása után különböző irányból készült felvétel a négy pulmonalis vénát külön-külön izoláló körkörös ablációs vonalakkal és a mitralis gyűrűhöz húzott lineáris ablációs vonallal. A D panelen az ablációs vonal jobb vizualizálása érdekében a bal alsó és felső pulmonalis vénákat eltávolítottuk a képről (részleteket illetően I. a megfelelő szövegrészeket)

tecsoportokon elvégzett RKV-ai mindezt megerősítették, s azt is igazolták, hogy konvencionális PM-indikáció (bradyarrhythmia) esetén a pitvari, „fiziológias” ingerlési mód mellett hosszú távon szignifikánsan kisebb PF-gyakorisággal kell számolni, különösen sinuscsomó-betegség és 60/perc alatti nyugalmi pulzusszám esetén (1, 5, 36, 47). Egy prospektív RKV eredménye azonban idős betegeken az AV-átvezetés zavara miatt végzett implantációnál nem mutatott szignifikáns különbséget az ingerlési mód függvényében (30). Ezek a pitvari és kamrai ingerlést összeha-

sonlító vizsgálatok nem bizonyítják a pitvari ingerlési protektív hatását, hiszen az eredmények háttérében a kamrai ingerlés PF-t okozó proarrhythmias hatása is állhat, a klinikai gyakorlat számára azonban egyértelmű útmutatást adnak az ingerlési mód megválasztásához hagyományos PM-indikáció esetén.

Az elmúlt 6–7 év során jutottak a klinikai vizsgálatok szintjére olyan ingerlési technikák, amelyek specifikusan a PF megelőzését célozzák konvencionális PM-indikáció nélkül. Ezek a módszerek részben a hagyományostól eltérő pitvari elektróda elhelye-



3. ábra: Biatrális ingerlés. A bal oldalsó ferde irányból készült röntgenfelvételen megfigyelhető a konvencionális jobb fülcsé (JF) pozícióban elhelyezett elektróda és a bal pitvar ingerlésére hivatott, középső-distalis sinus coronariusban (SC) elhelyezett bipolaris elektróda. A színes rajz ugyanezeket az elektródapozíciókat mutatja jobb oldalsó ferde irányból. A végtagi elektrokardiogramokon a P-hullám-morfológia változása látható csak jobb pitvari (JP), csak bal pitvari (BP) és szimultán jobb + bal pitvari (Biatr) ingerlés alatt

zéssel [alternatív és több helyen végzett (multisite) ingerlés], részben protektív ingerlési algoritmusok alkalmazásával próbálják a PF paroxysmusokat kivédeni, ill. azok gyakoriságát jelentősen csökkenteni.

Az alternatív helyről történő ingerlés elméleti alapját az képezi, hogy bár a tradicionális pitvari ingerlés helye a könnyű elektródapozícionálás és hosszú távú elektródstabilitás okán a jobb pitvar felső része, a PF megelőzése szempontjából azonban ez az ingerlési hely előnytelen az alábbiak miatt:

- nagymértékben megnyújtja a globális pitvari aktivációs időt,
- maximalizálja a pitvarokon belüli aktivációkésést, ill. az aktivációs idők egyenlőtlenségét,
- rövidíti a pitvari refrakter periódust és növeli a repolarizációs diszperziót.

Ezeket a hátrányokat olyan ingerlési hely megválasztása küszöbölhetné ki, amely a két pitvar figyelembe véve centrálisabb elhelyezkedésű, s ennek megfelelően összehangoltabb pitvari aktivációt és repolarizációt nyújt. Ilyen

potenciális alternatív helyek: 1. a magas elülső pitvari septum, a gyors ingerületvezetésre képes interatrialis Bachmann-nyaláb kiindulási helye, 2. az alsó posterior septum (sinus coronarius szájadék körül) és 3. a distalis sinus coronarius. Ugyancsak a pitvari szinkronizációt biztosítja a „multisite”-ingerlés, amely az eddigi gyakorlat alapján valószínűleg szimultán biatriális ingerlést jelent (37) a konvencionális jobb pitvari pozícióból és a sinus coronariusból (3. ábra). A jobb és bal pitvari aktiváció szinkronizációjától az várható, hogy 1. csökken a pitvarok közötti vezetékesség, valamint a pitvari aktiváció és repolarizáció egyenetlensége; 2. eltűnnek a késői bal pitvari contractio káros hemodinamikai következményei. Ezek a hatások elsősorban azoknál a betegeknek előzik meg a PF-t, akiknél az interatrialis ingerületvezetési idő megnyúlt. Erre utalhat a testfelszíni EKG-n a P hullám megnyúlása; pontosabb megítélést elektrofiziológiai vizsgálat során a jobb pitvar felső része és a distalis sinus coronarius között mért ingerületvezetési idő meghatározása tesz lehetővé, azonban mindmáig nincs egyértelmű adat a biztosan kóros, s illetéknéppen a pitvari szinkronizáció indikációját jelentő számértékre vonatkozóan.

Az alternatív helyről történő és biatrialis ingerléssel kapcsolatban jelenleg rendelkezésre álló eredmények a következőképpen foglalhatók össze (6, 8): a túlnyomórészt kis betegcsoportokon végzett és csak részben prospektív vizsgálatokban a biatrialis szinkron ingerlés intraatrialis ingerületkésés esetén hatékonyabb, mint a hagyományos helyről végzett stimuláció. Ez általában a fibrillációmentes időszakok szignifikáns megnyúlásában nyilvánul meg (többnyire AAD alkalmazása mellett), a ritmuszavar teljes megszűnése ritka. Potenciális problémát jelent a két-tűs pitvari elektróda miatti dupla érzékelésből adódó funkciózavar, ami miatt ezt az ingerlési módot bradyarrhythmia esetén egyelőre nem javasolják.

A PF prevencióját célzó PM-terápia másik reményteljes kutatási irányát azon speciális ingerlési algoritmusok kidolgozása jelenti, amelyek betegre szabottan, a PF indulását közvetlenül megelőző pitvari ingerképésre adott specifikus felülingerlés (overdrive) révén szakítják meg a PF-t iniciáló spontán ingerképési eseménysort.

Az *Atrial Fibrillation Therapy* (AFT) egy olyan prospektív, multicentrikus RKV, amely 319 betegen speciális Holter-funkcióval rendelkező PM-ből nyert adatok alapján elemzi a PF-s paroxysmusok indulását. A jelenleg rendelkezésre álló előzetes eredmények alapján a PF az esetek 43%-ában solitaer vagy kapcsolt AES-kal indul, 23%-ban korai vagy késői újraindulással, 18%-ban bradycardiát követően. A vizsgálat további fázisaiban a hagyományos ingerlés és négy különböző preventív felülingerlési technika hatékonyságát vizsgálják.

Beültethető automatikus pitvari cardioverter

Az elmúlt néhány évben zajlottak le azok a klinikai vizsgálatok, amelyek az automatikus implantálható pitvari cardioverter humán alkalmazhatóságának és hatékonyságának felmérésére voltak hivatottak. Ez idáig kétféle eszköz került kipróbálásra: a Metrix Atrioverter, amely kizárólag pitvari elektroterápiára alkalmas és a Jewel AF, amely pitvari és kamrai shockterápiára egyaránt képes.

Az Atrioverter a jobb pitvarban és a sinus coronariusbán elhelyezett shockelektródákból, a jobb kamracsúcscba beékelt bipoláris érzékelő és ingerlő elektródából, valamint a mellkasfalba ültetett generátorból áll. A műszer a pitvari elektromos aktivitás érzékelése és elemzése révén képes a PF felismerésére és szinkronizált DC-shock leadásával történő megszüntetésére.

A bifázisos shock kis energiájú (maximum 6 J), a kamrai elektrogramhoz szinkronizálva kerül leadásra vagy a beteg/orvos által aktivált módon vagy automatikusan, a beállított késleltetési idő elteltével. A Metrix multicentrikus vizsgálat során (52) 51 paroxysmalis PF-ban szenvedő beteget követtek nyomon: az eszköz a PF epizódok 96%-át konvertálta, a PF-érzékelés szenzitivitása 92,3%, specificitása 100% volt. Kamrai proarrhythmia-t a pitvari shock egyetlen esetben sem provokált, ami a kamrai háttérshock nélküli eszköz biztonságosságát igazolta. Ennek ellenére a Metrix atrioverter nem került kereskedelmi forgalomba,

sőt a gyártását is felfüggesztették, aminek két fő oka volt (8): 1. a shockok által okozott fájdalom, ami különösen olyan esetekben rontotta a beteg életminőségét, amikor a paroxysmusok viszonylag gyakran jelentkeztek; 2. a pitvari cardioversiók kapacitáson kívül más ingerlési lehetőséggel az eszköz nem rendelkezett.

Az atrioverter koncepció életképességéről jelenleg viták folynak, abban azonban egyetértés van, hogy a defibrillációs küszöb csökkentésére irányuló kutatások mellett az antitachycardia és preventív ingerlési módok beépítése a pitvari cardioverterek következő generációiba egy széleskörűen alkalmazható implantábilis eszköz létrehozásának esélyével kecsegtet.

A pitvari shockterápiára is képes implantálható cardioverter defibrillátor (ICD) kifejlesztésének koncepcióját azok a statisztikai adatok támasztják alá, amelyek a PF igen gyakori előfordulását mutatják a kamrai ritmuszavar miatt ICD-beültetésben részesülő betegpopulációban. A Jewel AF a kétüregű ICD-k szokásos diagnosztikus és terápiás adottságain kívül különböző pitvari antitachycardia ingerlési módokra és PF-konvertáló elektroshock leadására is képes. Egy multicentrikus vizsgálatban ezzel a pitvari arrhythmia fennállásának idejét átlagosan havi 58,5 órától 7,8 órára sikerült csökkenteni (13). A közeljövőben a kombinált, pitvari terápiára is alkalmas ICD-k újabb és újabb, technikailag egyre tökéletesebb generációinak megjelenése várható.

Szív-elektrofiziológiai vizsgálat pitvarfibrilláló betegen

Szív-elektrofiziológiai vizsgálat rutinszerű elvégzése PF esetén természetesen nem jön szóba, s kizárólag abban az esetben indokolt, ha valamilyen nem farmakológiai kezelési mód (RF-s abláció, PM-beültetés) lehetősége vetődik fel. Ilyen esetben a vizsgálat elengedhetetlen része a PF-ba átalakuló elsődleges arrhythmiaszubsztrát (AV-csomó reentry, AV járulékos köteg) kizárása az erre alkalmas standard technikákkal, az interatrialis vezetési idő mérése, a PF kiválthatóságának vizsgálata és annak a megállapítása, hogy az intravénásan adott I/C hatástípusú AAD (flekainid, propafenon) képes-e a PF-et isthmusdependens PL-be átvinni; ha igen, érdemes isthmusablációt végezni. Klinikai szív-elektrofiziológiai vizsgálatot kizárólag olyan elektrofiziológiai központokban célszerű végezni, ahol a rutinszerűen kivitelezett katéterablációs beavatkozások mellett a PF kezelésének itt tárgyalt nem farmakológiai lehetőségei is adóttak.

Következtetések

A PF farmakoterápiájának ismert problémái és a nem farmakológiai módszerek dinamikus fejlődése ellenére ma még a PF-ban szenvedő betegek nagy tömege számára a gyógyulás vagy tüneti javulás el-

érhető lehetőségét a gyógyszeres kezelés jelenti. A nem gyógyszeres terápiás eljárások közül a leghatékonyabb az elektromos CaV, és kellő mennyiségű adat támasztja alá a palliatív AV-csomó-abláció hatásosságát és biztonságosságát is. Nem farmakológiai kezelés a gyógyszerrefrakter eseteken túl elsősorban olyankor jön szóba, amikor valamilyen klinikai megfigyelés arra utal, hogy a PF-t valamilyen reguláris, katéterablációval gyógyítható primer tachycardia indukálta. A biztató kezdeti eredmények ellenére a primer PF kuratív transzkatóteres ablációját jelenleg olyan lehetőségnek kell tekinteni, amely néhány intézetben a klinikai kutatás keretei között végezve a betegek szelektált csoportjában, elsősorban fiatal, organikusan ép szívű, paroxysmalis pitvarfibrillációban szenvedő betegeken jelentős javulást vagy gyógyulást is eredményezhet, a rutinszerűen alkalmazható terápiás beavatkozásoktól azonban még messze vagyunk. Ami a PM-kezelést illeti, bradycardia indikáció esetén a tartós pitvari ingerlés kedvező hatása a kamrai ingerléssel szemben bizonyítottan tekinthető. A tradicionális PM-indikáció nélkül beültetett, specifikusan PF megelőzésére kifejlesztett eszközök (alternatív és „multisite” ingerlés, antitachycardia algoritmusok) klinikai értéke kellő számú, megfelelően kontrollált randomizált vizsgálat hiányában jelenleg korrekt módon nem ítéltető meg. A pitvari cardioverter defibrillátorok és a pitvari CaV-ra is képes kétüregű implantábilis eszközök technikai tökéletesítése és klinikai értékelése terén is előrelépésre van szükség.

IRODALOM: 1. Andersen, H. R., Nielsen, J. C., Thomsen, P. E. B. és mtsai: Long-term follow-up of patients from a randomized trial of atrial versus ventricular pacing for sick-sinus syndrome. *Lancet*, 1997, 350, 1210-1216. – 2. Boriani, G., Biffi, M., Capucci, A. és mtsai: Favorable effects of flecainide in transvenous internal cardioversion of atrial fibrillation. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1999, 33, 333-341. – 3. Bubián, R. S., Knotts-Dolson, S. M., Plumb, V. J. és mtsai: Effect of radiofrequency catheter ablation on health-related quality of life and activities of daily living in patients with recurrent arrhythmias. *Circulation*, 1996, 94, 1585-1591. – 4. Calkins, H., Sousa, J., El-Atassi, R. és mtsai: Diagnosis and cure of the Wolff-Parkinson-White syndrome or paroxysmal supraventricular tachycardias during a single electrophysiologic test. *N. Engl. J. Med.*, 1991, 324, 1612-1618. – 5. Connolly, S. J., Kerr, C. R., Gent, M. és mtsai: Effects of physiologic pacing versus ventricular pacing on the risk of stroke and death due to cardiovascular causes. *N. Engl. J. Med.*, 2000, 342, 1385-1391. – 6. Cooper, J. M., Katcher, M. S., Orlov, M. V.: Implantable devices for the treatment of atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.*, 2002, 346, 2062-2068. – 7. Csanádi, Z., Tondo, C., Della Bella P. és mtsai: Linear radiofrequency ablation in the right atrium for paroxysmal atrial fibrillation: initial clinical results from a prospective multicenter study. *PACE* 1999, 22, 581A. – 8. Daubert, J. C., Mabo, P.: Implantable devices to treat atrial fibrillation: real prospects or just new gimmicks? *Europace*, 2002, 4, 161-164. – 9. Ernst, S., Schluter, M., Oujang, F. és mtsai: Modification of the substrate for maintenance of idiopathic human atrial fibrillation: efficacy of radiofrequency ablation using non-fluoroscopic catheter guidance. *Circulation*, 1999, 100, 2085-2092. – 10. Fazekas T., Varró A.: A klinikai aritmiák farmakoterápiája. Antiaritmiás és proaritmiás gyógyszerhatások. In *Klinikai szív-elektrofiziológia és aritmológia*. Szerk.: Fazekas T., Papp Gy., Tenczer J. Akadémiai Kiadó, Budapest, 1999, 516-535. old. – 11. Fazekas T., Csanádi Z., Varró A.: A pitvarfibrilláció patogenezise és klinikai jelentősége. *Orv. Hetil.*, 2003, 144, 155-163. – 12. Fazekas T., Csanádi Z., Varró A.: A pitvarfibrilláció gyógyszeres kezelése. *Orv. Hetil.*, nyomdárba. – 13. Friedman, P. A., Dijkman, B., Warman, E. N.: Atrial thera-

pies reduce atrial arrhythmia burden in defibrillator patients. *Circulation*, 2001, 104, 1023-1028. – 14. Fuster, V., Ryden, L. E., Asinger, R. W. és mtsai: ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. Executive summary. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2001, 38, 1231-1265. – 15. Gaita, F., Riccardi, R., Calo L. és mtsai: Atrial mapping and radiofrequency catheter ablation in patients with idiopathic atrial fibrillation. *Circulation*, 1998, 97, 2136-2145. – 16. Gallagher, J. J., Svenson, R. H., Kasell, J. H. és mtsai: Catheter technique for closed chest ablation of the atrioventricular conduction system. *N. Engl. J. Med.*, 1982, 306, 194-200. – 17. Gasparini, G., Bonso, A., Themistoclakis, S. és mtsai: Low energy internal cardioversion in patients with long-lasting atrial fibrillation refractory to external electrical cardioversion: results and long-term follow-up. *Europace*, 2001, 3, 90-95. – 18. Gasparini, M., Mantica, M., Coltorti, F. és mtsai: The use of advanced mapping systems to guide right linear lesions in paroxysmal atrial fibrillation. *Eur. Heart J.*, 2001, 22 (Suppl. P), P41-46. – 19. Guiraudon, G. M., Klein, G. J., Guiraudon, C. M. és mtsai: Surgical treatment of atrial fibrillation: what's new? In *Atrial flutter and fibrillation*. From basic to clinical applications. Szerk.: Saoudi, N., Schoels, W., El-Sherif, N. Futura Publishing Co., Armonk, New York, 1998, 349-360. old. – 20. Haissaguerre, M., Gencel, L., Fischer, B. és mtsai: Successful catheter ablation of atrial fibrillation. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.*, 1994, 5, 1045-1052. – 21. Haissaguerre, M., Marcus, F. I., Fischer, B. és mtsai: Radiofrequency catheter ablation in unusual mechanisms of atrial fibrillation: Report of three cases. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.*, 1994, 5, 743-751. – 22. Haissaguerre, M., Jais, P., Shah, D. C.: Right and left atrial radiofrequency catheter ablation therapy for paroxysmal atrial fibrillation. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.*, 1996, 7, 1132-1144. – 23. Haissaguerre, M., Lais, P., Shah, D. C. és mtsai: Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N. Engl. J. Med.*, 1998, 339, 659-666. – 24. Haissaguerre, M., Shah, D. C., Jais, P. és mtsai: Electrophysiological end point for catheter ablation of atrial fibrillation initiated from multiple pulmonary venous foci. *Circulation*, 2000, 101, 1409-1417. – 25. Haissaguerre, M., Shah, D. C., Jais, P. és mtsai: Electrophysiological breakthroughs from the left atrium to the pulmonary veins. *Circulation*, 2000, 102, 2463-2465. – 26. Huang, S. K., Bharati, S., Graham, A. R. és mtsai: Closed chest catheter desiccation of the atrioventricular junction using radiofrequency energy a new method for catheter ablation. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1987, 9, 349-358. – 27. Jackman, W. J., Wang, X., Friday, K. J. és mtsai: Catheter ablation of accessory atrioventricular pathways (Wolff-Parkinson-White syndrome) by radiofrequency current. *N. Engl. J. Med.*, 1991, 324, 1605-1611. – 28. Jais, P., Haissaguerre, M., Shah, D. C. és mtsai: A focal source of atrial fibrillation treated by discrete radiofrequency ablation. *Circulation*, 1997, 95, 572-576. – 29. Katriotis, D., Ioannidis, J. P. A., Anagnostopoulos, C. E. és mtsai: Identification and catheter ablation of extracardiac and intracardiac components of ligament of Marshall tissue for treatment of paroxysmal atrial fibrillation. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.*, 2001, 12, 750-758. – 29/a. Kirchhof, P., Eckhardt, L., Weber, K. és mtsai: Anterior-posterior versus anterior-lateral electrode positions for external cardioversion of atrial fibrillation: a randomised trial. *Lancet* 2002, 360, 1275-1279. – 30. Lamas, G. A., Orav, J., Stamler, B. S. és mtsai: Quality of life and clinical outcomes in elderly patients treated with ventricular pacing as compared with dual-chamber pacing. *N. Engl. J. Med.*, 1998, 338, 1097-1104. – 31. Lehmann, G., Horcher, J., Dennig, K. és mtsai: Atrial mechanical performance after internal and external cardioversion of atrial fibrillation. An echocardiographic study. *Chest*, 2002, 121, 13-18. – 32. Lévy, S., Lauribe, P., Dolla, E. és mtsai: A randomized comparison of external and internal cardioversion of chronic atrial fibrillation. *Circulation*, 1992, 86, 1415-1420. – 33. Lévy, S., Ricard, P., Gueunoun, M. és mtsai: Low-energy cardioversion of spontaneous atrial fibrillation: immediate and long-term results. *Circulation*, 1997, 96, 253-259. – 34. Lown, B., Ambrasingham, R., Neuman, J.: New method for terminating cardiac arrhythmias: use of synchronized capacitor discharge. *JAMA*, 1962, 182, 548-555. – 35. Lown, B., Perlroth, M. G., Kaidbeg, S. és mtsai: Cardioversion of atrial fibrillation: a report on the treatment of 65 episodes in 50 patients. *N. Engl. J. Med.*, 1963, 269, 325-331. – 36. Lőrincz I., Vaszily M., Szabó Z. és mtsai: A pitvarfibrilláció megelőzése pitvari vagy pitvar-kamrai szekvenciális pacemaker-beültetéssel. *Orv. Hetil.*, 1999, 140, 2393-2397. – 37. Merkely B., Vágó H., Gellér L. és mtsai: Biatriális ingerlés – a gyógyszerrezisztens paroxizmális pitvarfibrilláció nonfarmakológiai kezelésének újabb le-

hetősége. *Orv. Hetil.*, 2001, 142, 235-240. – 38. *Mittal, S., Agati, S., Stein, K. M. és mtsai:* Transthoracic cardioversion of atrial fibrillation: comparison of rectilinear biphasic versus damped sine wave monophasic shocks. *Circulation*, 2000, 101, 1282-1287. – 39. *Morady, F., Hasse, C., Strickberger, A. és mtsai:* Long-term follow-up after radiofrequency modification of the atrioventricular node in patients with atrial fibrillation. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1997, 27, 113-121. – 40. *Oral, H., Knight, B. P., Tada, H. és mtsai:* Pulmonary vein isolation for paroxysmal and persistent atrial fibrillation. *Circulation*, 2002, 105, 1077-1081. – 41. *Ozcan, C., Jahangir, A., Friedman, P. A. és mtsai:* Long-term survival after ablation of the atrioventricular node and implantation of a permanent pacemaker in patients with atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.*, 2001, 344, 1043-1051. – 42. *Pappone, C., Oreto, G., Lamberti, F.:* Catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation using a 3D mapping system. *Circulation*, 1999, 100, 1203-1208. – 43. *Pappone, C., Rosanio, S., Oreto, G. és mtsai:* Circumferential radiofrequency ablation of pulmonary vein ostia. A new anatomic approach for curing atrial fibrillation. *Circulation*, 2000, 102, 2619-2628. – 44. *Scheinman, M. M., Morady, F., Hess, D. S. és mtsai:* Catheter-induced ablation of the atrioventricular junction to control refractory supraventricular arrhythmias. *JAMA*, 1982, 248, 851-855. – 45. *Schmitt, C., Alt, E., Plewan, A. és mtsai:* Low energy intracardiac cardioversion after failed conventional external cardioversion of atrial fibrillation. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1996, 28, 994-999. – 46. *Schwartz, J. F., Pellersels, G., Silvers, J.:* A catheter based curative approach to atrial fibrillation in humans. *Circulation*, 1994, 90, 1-335A. – 47. *Skanes,*

A. C., Krahn, A. D., Yee, R és mtsai: Progression to chronic atrial fibrillation after pacing: the Canadian Trial of Physiologic Pacing. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2001, 38, 167-172. – 48. *Souza, O., Gürsoy, S., Simonis, F. és mtsai:* Right-sided versus left-sided radiofrequency ablation of the His bundle. *PACE*, 1992, 15 (Part 1), 1454-1459. – 49. *Stabile, C., De Simone, A., Turco, P. és mtsai:* Response to flecainide infusion predicts long-term success of hybrid pharmacologic and ablation therapy in patients with atrial fibrillation. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2001, 37, 1639-1644. – 50. *Török Zs, Csanádi Z., Ságthy L. és mtsai:* Pitvarfibrilláció kezelése transzkatódéteres (intracardialis) kardioverzióval. *Cardiol. Hung.*, 2001, 31 (Suppl. 2), 30. – 51. *Tsai, C. F., Tai, C. T., Hsieh, M. H. és mtsai:* Initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating from the superior vena cava. Electrophysiological characteristics and results of radiofrequency ablation. *Circulation*, 2000, 102, 67-74. – 52. *Wellens, H. J. J., Lau, C. P., Lüderitz B. és mtsai:* Atrioverter: an implantable device for the treatment of atrial fibrillation. *Circulation*, 1998, 98, 1651-1656. – 53. *Williamson, B., Man, K. C., Daoud, E. és mtsai:* Radiofrequency catheter modification of atrioventricular conduction to control the ventricular rate during atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.*, 1994, 331, 910-917. – 54. *Wood, M. A., Brown-Mahoney, C., Kay, G. N. és mtsai:* Clinical outcomes after ablation and pacing therapy for atrial fibrillation: a meta-analysis. *Circulation* 2000, 101, 1138-1144.

(Csanádi Zoltán dr., Szeged, Korányi fasor 6. 6720
e-mail: csanadi@in2nd.szote.u-szeged.hu)

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

Alexander Fleming

EULAB – A Roche jó befektetés



Diagnostics

A Roche laboratóriumi modernizációs programot kínál a magyar egészségügynek.

Miközben Magyarországon folyik a politikai, társadalmi és szakmai vita a kórházak privatizálásáról, az egészségügyi intézmények helyzete folyamatosan romlik.

Az egészségügyi ellátás technológiai fejlődése gyorsabb, mint a gazdaság növekedése, ebből adódóan a meglévő kapacitásokat egyre nehezebb finanszírozni. Szükség van tehát a köz- és magánszféra együttműködésére.

A Roche mindezek figyelembevételével alakította ki EULAB nevű, új labormodernizációs programját, amely elsősorban a betegek érdekeit szolgálja, és egyúttal a kórházak számára megteremti az optimális kapacitáski-alakítás lehetőségét.

A konstrukció révén Magyarországon most először nyílik lehetőség a számos európai ország labor- és kórházkonszolidációjában már sikerrel alkalmazott programban való részvételre. A Roche új fejlesztése a világ első, modulokból felépülő analitikai rendszere,

amely minimális vér- vagy vizeletminta behelyezésével néhány percen belül sok száz, a diagnózist elősegítő vizsgálati eredményt szolgáltat. A racionalizálás és a vizsgálatok konszolidációja következtében számos meglévő laboratóriumi műszer feleslegessé válik, és mindez komoly megtakarítást eredményez.

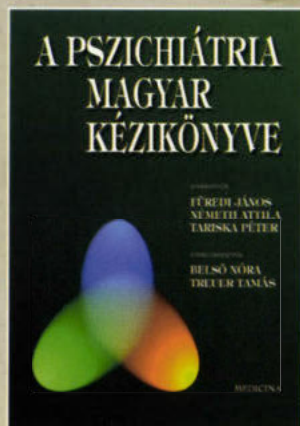
A Roche új programjának előnye, hogy a laboratóriumi folyamatok ingyenes felmérése után, a helyi sajátosságok alapján készít részletes tervet a laboratóriumi működés világszínvonalú modernizálása érdekében.

A laboratórium így a kórházi működés integrált részeként pénzt emésztő költségelemből aktívan kihasználható versenyelőnyé válik, biztosítva a kórház, a város, és a régió új igényeihez való rugalmas alkalmazkodást. A világszerte diagnosztikai tapasztalata, rendszerei, szolgáltatási színvonala áll a konstrukció háttérében, egyedülálló, minden területre kiterjedő ISO-minősítéssel.

Az EULAB programmal mindenképp a betegek nyernek, hiszen a gyorsabb, pontosabb diagnózis nagyobb esély a gyógyulásra.



A MEDICINA KÖNYVKIADÓ ajánlata



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 információsüksége 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 készülőknél 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

Gyermekkori légzőszervi megbetegedések

Szerkesztette: Cserháti 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 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@axcelero.hu Honlap: www/medicina-kiado.hu

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

Micro- és minicholecystectomiák a XXI. században*

Rozsos István dr.^{1,2}, Ferenczy József dr.¹ és Schmitz Rainer dr.³

Kaposi Mór Megyei Kórház, Általános Sebészeti,ÉR- és Mellkasebészeti Osztály, Kaposvár (osztályvezető főorvos: Vincze Károly dr.)¹

Pécsi Tudományegyetem Egészségügyi Főiskolai Kar Kaposvári Képzési Központ, Kaposvár (igazgató: Gyódi Gyula dr.)²

Evangelischen Krankenhaus Bergisch, Gladbach – Germany (osztályvezető főorvos: Schmitz Rainer dr.)³

Bevezetés: Napjainkban az epeköbetegség gyógykezelésére az epehólyag eltávolítása a legbiztonságosabb, leghatékonyabb és csaknem általánosan ajánlott kezelési mód. Az epehólyag eltávolítására három alapvető eljárással rendelkezünk: hagyományos, laparoszkópos és minicholecystectomia. A sebészkezelés vélemény a minicholecystectomiát évtizedek óta elutasítja. **Célkitűzés:** A szerzők célja a laparoszkópos és microlaparotomiás cholecystectomia előnyeinek és hátrányainak bemutatása. **Módszer:** 2400 válogatás nélkül végzett micro- és minilaparotomia, a laparoszkópos és hagyományos cholecystectomia lényeges irodalmi adatai alapján lehetőség kínálkozik a microlaparotomiás cholecystectomia érvényességének megállapításához. **Következtetések:** A 0,12%-os halálzási arány, a 0,08%-ban előforduló epevezeték-sérülés, a 0,29%-ban szükséges konverzióarány, az 5,5%-ban végzett choledochotomia, valamint a 98,1%-ban befejezett komplett cholecystectomia jelzi, hogy a micro- és minicholecystectomia a szükséges műtéti technika és eszközök használatával biztonságos és olcsóbb alternatíva mind a laparoszkópos, mind pedig a hagyományos cholecystectomiával szemben.

Kulcsszavak: hagyományos cholecystectomia, minicholecystectomia, modern minicholecystectomia, hagyományos minicholecystectomia, microlaparotomiás cholecystectomia, laparoszkópos cholecystectomia

Micro- and minicholecystectomies in the 21st century.

Introduction: Today the removal of the gallbladder is the safest, the most effective and widely recommended treatment for gallstone disease. Three essential methods are used for the removal of the gallbladder: standard open cholecystectomy, laparoscopic cholecystectomy and minicholecystectomy. Traditionally, the surgical community has resisted accepting minicholecystectomy. **Aim:** It is the Author's objective to illustrate the advantages and disadvantages of laparoscopic and microlaparotomy cholecystectomy. **Methods:** The 2400 unselected patients who were operated with micro- and minicholecystectomy by them and a review of the relevant data of laparoscopic and standard minicholecystectomies permit some inferences to be made about the validity of microlaparotomy cholecystectomy. **Conclusions:** Main outcome measures regarding to mortality (0.12%), common bile duct injuries (0.08%), conversion an incision longer than 8 cm (0.29%) and syncronical choledocholithotomy (5.5%) as well as complete cholecystectomy (98.1%) indicate that micro- and minilaparotomy cholecystectomy with suitable technique and equipment are safe, less expensive choice either than the laparoscopic or the standard open cholecystectomy.

Key words: standard open cholecystectomy, minicholecystectomy, modern minicholecystectomy, standard minicholecystectomy, microlaparotomy cholecystectomy, laparoscopic cholecystectomy

Az epeköbetegség diagnosztikája és kezelése a legutóbbi évtizedekben gyökeresen megváltozott. E megbetegedés gyakori előfordulása miatt szakmai és gazdasági szempontból egyaránt az érdeklődés előtérbe került. A betegek kellő felvilágosítása érdekében a különböző kezelési eljárásokban rejlő lehetőségek ismerete mindazon orvosok számára is fontos, akik a cholelithiasis és szövödményeinek kezelésében ezen interdiszciplináris együttműködést követelő folyamatban részt vesznek. A szakmai és társadalmi közvélemény egyaránt csupán a laparoszkópos (LC) és a hagyományos cholecystectomia (HC) lehetőségével számol a cholelithiasis sebészeti kezelésében. A mini-

cholecystectomiákat (MC) nem ismerik, vagy lehetőségeit az évtizedekkel korábbi szemlélettel ítélik meg. Minden szempontból kívánatos tehát, hogy irodalmi adatok és elsősorban saját tapasztalatok alapján rámutassunk az MC-ban rejlő lehetőségekre, mert a XXI. században a lakónépesség előregedése, a betegellátással szembeni igények és az azokat kielégíteni képes lehetőségek közötti fokozódó feszültség megköveteli a szakmai szempontok elsődlegessége mellett a gazdasági kihatások számbavételét is.

Történeti háttér

A napjainkban ismert három alapvető cholecystectomiás eljárás – HC: *Langenbuch*, 1882 (24), MC: *Kulenkampff*, 1938 (22), LC: *Miibe*, 1985 (36) – mindegyikét német sebész alkalmazta és közölte elsőként. Mindazon leírások tévesek te-

* Készült a Magyar-Német TÉT Alapítvány hozzájárulásával

Rövidítések: LC = laparoszkópos cholecystectomia; HC = hagyományos cholecystectomia; MC = minicholecystectomia; HMC = hagyományos minicholecystectomia; MLC = microlaparotomiás cholecystectomia; MMC = modern minicholecystectomia

hát, amelyek a prioritást más szerzőkre ruházzák át. Az MC-t napjainkig, a LC-át néhány éven át elutasította a sebészközvélemény, azonban a HC-t sem fogadták mindenütt kedvezően. Így például az Amerikai Sebészársaság 1893-ban Buffalóban tartott gyűlésén Mears (32) a cholecystectomiával szemben a cholecystotomia mellett foglalt állást, sőt, sebészársait arra is emlékeztette, hogy a cholecystotomia amerikai módszer. A kezdeti nehézségek ellenére az 1980-as évek végéig a HC volt a preferált eljárás az epeköbetegség sebészeti kezelésében. A HC évszázados uralmát az LC törte meg, és az a legutóbbi évtizedben a gazdaságilag fejlett országokban a leggyakrabban alkalmazott eljárássá vált.

A HC nagy hasfali metszését kísérő közvetlen és közvetett szövődmények jelentékeny arányát már az 1930-as években felismerték. E hátrányokat elsőként Kulenkampff (22) kis hasfali metszésen át végzett cholecystectomiával kísérte meg kiküszöbölni, azonban a sebészközvélemény elutasította e próbálkozást. Hazánkban azonban Ádám (3) módosította Kulenkampff műtétét, 1942-ben már több mint 400 sikeres MC-ról számolt be. Később Szerdahelyi (64, 65) és Bugyi (7, 8) „gomblyukmetszésből” 1959-ig már több mint 1000 cholecystectomiát végzett Magyarországon. A sebészközvélemény (33) azonban nem támogatta e törekvéseket. Jóllehet, hazánkban ezt követően is többen végeztek az általánosan elfogadott alapelvektől eltérően kisebb hasfali metszésből cholecystectomiát, azonban ezen eredményekről nyilvánosan nem számoltak be. 1980-ban Mumford és mtsai (35) 15 167 női sterilizációs műtét összehasonlító vizsgálatá alapján állapította meg a minilaparotomia előnyeit a laparoszkópos eljárással szemben.

Az 1980-as években több közlemény jelent meg az MC-ről (13, 17, 18, 25, 29, 34, 57), azonban az LC – korábban nem látott gyors elterjedése – mind ezen, mind pedig a későbbi ilyen irányú törekvéseket (1, 2, 11, 29, 30, 31, 39, 40, 46–54, 59, 60, 61, 69) az érdeklődés perifériájára sodorta. Jóllehet, az 1990-es években nyilvánvalóvá váltak az LC hátrányai és alkalmazásának veszélyei (19, 21, 27–31, 43, 53, 68, 69), sőt, már az MC-k térhódítását jósolták (68), azonban az MC előnyeit bemutató és azok alkalmazását javasoló közlemények (27, 29, 30, 31) Terpstra (69) szerint elkéstek. E megállapítással csak részben értünk egyet, mert az MC-t a sebészközvélemény az LC előtti időben sem fogadta el (33, 58). Felmerül a kérdés tehát, megalapozott-e az MC-vel szemben tanúsított konzekvens rezisztencia? A kérdés nem elméleti jelentőségű csupán, mert mind szakmai, mind pedig gazdasági szempontból egyre több tapasztalat és érv szól az LC alkalmazása ellen és az MC mellett (9–11, 14, 19, 20, 26–31, 38, 46–56, 61, 62, 69). Úgy tűnik azonban, hogy a szakmai közvélemény még mindig nem ismerte fel az MC-ben rejlő lehetőségeket.

A hagyományos mini- és a laparoszkópos cholecystectomia hátrányai

Annak ellenére, hogy a hagyományos minicholecystectomiáról (HMC) számos kifogástalan eredményt prezentáló közlemény jelent meg (1, 2, 3, 7, 8, 11, 17, 18, 25, 27–31), alkalmazásával szemben felvetett érvek (5, 33, 58) sok szempontból megalapozottak voltak. Nehezebben érthető viszont, hogy a HMC e nyilvánvaló hátrányainak kiküszöbölésére kínálkozó lehetőségeket az MC-t alkalmazó sebészek miért nem ismertek fel és miért nem tettek lépéseket e hátrányok kiküszöbölésére. Ebből a szempontból érdekes például az Amer. J. Surg.-ban 1993-ban megjelent két

azon megállapítás (37, 63), mely szerint az MC a HC ki-sebbségesen át történő módosított változata és az addig között kevesebb mint 200 erősen szelektált betegen végzett műtét alapján e módszer értéke nem ítélt meg. Ugyanakkor 1992 végéig már 35 HMC-val foglalkozó közlemény állt rendelkezésünkre, amelyek több mint 5000 MC-ás műtétről számoltak be, és e közlemények közül 23 angol nyelvű leírás volt. Sajnos, napjainkig érvényes viszont a másik megállapítás, hogy az MC fogalmában még nem született közmegegyezés (63).

Amikor 1988-ban a microlaparotomiás cholecystectomia (MLC) új műtéti eljárását és ahhoz szükséges eszköztár kidolgozását kezdtük el (46–48, 55, 56), koncepciónk az MC valós hátrányainak kiküszöbölésére épült, amelyet a modern technológiai lehetőségek felhasználásával kívántunk megoldani. Sajnálatos, de az MC-k e hiányosságaira a sebészközvélemény még mindig nem figyelt fel. Melyek e hátrányok és hiányosságok? 1. A sebészek az MC-t a HC kicsinyített változatának tekintik, ezért az MC-t a HC eszköztárával és technikájával végzik, esetenként a műtéti terület jobb megvilágítására fejlámpát vagy nem speciális világító lapocot használva (1, 2, 13, 17, 25, 40, 44, 61). 2. E téves felfogás és gyakorlat miatt fel sem merült új műtéti technika és ehhez szükséges eszközök olyan kifejlesztése és alkalmazása, amelyek az MC-t könnyebbé, a Calot-háromszög feltárását és megvilágítását pedig biztonságosabbá tennék. 3. Ezért nem gondoltak az MC fogalmának meghatározására és a műtéti behatolás helyének kiválasztásában a funkcionális anatómiai szempontok alkalmazására sem. Ennek megfelelően a 2 és 8–10 cm közötti hasfali metszéseket még napjainkban is egyaránt minilaparotomiának nevezik, és a behatolást funkcionális anatómiai szempontokból nem mindig a megfelelő helyeken végzik (1–4, 11, 13, 17, 18, 42, 44, 59, 61).

4. Sajnálatos módon az LC-vel történő összehasonlító vizsgálatokban a 4–10 cm-es hosszúságú hasfali metszéseket egyaránt MC-nak tekintik (27, 29, 30, 31, 39, 42, 44), de igen gyakran még a behatolás helyét és a hasfali metszés méretét sem publikálják (4, 23). E téves alapokon nyugvó eredmények az LC előnyeiket mutatták, amit érdekes módon a sebészközvélemény fenntartások nélkül elfogadott. A tévedéseket korrigáló, az MC előnyeire is rámutató leírások (14, 16, 27, 29–31, 50) pedig nem képesek e téves felfogás módosítására. 5. Az MC alkalmazásának nehézségeire számosan utaltak, azonban a nehézségek okait nem vizsgálták. Ezért ezek elhárítására irányuló törekvések sem történtek. Így aztán még a szelektált betegcsoporton alkalmazott MC aránylag magas arányú konverziójának okait sem kutatták (15, 55, 56). 6. A pusztán LC és HC alternatíváiban gondolkodó sebészek számára fel sem merül, hogy az LC konverziójára a minilaparotomia valamely formája is alkalmazható. Ezért műtéti nehézségek esetén az LC-t rendszerint nagy hasfali metszésre konvertálják. 7. Az iménti ok miatt az MC lehetőségét számba sem veszik, amikor az LC alkalmazásának ellenjavallatával kerülnek szembe. 8. Mivel az MC-re nem dolgoztak ki új műtéti eljárást és nem fejlesztettek ehhez illesztett eszköztárat, ezért az MC elsajátítására tanfolyamokat sem szerveztek, amely pedig nélkülözhetetlen egy új műtéti eljárás megtanulásához és alkalmazásához.

9. Míg az MC-vel szemben jogosan vetették fel a Calot-háromszög kellő feltárásának hiányosságát (5, 33, 58), érdekes módon az LC kétdimenziós látás lehetőségének következményeit, epevezeték és zsigerek nagyobb arányú sérüléseit a sebészközvélemény tudomásul veszi (19, 21, 43). 10. E tények ismeretében nem meglepő tehát, hogy a komplett cholecystectomia szükségességét LC során megelőzik és az epevezeték sérülésének megelőzésére hosszabb cysticus csontot hagynak vissza. Pedig Jonson és mtsai (20) egyértelműen kimutatták a hosszabb cysticus csont szere-

pét a postcholecystectomiás szindróma előidézésében. Ezért a jövőben LC után jelentkező panaszok esetén számolni kell a cysticus csomó szindróma lehetőségével is. 11. Elsőként magyar endoszkóposok (12) mutattak rá a laparoscopia tumoros folyamatot továbbgeneráló hatására és a port site metastasis kialakulására. Ma már számos közlemény ismert (10, 28, 38, 68) az LC során fel nem ismert epehólyagrak esetén hetek vagy néhány hónap múlva jelentkező port site metastasisról, amely rendszerint első és elkésett jelzés az epehólyagrakról. 12. Megdőltek az LC gazdaságosságáról szóló „legendák” is (6, 9, 27, 35, 68, 69). 13. Az LC során a köelvezetés, illetve epekő-visszahagyás a hasüregben aránylag gyakran fordul elő, amelynek a későbbiek során súlyos következményei lehetnek. 14. Az MLC-vel és MC-vel, amennyiben a hasfali metszés az infrasternalis háromszögben helyezkedik el, az LC-vel azonos posztoperatív fájdalom, hospitalizációs és rekupe-rációs időtartam érhető el. Azonban LC után a vállba és nyakba kisugárzó fájdalom aránya magasabb, mint MLC-t követően (54, 55). 15. Az intra- és posztoperatív szövőd-mények aránya és súlyossága, így az epevezeték- és zsigeri sérülések, azok későbbi felismerése LC után gyakoribb, mint MLC és MC alkalmazását követően (19, 55).

Természetesen még számos terület kínálkozik az LC és MLC összevetésére és e kétféle eljárás valós értékének megítélésére. Különösebb vizsgálatok és bonyolult számítási technikák alkalmazása nélkül is köztudott, hogy a gazdaságilag kevésbé fejlett államokban az LC kiterjedt alkalmazására nincs lehetőség. Ezért az MLC és ROMICRO®-szett alkalmazása számos szempontból előnyösebbnek ígérkezik, mint az egyszerű laparoscópos eszközökkel még költségesebbé váló LC. Érdemes figyelni azokat az ellentétes tendenciákat, amelyek a cholelithiasis és szövőd-ményeinek kezelésében regisztrálhatók. A minicholecystectomiák alkalmazását ajánló leírások mellett az LC nyilvánvaló hátrányainak csökkentésére az eszköztár további javítását és a sebészek még alaposabb laparoscópos kiképzését szorgalmazzák (19). Az általunk kidolgozott MLC ROMICRO®-szett alkalmazásával a klasszikus mini- és a laparoscópos cholecystectomia hátrányait kiküszöböli és előnyeit egyesíti. Az innovációs folyamatot, az 1999-ig Magyarországon és különböző külföldi országokban ezen eljárással végzett több mint 10 000 MLC-át ismertettük már (56). Összefoglaltuk az MLC során előforduló műtéti nehézségeket okozó körülményeket és azok elhárítására alkalmazható megoldásokat (15, 55, 56). Az alábbiakban az MLC alkalmazásával elérhető eredményeket elemezzük a HC évszázados alkalmazása során kialakított alapelvek tükrében. E leírás célja nem csupán információkészítés, hanem szeretnénk ráirányítani a magyar orvostársadalom figyelmét olyan eljárás alkalmazásának lehetőségére, amelyben a hazai sebészek egy része (14, 16, 26, 41) már lépéselőnyben van a gazdaságilag fejlettebb államok sebészeti szemléletével és gyakorlatával szemben.

A microlaparotomiás cholecystectomiával elérhető eredmények a cholelithiasis és szövőd-ményeinek sebészeti kezelésében

Az epeköbetegség és szövőd-ményeinek sebészeti gyógykezelésére alkalmazott műtét eredményességét többek közt az határozza meg, hogy az adott eljárás milyen mértékben képes a kórfolyamat vala-

mennyi állapotának végleges, a korai és késői szövőd-ményekre nézve általánosan elfogadott arányokon belüli megoldására a szervezet funkcionális anatómiai viszonyainak „optimális” megbontásával, így a beteg gyors felépülését biztosító esztétikailag is elfogadható eredménnyel. Ebből a szempontból az összehasonlítás nehéz, mert válogatás nélküli nagy betegcsoporton végzett ilyen arányú eredményekkel csak a HC alkalmazásáról van elfogadható adat (45). Az alábbiakban azon 2400 MLC eredményét foglaljuk össze, ahol már a műtét előtt felfedett epehólyagrak és diffúz peritonitis kivételével válogatás nélkül alkalmaztuk az MLC-t. Az összesített adatok mellett a randomizációs vizsgálatokat elősegítő – korábban már ismertetett (51, 52, 55) – csoportosítás mellett a minilaparotomiákra használt 1991-ben bevezetett (46, 47) klasszifikációt használjuk. (4 cm-nél rövidebb micro-, 4–6 cm modern mini, 6–8 cm hagyományos mini és 8 cm-nél hosszabb hasfali metszés hagyományos laparotomia). Az adatokat táblázatban foglaljuk össze (1. táblázat).

Az eredmények a következő megállapításokat engedik meg: 1. Az MLC az epeköbetegség és szövőd-ményeinek gyógykezelésére válogatás nélkül 93,38%-ban eredményesen alkalmazható. 2. Egyszerű esetekben a műtétek 100%-a MLC-ban végezhető. 3. A cholecystectomiával szinkron végzett choledochus köeltávolítás testalkati vagy az epeutak és az epehólyag rendellenes elhelyezkedése, így intrahepatikus szituáció és egyéb nehézségek esetén az MLC 89,6%-ban alkalmazható. 3. Obstruktív cholecystitis esetén a kórfolyamat keletkezése és a műtét között eltelt időtartam figyelembevétele nélkül a betegek 92,66%-a MLC-vel eredményesen orvosolható. 4. A cholelithiasis és szövőd-ményeinek sebészeti kezelése az általunk kidolgozott szett használatával csupán 0,29%-ban igényel 8 cm-nél hosszabb, hagyományos hasfali metszésre konverziót, 6,08%-ban modern, 0,25%-ban hagyományos minilaparotomiában végezhető.

Ismereteink szerint az epeköbetegség és szövőd-ményeinek sebészeti kezelésében minimálisan invazív módszerek alkalmazásával 99% feletti eredményről még szelektált betegcsoport esetén sem számoltak be. Felmerül tehát a kérdés, hogy e szokatlanul jó arány mivel magyarázható. Erre nézve az idevágó irodalmi adatok közül néhány olyat idézünk, ahol az alkalmazott műtéti technikára és eszköztárra nézve is található összehasonlításra alkalmas adatok (2. táblázat)

Amint a táblázatról leolvasható, a HC eszköztárral, fejlámpa használatával végzett MC során a konverzió aránya 4 és 28% között váltakozik a 8–10 cm-t meghaladó hasfali metszés alkalmazásával. A biztonságos műtét kritériumait megközelítő világító lapoc alkalmazásával a konverzió aránya már 0,7 és 2,5% közötti arányra csökken. Az általunk elért 0,3% alatti konverziós arány valószínűleg tovább már nehezen javítható. A konverziók arányában e jelentékeny eltérés kizárólag az eltérő sebészi képességekkel aligha magyarázható. Sokkal inkább szerepe lehet ebben a megfelelő műtét eljárásnak és a cholecystectomia szempontjából alapvető fontosságú Calot-háromszög megközelítésének, feltárásá-

1. táblázat: A Kaposi Mór Megyei Kórházban 1990. december 7. és 1998. december 31. között szelekció nélkül végzett 2400 cholecystectomia fontosabb adatai

Összesen	Esetszám 2400 (100%)	Egyszerű esetek 641 (26,7%) (100%)	Átmeneti esetek 984 (41%) (100%)	Obstruktív cholecyst. 775 (32,3%) (100%)
Microlap. cholecystectomia (MLC)	2241 (93,38%)	641 (100%)	882 (89,6%)	718 (92,66%)
Modern mini cholecystectomia (MMC)	146 (6,08%)	–	95 (9,7%)	51 (6,58%)
Hagyományos mini cholecystectomia (HMC)	6 (0,25%)	–	3 (0,3%)	3 (0,38%)
Hagyományos cholecystectomia (HC)	7 (0,29%)	–	4 (0,4%)	3 (0,38%)
Nehéz operáció	340 (14,16%)	–	153 (15,5%)	187 (24,1%)
Choledochotomia és choledocholithectomia	133 (5,5%)	–	101 (10,2%)	32 (4,1%)
Reoperáció (1–30 posztop. nap)	10 (0,4%)	1 (0,15%)	3 (0,3%)	6 (0,76%)
Halálozás	3 (0,12%)	–	2 (0,2%)	1 (0,12%)

Egyszerű csoport: a komplett cholecystectomia műtéttechnikai nehézség nélkül. Átmeneti csoport: korábbi hasúri műtét, epehólyag körüli kiterjedt heges összenövések, epehólyag és eputak rendellenessége, choledocholithiasis, icterus, alkati deformitás és ASA III-tól súlyosabb állapot. Obstruktív cholecystitis: epehólyag-vezetékbe vagy -szifonba ékelt kő és e folyamat következményei (fali necrosis, fedett perforáció, bilioentericus sipoly, empyema, hydrops). A kórfolyamat kezdete és a műtét közt eltelt időtartam alapján a 72 órán belüli (1); 4–7 nap (2); 8–11 nap (3); 12 nap – 5 hét (4); 6 héten túl (5) további öt alcsoportot alakítottunk ki. Nehéz műtét, elháríthatatlan nehézség: az epehólyag gyulladása, elhelyezkedési rendellenessége, epevezeték-lefutási rendellenesség, testalkati változások (elhízás, férfiaknál túl fejlett izomzat, gerinc- és mellkasi deformitás), májcirrhosis és choledocholithectomia az operátor számára gyakorlati tapasztalatától függően a műtét befejezését micro- vagy minilaparotomiában nehezebbé tette. Elhárítható nehézség: a műtét terület feltáráshoz és megvilágításához szükséges eszközök nem megfelelő használata (pl. a beteg testalkatához méretezett feltáró lapoc) vagy működése (fényforrás vagy fiberoptikus kábel nem megfelelő fényadása vagy -vezetése). Az általunk leírt műtét behatolásból és technikától való eltérés

2. táblázat: Minimális invazív módszerek alkalmazása az epeköbetegség és szövődményeinek kezelésében az irodalom adatai alapján

Műtét sz.	Behatolás	Metszés (cm)	Asztal döntése	Megvilágítás	Konverzió (%)	
O'Dwyer	55	Epehólyag felett	5	?	Fejlámpa	16
Assalia	24	Epehólyag felett	5–9	?	Fejlámpa	12,5
McMahon	148	J. o. subcostalis	5–10	?	?	10
Pelissier	191	Felső kp. haránt	5–8	?	Fejlámpa	5,8
al-Tameem	80	J. o. subcostalis	2,8–5,5	Jobbra	Világító lapoc	2,5
McGinn	150	J. o. haránt	5–7	?	?	4
Tyagi	143	J. o. subcostalis, majd felső kp. haránt	3–5	?	Világító lapoc	0,7
Ross	362	J. o. haránt vagy ferde subcostalis	8	?	?	28
Majeed	100	Felső kp. haránt	4–8	–	–	22,0
Rozsos	2400	Infrasternalis med. vertikális	2–4 4–6 6–8	Balra	Romicro®-szett	0,3

nak, megvilágításának és a képletek biztonságos prearálásához jobb lehetőségek biztosításának, amely az általunk kidolgozott MLC műtét technikával és szett alkalmazásával elérhető (46, 48, 49, 54, 55.) Az MLC egyik erénye a behatolás helyének és módjának funkcionális anatómiai szempontok alapján történő megválasztása. Az infrasternalis háromszögben a linea albán át ejtett vertikális metszés gyors, aránylag vérzés nélküli, nehézség esetén gyors meghosszabbítás, ugyanakkor gyors hasfali zárás lehetőségét kínálja. A metszés közvetlenül a Calot-háromszög felett helyezkedik el, az általunk leírt műtét technika a műtőasztal megtörésével és helyzetvál-

toztatásával, a sebésznek a beteg baloldalán történő elhelyezkedésével és a speciális szett feltáró eszközeivel, a természetes fénytel történő direkt megvilágítás minőségével a műtétek 86%-ában aránylag könnyű műtét megoldást biztosítanak (15, 54–56). Természetesen a műtétek 14,16%-a még ezen optimális körülmények biztosításával is nehezebben végezhető el. A műtét nehézség arányaira nézve érdemes megjegyezni, hogy a 710. MLC-ig a beavatkozások 21,2%-át (51), 1357 MLC-ig a műtétek 16,5%-át (54), 1616 műtét 15,6%-át (55), míg 2400 micro- és minilaparotomiában végzett cholecystectomia 14,16%-át (15) minősítette nehéznek az operátort.

A műtéti nehézségek okait, az elhárítható és várható nehézségeket okozó körülményeket felfedtük és ismertettük már (15, 55). Természetesen tisztában vagyunk a „műtéti nehézség” pontos meghatározásának, pontos mérésének objektív és szubjektív körülmények által is árnyalt nehézségeivel. Ennek ellenére a nehézségeket okozó körülmények ismerete lehetőséget kínál azok nagy részének megelőzésére és az előre meghatározható nehézségek esetén az adott szituációban korrektt megoldásra képes sebész kiválasztására. A 2. táblázatban feltüntetett eltérő és magas konverziós arányok is jelzik az általunk kidolgozott műtéti eljárás és eszköztár alkalmazásának jelentőségét. Éppen ezért nehezen érthető tehát, hogy például *Majeed és mtsai* (27) 22%-os konverziós arányok mellett miért tartják feleslegesnek új műtéti technika és ehhez szükséges, a biztonságos cholecystectomy feltételeit elősegítő eszközök alkalmazását?

Érdemes megvizsgálni, hogy az MLC milyen arányban biztosítja komplett cholecystectomy elvégzésének lehetőségét. Erre nézve 1616 MLC eredményeinek feldolgozása (55) nyújt pontos adatokat, amennyiben az operált betegek 98,1%-ában végeztünk komplett cholecystectomiát, 1,3%-ban hosszabb cysticus csontot hagytunk vissza, 0,34%-ban szubtotális, 0,25%-ban parciális cholecystectomiát alkalmaztunk. Szubtotális és parciális cholecystectomiát cirrhoticus és obstruktív cholecystitis előrehaladt, illetve 7–11 napja fennálló eseteinek műteteiknél végeztünk. Ezen esetekben természetesen szerepet játszik a cholecystostomát elutasító álláspontunk is (50, 52, 55).

Említést érdemel, hogy 133 (5,5%) esetben végeztünk a cholecystectomiával egy időben choledochotomiát, illetve choledochus köeltávolítást. E beavatkozások 25%-át microlaparotomiában végeztük. Két esetben került sor inkomplett choledochus köeltávolítás miatt a kő műtét utáni endoszkópos úton való eltávolítására. A cholecystectomy során fel nem ismert, csak kórszövettani vizsgálattal igazolt epehólyagrak 16 esetben (0,66%) fordult elő. Ezen arány az irodalmi adatok szerint 1–2%, miután az eltávolított epehólyag teljes szövettani vizsgálata megoldhatatlan, valószínűleg ezen arány betegcsoportunkban is magasabb. Ennek ellenére a műtéti behatolás területén kialakuló metastasist eddig még nem észleltünk.

A 2400 MLC után három beteg vesztítettünk el (0,12%), közülük egy esetben szinkron choledochus köeltávolítás is történt. A szekció során egyik esetben sem találtak a műtéti eljárással kapcsolatos szövődmenyt. *Roslyn és mtsai* HC során 0,17% halálozási, és 0,2% epevezeték-sérülési arányról adott számot (45). *Kanyári és mtsai* LC során 0,24%-os halálozást és 0,42%-os nagy epeút sérülést észlelt (21). MLC során előfordult 0,12%-os halálozási és 0,08%-os epeút-sérülési arány mind az idézett HC-hoz, mind pedig az LC-hoz hasonlítva kedvező az eredmény. A cholecystectomiát kísérő egyik legsúlyosabb következménnyel járó szövődmeny az epevezeték sérülése, irodalmi adatok szerint HC során 0,2 és 0,6% közötti fordul elő, *Regöly-Mérei és mtsai* (43) 26 440 Magyarországon végzett LC közben 0,55%-os epevezeték-sérülésről számolt be.

Az imént felsorolt adatok is jelzik, hogy az MLC biztonságos, a halálozásra és epevezeték-sérülésre nézve mind az LC-hoz, mind pedig a HC-hoz viszonyítva az általánosan tapasztalható és elfogadható szövődmenyarányoknál is kedvezőbb eredménnyel alkalmazható eljárás a cholelithiasis és szövődmenyeinek sebészeti kezelésére.

Megbeszélés

Minden új műtéti eljárás klinikai bevezetése után alapvető kérdés, hogy az eljárás – egyéb rendelkezésre álló módszerekhez viszonyítva – az általánosan elfogadott szövődmeny- és halálozási arányokon belül gazdasági kihatásait és a beteg műtét utáni életminőségét is számba véve miként alkalmazható? Erre nézve nagyrészt már megkaptuk a választ. Saját eredményeinknél is kedvezőbből (26, 41, 60) az LC és MLC alternatív alkalmazásának előnyeiről (14) egyaránt beszámoltak már. Tehát azon korábbi ellenvetések, mely szerint az MLC és MC alkalmazása csupán a legkiválóbb képességű sebészek számára lehetséges (33), hazai tapasztalataink megcáfolták (14, 15, 26, 41, 51, 56). Nem kétséges, jogosan merült fel ezen ellenvetés és a műtét nehézségeire való hivatkozás akkor és abban az esetben, amikor a modern technika által kínált lehetőségek figyelembe vétele és alkalmazása nélkül, a Calot-háromszög kellő feltárását és megvilágítását nem biztosító műtéti technikával és eszközökkel végezték és végzik az MC-át. (5, 33, 58) Az általunk kidolgozott MLC és műtéti szett alkalmazása a cholecystectomiák változtatás nélküli betegcsoporton – természetesen az előre felismert epehólyagrak és perforációt kísérő diffúz peritonitis kivételével – eredményesen, a HC nagy hasfali metszését 1% alatti (0,28%) arányban alkalmazható megoldássá teszi.

Az eljárás további vitathatatlan érdeme, hogy súlyos, egyéb szervi elváltozásokban szenvedő vagy általános érzéstelenítésre nem alkalmas betegeken thoracalis epiduralis vagy akár helyi érzéstelenítésben is elvégezhető a műtét (48, 54, 55). Egyébként az MC úttörői is már 1938-ban helyi és vezetékes érzéstelenítésben végezték a cholecystectomiát (3, 7, 8, 22). Az MLC tehát olyan esetekben is alkalmazható műtéti eljárás a cholelithiasis és szövődmenyeinek sebészeti kezelésben, ahol az LC nem, vagy csak nagy kockázattal lenne alkalmazható, a HC pedig általánosan ismert direkt és indirekt hatásai miatt a műtéti kockázatot tovább emelné. Ennek megfelelően a MLC mind az LC (46, 53, 55, 56, 69), mind pedig a HC (46, 55, 56, 69) szakmai és gazdasági szempontból egyaránt előnyösebb alternatívája, amely heveny obstruktív cholecystitis (50, 51), Mirizzi-szindróma (51, 54, 55), cysticus csontszindróma és epehólyagmaradvány eltávolítására (54, 55) visszahagyott choledochuskövek csak műtéti úton lehetséges eltávolítására a beteg szempontjából egyaránt előnyösebb.

Mivel magyarázható az MLC előnye az egyéb eljárásokkal szemben? A HC mellett érvelők nagyon

helyesen mutattak rá a Calot-háromszög feltárá-
 nak és megvilágításának jelentőségére, amelyek
 megoldására a klasszikus MC-k és az akkori techno-
 lógia nem kínált még lehetőséget. Ezért aránylag el-
 fogadható ellenérv volt, hogy az MC „csupán ki-
 emelkedő képességű és az eljárást begyakorolt egyé-
 nek kezébe való” (33). Lényegében az MLC műtéti
 technikájának kidolgozásával és az ehhez szükséges
 eszköztár kifejlesztésével lehetőséget kínáltunk egy,
 az LC-nél és HC-nél biztonságosabban alkalmazha-
 tó, szakmai és gazdasági szempontból egyaránt elő-
 nyösebb alternatív módszer alkalmazására az epekö-
 betegség és szövődésményeinek gyógykezelésében. A
 módszer előnye a Calot-háromszög közvetlen feltá-
 rása, direkt megvilágítása és a műtéti területen a há-
 romdimenziós látás lehetősége. E körülmény bizto-
 sítja a komplett cholecystectomiát az epevezeték-sé-
 rülés legkisebb veszélye mellett, de szükség esetén a
 szinkron choledochus köeltávolítás is elvégezhető
 (54, 55). Természetesen a műtét aránylag könnyű
 elvégzéséhez, az általunk leírt műtéti technika és
 eszköztár, a leírt technológia pontos alkalmazása
 szükséges (48, 49, 55). E szempontok mellőzése ne-
 hezítheti a műtétet és veszélyeztetheti biztonságos
 alkalmazását. Ezért alkalmazása előtt helyes ha gy-
 akorlott sebész is megtekinti az MLC műtétet, és az
 eljárást csak megfelelően működő eszköztár birtoká-
 ban alkalmazza.

Ellenkező esetben természetesen a biztonságos
 cholecystectomia feltételeinek hiánya arányában
 nemkívánatos melléksérülések keletkezhetnek. E
 nehézség azonban elhárítható, viszont az LC nyúj-
 totta kétdimenziós látáslehetőség, az egész műtéti
 terület áttekintésének hiánya, így az LC-t kísérő bél-
 és epevezeték-sérülések késői felismerése, köelvesztés,
 hosszabb cysticus csomk visszahagyása, sőt, a
 műtét során még fel nem ismert epehólyagrakok mi-
 att (10, 19, 20, 28, 38) az MLC az LC ezen hátrányai-
 nak kiiktatásával eredményesen alkalmazható. Az
 LC eljárás alkalmazása jelentékenyen drágább, elsajá-
 títása hosszabb idejű képzést igényel (6, 9, 19, 35,
 55, 56, 60, 62, 67, 68) a műtéti személyzet számára,
 a kifinomult eszközök kezelése, sterilizése számos
 meghibásodás lehetőségét rejti. Tehát az MLC-nek a
 betegre, sebészre, műtő- és ápolószemélyzetre, vala-
 mint gazdasági szempontokra nézve egyaránt olyan
 előnyei regisztrálhatók, amelyek kiterjedtebb alkal-
 mazását a jövőre nézve megfontolandóvá teszik.

IRODALOM: 1. *Al-Tameem, M. M.*: Minilaparotomy cholecystec-
 tomy. *J. R. Coll. Surg. Edinb.*, 1993, 38, 154–157. – 2. *Assalia, A.,
 Kopelman, D., Hashmonai, M.*: Emergency minilaparotomy cho-
 lecyctectomy for acute cholecystitis: prospective randomized trial
 – implications for the laparoscopic era. *World J. Surg.*, 1997, 21,
 534–539. – 3. *Ádám L.*: Az epekövek korai műtétéről egy újabb
 műtéti eljárás kapcsán. *Gyógyászati Közlemények*. 1942, 1, 1–4.
 – 4. *Barkun, J. S., Barkun, A. N., Sumpalis, J. S. és mtsai*: Randomi-
 zed controlled trial of laparoscopic versus mini cholecystectomy.
 The McGill Gallstone Treatment Group. *Lancet*, 1992, 340,
 1116–1119. – 5. *Braasch, J. W.*: Invited commentary. *World J. Surg.*,
 1997, 21, 539. – 6. *Brazier, J. E., Johnson, A. G.*: Economics
 of surgery. *Lancet*, 2001, 358, 1077–1080. – 7. *Bugyi I.*: Epehó-
 lyagkiirtás gomblyukmetszésből. *Orvosok Lapja*, 1948, 42,
 1358–1359. – 8. *Bugyi I.*: Gyakorlati sebészet. 1. Budapest, Medi-
 cina, 1960. 865. old. – 9. *Calvert, N. W., Troy, G. P., Johnson, A. G.*:

Laparoscopic cholecystectomy: a good buy? A cost comparison
 with small-incision (mini) cholecystectomy. *Eur. J. Surg.*, 2000,
 166, 782–786. – 10. *Clair, D. G., Lautz, D. B., Brooks, D. C.*: Rapid de-
 velopment of umbilical metastases after laparoscopic cholecystec-
 tomy for unsuspected gallbladder carcinoma. *Surgery*, 1993, 113,
 355–358. – 11. *Daou, R.*: (Minilaparotomy cholecystectomy.)
Ann. Chir., 1998, 52, 625–628. – 12. *Döbrönte, Z., Wittmann, T., Ka-
 rácsony, G.*: Rapid development of malignant metastases in the ab-
 dominal wall after laparoscopy. *Endoscopy*, 1978, 10, 127–130. –
 13. *Dubois, F., Berthelot, G.*: Cholecystectomie par minilaparotomie.
Nouv. Presse Méd., 1982, 2, 1139–1141. – 14. *Farkas S.*: Az epe-
 köbetegség sebészi kezelése a minimális invazivitás jegyében. *Orv.
 Hetil.*, 2000, 141, 557–561. – 15. *Ferency J., Orbán P., Vincze K.*:
 Mikrolaparotomiában végzett cholecystectomia műtéti nehézsé-
 geinek okairól. *Magy. Seb.*, 2000, 53, 143–145. – 16. *Gál, I., Lan-
 tos, J., Róth, E. és mtsai*: Microlaparotomy versus laparoscopic cho-
 lecyctectomy as assessed by their metabolic responses. *Eur. Surg.
 Res.*, 1999, 31 (Suppl. 1.), 27–28. – 17. *Goco, I. R., Chambers, L. G.*:
 „Mini-cholecystectomy” and operative cholangiography. A means
 of cost containment. *Am. Surg.*, 1983, 49, 143–145. – 18. *Goco, I.
 R., Chambers, L. G.*: Dollars and cents: mini-cholecystectomy and
 early discharge. *South Med. J.*, 1988, 81, 162–163. – 19. *Healthca-
 re Trends: Laparoscopic injury claims.* *Medtech Insight.*, 2000,
 Nov–Dec. 219–220. – 20. *Jonson, G., Nilsson, D. M., Nilsson, T.*:
 Cystic duct remnants and biliary symptoms after cholecystec-
 tomy. A randomised comparison of two operative techniques.
Eur. J. Surg., 1991, 157, 583–586. – 21. *Kanyári Zs., Kincses Zs., Ju-
 ház F. és mtsai*: Laparoskopos cholecystectomiák szövődésményei.
Magy. Seb., 2001, 54, 80–83. – 22. *Kulenkampff, D.*: Über die Tech-
 nik der Gallenblasenoperationen. *Ztbl. für Chirurgie*, 1938, 2,
 69–74. – 23. *Kunz, R., Orth, K., Vogel, J. és mtsai*: Laparoskopische
 Cholecystectomie versus Mini-Lap-Cholecystectomie. *Chirurg.*
 1992, 63, 291–295. – 24. *Langenbuch, C.*: Ein Fall von Exstirpati-
 on der Gallenblase wegen chronischer Cholelithiasis. *Heilung*
Berl. Klinische Wochenschrift., 1882, 19, 725–727. – 25. *Ledet, W.
 P. Jr.*: Ambulatory cholecystectomy without disability. *Arch. Surg.*,
 1990, 125, 1434–1435. – 26. *Löke M., Kelemen J., Magassy A.*:
 Micro és minilaparotomia helye az epekövesség műtéti kezelésében.
Orv. Hetil., 1995, 136, 1607–1610. – 27. *Majeed, A. W., Troy, G., Ni-
 choll, J. P. és mtsai*: Randomised, prospective single-blind compari-
 son of laparoscopic versus small-incision cholecystectomy. *Lancet*,
 1996, 347, 989–994. – 28. *Mathew, G., Watson, D. I., Rofo, A. M.
 és mtsai*: Wound metastases following laparoscopic and open sur-
 gery for abdominal cancer in a rat model. *Br. J. Surg.*, 1996, 83,
 1087–1090. – 29. *McDermott, E. W. M., McGregor, J. R., O’Dwyer, P.
 J. és mtsai*: Patient outcome following laparoscopic and minilapa-
 rotomy cholecystectomy. *Br. J. Surg.*, 1991, 78, 1503. – 30.
McGinn, F. P., Miles, A. J., Uglow, M. és mtsai: Randomized trial of la-
 paroscopic cholecystectomy and minicholecystectomy. *Br. J.
 Surg.*, 1995, 82, 1374–1377. – 31. *McMahon, A. J., Russell, I. T.,
 Baxter, J. N. és mtsai*: Laparoscopic versus minilaparotomy cho-
 lecyctectomy: a randomised trial. *Lancet*, 1994, 343, 135–138. –
 32. *Mears in Ravitch, M. M.*: A century of surgery (1880–1980). *J.
 B. Lippincott Comp., Philadelphia, Toronto*, 1983, 143. oldal. –
 33. *Milkó V.*: Letter to Editor. *Orvosok Lapja*, 1948, 30, 965–967.
 – 34. *Morton, C. E.*: Cost containment with the use of „mini-cho-
 lecyctectomy” and intraoperative cholangiography. *Am. Surg.*,
 1985, 51, 168–169. – 35. *Mumford, S. D., Bhiwandiwale, P. P., Chi, I.
 C.*: Laparoscopic and minilaparotomy female sterilisation com-
 pared in 15 167 cases. *Lancet*, 1980, 2, 1066–1070. – 36. *Mühe, E.*:
 Die erste Cholezystektomie durch das Laparoskop. *Lang. Arch. Chir.*,
 1986, 369, 804. – 37. *National Institutes of Health Consen-
 sus Development Conference Statement on Gallstones and Lapa-
 roscopic Cholecystectomy.* *Am. J. Surg.*, 1993, 165, 390–398. –
 38. *Neuhauser, S. J., Texler, M., Hewett, P. J., Watson, D. I.*: Port-site me-
 tastases following laparoscopic surgery. *Br. J. Surg.*, 1998, 85,
 735–741. – 39. *O’Dwyer, P. J., Murphy, J. J., O’Higgins, N. J.*: Cho-
 lecyctectomy through a 5 cm subcostal incision. *Br. J. Surg.*, 1990,
 77, 1189–1190. – 40. *Pélessier, E. P., Blum, D., Meyer, J. M. és mtsai*:
 Cholecystectomy by minilaparotomy without muscle section: a
 short-stay procedure. *Hepato-Gastroenterol.*, 1992, 39, 294–295.
 – 41. *Rakos, Gy., Márkus, B., Széll, K.*: Cholecystectomy through a
 mini laparotomy alongside laparoscopic technique. *Acta Chir.
 Hung.*, 1997, 36, 286–288. – 42. *Reddick, E. J., Olsen, D. O.*: Lapa-
 roscopic laser cholecystectomy. A comparison with minilap cho-
 lecyctectomy. *Surg. Endosc.*, 1989, 3, 131–133. – 43. *Regöly-Mérei,
 J., Ihász, M., Szeberin, Z. és mtsai*: Biliary tract complications in la-

paroscopic cholecystectomy. A multicenter study of 148 biliary tract injuries in 26,440 operations. *Surg. Endosc.*, 1998, 12, 294–300. – 44. *Ros, A., Gustafsson, L., Krook, H. és mtsai*: Laparoscopic cholecystectomy versus mini-laparotomy cholecystectomy: a prospective, randomized, single-blind study. *Ann. Surg.*, 2001, 234, 741–749. – 45. *Roslyn, J. J., Binns, G. S., Hughes, E. F. X. és mtsai*: Open Cholecystectomy. A Contemporary Analysis of 42 474 Patients. *Ann. Surg.*, 1993, 218, 129–137. – 46. *Rozsos I., Rozsos, T.*: Micro- and modern minilaparotomy cholecystectomy. A real alternative to video laparoscopic cholecystectomy. *Hepato-Gastroenterol.*, 1993, 3 (Suppl. 1.), 131. – 47. *Rozsos I.*: Minimális invazív cholecystectomia alternatívái. *Orv. Hetil.*, 1993, 134, 1083–1087. – 48. *Rozsos I., Ferenczy J., Rozsos T.*: Microlaparotomiában végzett cholecystectomia műtéttana. *Magy. Seb.*, 1994, 47, 349–357. – 49. *Rozsos, I., Jakó, G. J.*: Microlaparotomy cholecystectomy. *Ann. Surg.*, 1995, 222, 762–763. – 50. *Rozsos, I., Rozsos, T.*: The applicability of micro- and minilaparotomy in the management of obstructive cholecystitis. *Acta Chir. Hung.*, 1994, 34, 95–101. – 51. *Rozsos I., Ferenczy J., Dehghani A. és mtsai*: Micro- és modern minilaparotomiában végzett cholecystectomiáról. *Orv. Hetil.*, 1995, 136, 475–481. – 52. *Rozsos I., Ferenczy J., Dehghani A. és mtsai*: Micro- és minilaparotomiában végzett cholecystectomia speciális szövödményei. *Orv. Hetil.*, 1995, 136, 1271–1274. – 53. *Rozsos, I., Jakó, G.*: Randomized trial of laparoscopic cholecystectomy and mini-cholecystectomy. *Br. J. Surg.*, 1996, 83, 708. – 54. *Rozsos I.*: Micro- és modern minilaparotomia az epeutak sebészetében. *Orv. Hetil.*, 1996, 137, 2243–2248. – 55. *Rozsos I.*: A microlaparotomiában végzett cholecystectomia. Minimal invasiv sebészet. *Kaposvár, NOVIKI*, 1998. – 56. *Rozsos I., Ferenczy J.*: A microlaparotomiában végzett cholecystectomia és a Romicro®-szett innovációjáról. *Magy. Seb.*, 2000, 53, 135–141. – 57. *Russell, R. C., Shankar, S.*: The stabilised ring retractor: a technique for cholecys-

tectomy. *Br. J. Surg.*, 1987, 74, 826. – 58. *Sawyers, J. L.*: Mini cholecystectomy. *Commentary. South Med. J.*, 1988, 81, 161. – 59. *Schmitz, R., Rohde, V., Treckmann, J. és mtsai*: Randomized clinical trial of conventional cholecystectomy versus minicholecystectomy. *Br. J. Surg.*, 1997, 84, 1683–1686. – 60. *Schmitz, R., Rozsos, I., Orbán, P. és mtsai*: Rozsos microcholecystectomie (RMC) in research – an alternative to laparoscopic cholecystectomy (LC) surgical technique versus technology. In *New aspects of high technology in medicine*. Szerk.: Bruch, H. P., Köckerling, F., Bouchard, R. és mtsai. IPD, Hanover, 2000, 19–23. old. – 61. *Seale, A. K., Ledet, W. P. Jr.*: Minicholecystectomy. A safe, cost-effective day surgery procedure. *Arch. Surg.*, 1999, 134, 308–310. – 62. *Shah, S. R., Mirza, D. F., Afonso, R. és mtsai*: Changing referral pattern of biliary injuries sustained during laparoscopic cholecystectomy. *Br. J. Surg.*, 2000, 87, 890–891. – 63. *Strasberg, S. M., Clavien, P. A.*: Overview of therapeutic modalities for the treatment of gallstone diseases. *Am. J. Surg.*, 1993, 165, 420–426. – 64. *Szerdahelyi L.*: Epehólyagkiirtás gomblyukmetszésből. *Orvosok Lapja*, 1948, 42, 1358–1359. – 65. *Szerdahelyi L.*: A Kulenkampff–Ádám műtétről. *Orvosok Lapja*, 1948, 30, 963–965. – 66. *Sugár I., Jakab F., Ondrejka P. és mtsai*: Az epeköbetegség sebészi gyógyításának korszakai (1963–1995). *Magy. Seb.*, 1996, 49, 337–348. – 67. *Terpstra, O. T.*: Laparoscopic cholecystectomy: the other side of the coin. *BMJ*, 1996, 312, 1375–1376. – 68. *Treacy, P. J., Johnson, A. G.*: Surgery. Is the laparoscopic bubble bursting? *Lancet*, 1995, 346 (Suppl.), 23. – 69. *Tyagi, N. S., Meredith, M. C., Lumb, J. C. és mtsai*: A new minimally invasive technique for cholecystectomy. Subxiphoid „minimal stress triangle”: microceliotomy. *Ann. Surg.*, 1994, 220, 617–625.

(Rozsos István dr., Kaposvár, Tallián Gyula u. 20–34. 7400)

Globális fellépés a dohányzás ellen

(az „Egészségünkért a XXI. században Alapítvány” sajtóközleménye)

Felismerve a dohányzás egészségkárosító, életrövidítő és addikciót okozó hatását, illetve egyre terjedő mivoltát, az Egészségügyi Világszervezet (World Health Organisation, WHO) úgy döntött, hogy a dohányzás ellen világméretű fellépésre szánja el magát. 1999. októberében elindította a „Dohányzásellenes Keretegyezmény” (Framework Convention on Tobacco Control, FCTC) kidolgozásának folyamatát, melynek utolsó, 6. egyeztető szakasza 2003. február 17. és 28. között Genfben zajlott.

Az FCTC egy nemzetközi törvényi eszköz, mely ajánlásokat tartalmaz a világ országai számára. Iránymutatást ad a dohányzás visszaszorítását célzó hatékony intervenciók bevezetéséhez, így kitér – többek között – a dohányreklámozás vagy a cigarettadobozok feliratozásának kérdésére is. Kidolgozásában a WHO mind a 191 tagállama – köztük Magyarország is – részt vett és a tervek szerint a végleges szövegtervezetet 2003. májusában véglegesíti a WHO közgyűlése.

Az FCTC sikere szempontjából kulcsfontosságú, hogy a lakosság széles rétegei tudjanak a készülő egyezményről, megértsék annak jelentőségét és támogassák azt. Ezért a WHO főigazgatója az orvosok határozottabb szerepvállalására szólított fel – kérte, vegyenek részt a dohányzás visszaszorítását célzó intézkedések elfogadtatásában és a lakossággal való megismertetésében.

További információk:

Egészségünkért a XXI. században Alapítvány

Dr. Szilágyi Tibor Érd, Áfonya u. 65. 2030

Tel/fax: (06-23) 371-299

e-mail: h21hf@axelero.hu

Honlap: <http://health.21.hungary.globalink.org/>

MEDICINA KÖNYVKIADÓ

ajánlata



Belgyógyászati ultrahangdiagnosztika

Szerkesztette: **Dr. Szébeni 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 kismence vizsgálatát tárgyaló, valamint az angiológiai, onkológiai és sürgősségi ellátással foglalkozó fejezet is.

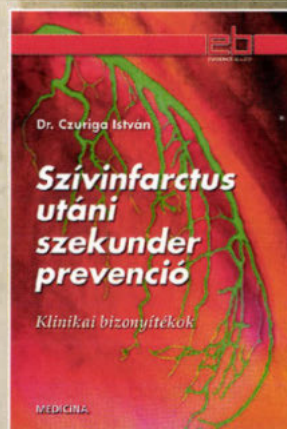
Formátum: 168 × 238 mm Terjedelem: 380 oldal Bolti ár: 6800 Ft

Czuriga István

Szívinfarctus utáni szekunder prevenció

A szívinfarctus utáni szekunder prevenció a klinikai kardiológia egyik legintenzívebben vizsgált és legtöbb bizonyítékkal rendelkező területe. A felmérések szerint a számos pozitív bizonyíték ellenére a jelenlegi szekunder prevenció tevékenység sok kívánni valót hagy maga után. A szerző kardiológus, intézetvezető főorvos, aki ezen a területen közel két évtizedes tapasztalatokkal rendelkezik. Könyvében áttekinti a 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 prevenció stratégia jelenlegi gyakorlatát. A könyvet egyaránt haszonnal forgathatják kardiológusok, belgyógyászok és házi orvosok, mindazok, akik a szívinfarctust elszenvedett betegek ellátásával foglalkoznak.

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



MEDICINA KÖNYVKIADÓ RT.

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

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

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

A *Helicobacter pylori* eradikációjának sikertelensége: szempontok a további kezelés megítéléséhez

Prónai László dr. és Tulassay Zsolt dr.

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

Az első *Helicobacter pylori* eradikációs kezelés sikertelensége a nemzetközi adatok alapján 80–90%-ra tehető, hazánkban pedig – 1027 beteg ureakilégzési teszt alapú ellenőrző vizsgálata alapján – 75%. Az esetek 10–25%-ában tehát ismételt kombinált kezelés válhat szükségessé. A hazai adatok szerint a második eradikációs kezelés csak 36%-ban, míg a harmadik csak 20%-ban sikeres. A második eradikációs kísérlet sikeréhez a következő megfontolások figyelembe vétele ajánlott: 1. Második kezelésként ne ismételjük az első kombinációt. 2. A protonpompagátló (PPI) + amoxicillin + clarithromycin alapú első kezelés után ajánlott az ún. négyes kombináció (PPI + tetracyclin + metronidazol + bizmut) vagy a PPI helyettesítése ranitidin bizmut citráttal. 3. A PPI + amoxicillin + metronidazol/tinidazol sikertelensége esetén a metronidazol/tinidazol helyett clarithromycin adható. 4. Első kezelésként ne adjuk együtt a clarithromycint és a metronidazol/tinidazol. 5. A harmadik eradikációs kezelés szükségessége esetén a lehetőségek számbavétele gasztroenterológiai szakrendelés feladata. Újabban a rifabutin alapú kombinációs kezelés is sikeresnek bizonyult, azonban főképp a *Mycobacterium tuberculosis* rezisztencia kialakulásának veszélye miatt még nem javasolható.

Kulcsszavak: *Helicobacter pylori*, eradikáció, sikertelen kezelés

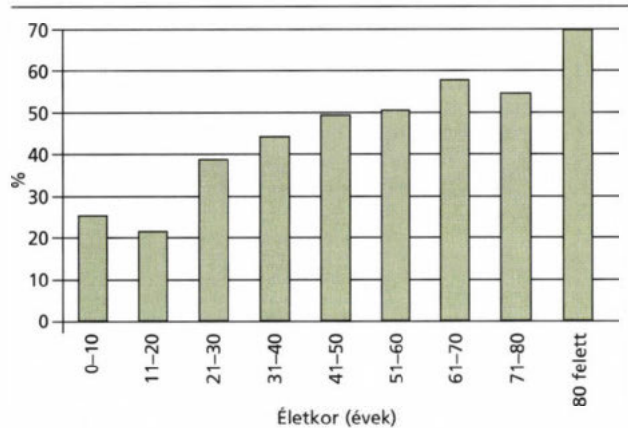
Failure of *Helicobacter pylori* eradication – suggestions for further treatment. Success of first *H. pylori* eradication attempts in the literature is around 80–90% and based on urea breath test of 1027 patients in Hungary is 75%. Repeated eradication attempts are needed in 10–25% of cases. In the clinical practice in Hungary second and third eradication attempts were successful only in 36% and 20% of cases. To improve efficacy the following suggestions has to be kept in mind: 1. Do not repeat the same combination if the first attempt is failed. 2. After failure of the first PPI + amoxicillin + clarithromycin triple therapy, either the quadruple therapy (PPI + tetracycline + metronidazole + bismuth) or the replacement of PPI with ranitidine bismuth citrate in the triple therapy is suggested. 3. If PPI + amoxicillin + metronidazole/tinidazole therapy fails, the metronidazole/tinidazole can be replaced by clarithromycin. 4. Do not start with clarithromycin + metronidazole/tinidazole therapy. 5. In case of uncertain previous therapies and for third eradication treatment send the patient to specialist. Rifabutin-based combinations seem to be effective, but the use of them in general practice is not advised due to the possible development of mycobacterium tuberculosis resistance.

Key words: *Helicobacter pylori*, eradication, failure

A *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) 1983-ban történt újralfedezése megváltoztatta néhány emésztőrendszeri betegség kezelését. A kórokozó hazai elterjedtsége meghaladja a 60%-ot. Nem válogatott személyeken 1998 és 2000 között végzett, ureakilégzési teszt alapú felmérésünk 47,3%-os fertőzöttségi arányt igazolt (1. ábra). Összefoglalónkban bemutatjuk a *H. pylori* felismerésének szükségességét, valamint a hazai adatok és a nemzetközi irodalom tükrében ajánlásokat teszünk arra, hogy milyen kombinációs kezelést alkalmazzunk a baktérium sikeres kiirtására.

A szerkesztőség felkérésére írt tanulmány.

Rövidítések: GERD = gastroesophagealis reflux betegség; MALT = nyálkahártyához kapcsolt lymphoid szövet; NSAID = nem szteroid gyulladásgátló



1. ábra: *H. pylori* fertőzés gyakorisága az egyes korcsoportokban Magyarországon

A *H. pylori* kimutatásának jelentősége

A *H. pylori* jelentős elterjedtsége ellenére betegséget bizonyíthatóan csak a fertőzöttek 10%-ában okoz. 1998 és 2000 között a Semmelweis Egyetem, ÁOK, II. Belklinikán végzett 3844 ureakilégzési vizsgálat az esetek 47%-ában történt az anamnézisben szereplő gyomor vagy nyombélfekély, 37%-ban dyspepsia, 9%-ban pedig GERD miatt. A betegek saját kérésére történt a vizsgálat 1%-ban, további 9%-ban pedig egyéb betegségek, pl. krónikus urticaria, májcirrhosis, krónikus hepatitis, SLE, Sjögren-szindróma, rosacea, psoriasis vagy migraine szerepeltek diagnózisként.

A baktérium jelenlétének vizsgálata azonban csak akkor megalapozott, ha kóroki szerepe bizonyított (2). A Magyar Gasztroenterológiai Társaság 2000-ben ajánlást dolgozott ki (11), és 2000 szeptemberében az Európai *Helicobacter pylori* Munkacsoport 2. Maastrichti Konszenzusa is összegezte a szerkeázó tapasztalatokat. A tudományos bizonyítékok, a prospektív, kontrollált, kettős vak tanulmányok eredménye alapján a következő ajánlások fogalmazódtak meg (1).

Indokolt a *H. pylori* infekció vizsgálata, mert megszüntetése bizonyítottan kedvező hatású:

1. peptikus fekélybetegségben – függetlenül attól, hogy jelenleg aktív-e vagy az anamnézisben szerepel, függetlenül attól, hogy a gyomorban vagy a nyombélben helyezkedik/ett el, és függetlenül attól, hogy vérzik-e vagy nem,

2. MALT-lymphomában,

3. Olyan betegekben, akiknek egyéni vagy családi anamnézisében gyomorrák fordult elő,

4. súlyos aktív gastritisben,

5. tervezett tartós nem szteroid gyulladásgátló (NSAID) kezelés előtt.

Nem bizonyított a *H. pylori* kóroki szerepe, ezért a kórokozó kimutatására irányuló vizsgálatok sem szükségesek:

1. funkcionális dyspepsiában,
2. gastrooesophagealis reflux betegségben,
3. már NSAID-kezelésben részesülő, egyébként panaszmentes betegekben és
4. különböző nem emésztőrendszeri betegségekben.

A dyspepsiás betegekben végzett vizsgálatok metaanalízise azt bizonyította, hogy a *H. pylori* eradikációja nem befolyásolja a beteg panaszait (5, 6).

Az elmúlt két évben a refluxbetegség és a *H. pylori* eradikáció összefüggését vizsgáló prospektív tanulmányok arra utalnak, hogy az eradikációs kezelés után nem fokozódnak a panaszok (10).

Tartósan szükségessé váló protonpumpagátló kezelés előtt a baktérium kiirtása a maastrichti konszenzus szerint megfontolásra érdemes, mert ezzel késleltetni lehet az atrophias gastritis kialakulását (8).

Az eradikáció szükségessége

A *H. pylori* eradikációja feltétel nélkül indokolt, ha az infekció 1. peptikus fekélybetegséggel, 2. vérzéssel, 3. súlyos gastritisszel, 4. MALT-lymphomával társul, 5. ha tartós NSAID-kezelés alkalmazása válik szükségessé, és 6. ha a vizsgált személy egyéni vagy családi anamnézisében gyomorrák szerepelt. Célszerű kezelni továbbá minden olyan egyént, aki ezt kéri.

A *H. pylori* „véletlenszerű” kimutatásának leggyakoribb oka az endoszkópos vizsgálat során a rutinszerűen vett biopsziás minta szövettani analízise.

Gyakori ok az is, ha tényekkel nem bizonyított összefüggést feltételezve, egyéb betegség, pl. krónikus urticaria, recidív tonsillitis, tartós rekedtség, neurastheniás panaszok, esetleg a rutinszerű vérvizsgálathoz „csatolt” *H. pylori* szerológiai vizsgálati eredménye, vagy nem tájékozott szakorvos javaslata miatt keresik a *H. pylori*-t.

Ezekben az esetekben a kezelés csak akkor jön szóba, ha a beteg kielégítő felvilágosítás ellenére is kéri a kezelést.

1. táblázat: *H. pylori* eradikáció a klinikai gyakorlatban (saját adatok)

Használt kombináció	Első kezelés % (sikeres/összes)	Második kezelés % (sikeres/összes)	Harmadik kezelés % (sikeres/összes)
PPI + 2 AB*	79,5 (543/683)	34,3 (24/70)	0 (0/2)
PPI + Amo + Cla	84,5 (186/220)	32,4 (12/37)	0 (0/2)
PPI + Amo + Met	78,8 (246/312)	28,1 (8/21)	–
PPI+Cla+Met	73,5 (111/151)	33,3 (4/12)	–
RBis + 2 AB*	72,3 (60/83)	27,2 (3/11)	20 (1/5)
RBis + Amo + Met	72,7 (24/33)	33,3 (2/6)	0 (0/2)
RBis + Cla + Met	72,0 (36/50)	20,0 (1/5)	33,3 (1/3)
PPI + 1 AB*	54,2 (65/120)	–	–
PPI + Amo	62,2 (51/82)	–	–
PPI + Met	31,3 (5/16)	–	–
PPI + Cla	40,9 (9/22)	–	–
Tet + RBis + 2 AB**	–	33,3 (6/18)	25 (2/8)
Összes	75,4 (668/886)	36,3 (33/91)	20 (3/15)

PPI = protonpumpagátló (lanzaprazol, omeprazol vagy pantoprazol, rabeprazol, esomeprazol 2 × 1 tabl/nap); AB = antibiotikum; Amo = amoxicillin 2 × 1 g/nap; Cla = clarithromycin 2 × 500 mg/nap; Met = metronidazol 2 × 500 mg/nap; RBis = ranitidine bizmut citrate (2 × 1 caps/nap); Tet = tetracyclin (4 × 200 mg/nap); * = egy hétig; ** = két hétig

Az első eradikációs kezelés módjai

Az első kezelési program kiválasztásától az eradikáció sikere is függ. A beteg együttműködése is fontos tényező, mert csak a teljes dózis bevétele esetén számíthatunk a sikerre az esetek 80–90%-ában.

Egy 1027 beteget magában foglaló kérdőíves felmérés alapján azt tapasztaltuk, hogy hazánkban, a PPI + 2 antibiotikum alapú legalább 7 napig adott kombinációt az orvosok 77%-a választja (1. táblázat). Ez a gyakorlat egyébként megegyezik a nemzetközi ajánlásokkal is (12).

A korszerűtlen PPI + 1 antibiotikum kombináció sikeressége legfeljebb 60%-os, felmérésünk alapján az orvosok 15%-a mégis ezt választotta.

Az európai gyakorlattal megegyezik az a megfigyelés is, hogy a ranitidin bizmut citrát + 2 antibiotikum kombinációt a hazai orvosok 8%-a választotta.

Első antibiotikum-kombinációként az amoxicillin (2 × 1000 mg/nap) és a clarithromycin (2 × 500 mg/nap) adása javasolt. A protonpumpagátlók közül bármelyik teljes dózisa (2 × 1 tbl/nap) indokolt lehet, de a protonpumpagátló helyett a ranitidin bizmut citrát (2 × 1 tbl/nap) is adható. A clarithromycin helyett metronidazollal (2 × 500 mg/nap) vagy tinidazollal (2 × 500 mg) is próbálkozhatunk. A metronidazol olcsóbb ugyan, míg azonban a primer clarithromycinrezisztencia 6–8%-os, a primer metronidazolrezisztencia hazánkban 20–40%. Penicillinallergia esetén a tetracyclin alapú négyes kombináció javasolt.

A második eradikációs kísérlet

Hazai adatok szerint az első eradikációs kezelés az esetek 20–25%-ában sikertelen. Az alapellátásban végzett ismételt eradikációs kezelések sikeressége hazánkban 36%-os (1. táblázat), míg emésztőrendszeri betegségekkel foglalkozó központokban 70–80%-os (4).

Ha az eradikáció sikerességének ellenőrzésére ureakilégzési tesztet végzünk, fontos, hogy a beteg a vizsgálat előtt legalább 10 napig ne szedjen protonpumpagátlót és legalább 5 napig H₂-receptor-blokkolót. A savtermelés gátlása ugyanis visszaszorítja a baktérium aktivitását és hamis negatív eredményt kaphatunk, ami tévedés forrása lehet.

A hazai és a nemzetközi ajánlás szerint sikertelen első eradikáció után a második kezelés – antibiotikumrezisztencia-vizsgálat nélkül – is még elvégezhető. Ebben az esetben a következő szempontokat kell figyelembe vennünk:

Ha az első kezelés protonpumpagátló + amoxicillin + clarithromycin volt:

1. Protonpumpagátló + amoxicillin + metronidazol vagy tinidazol 14 napon át történő együttes adása célszerű.

2. A protonpumpagátló helyett ranitidin bizmut citrát adható. Mindkét kezelés időtartama 14 nap!

(4, 7). Ha ugyanis az ismételt kezelést csak egy hétig adjuk, a várható sikeresség 50%, ha viszont 14 napig, akkor 80%. A clarithromycin ismétlése nem célszerű.

3. Négyes kombináció is adható, mely bizmutkészítményt (DeNol, 4 × 120 mg), illetve tetracyclint (Tetracyclin WOLF, 4 × 500mg), metronidazolt (3 × 500 mg) és protonpumpagátlót (2 × 1 tbl.) tartalmaz. Ebben a kombinációban a kezelés sikeressége a metronidazol dózisától függ; ha a dózist 4 × 250 mg-ra csökkentjük, az eredetileg várható 75% körüli sikeresség csökkenhet. A négyes kombináció javasolt időtartama 7 nap, a 10 és 14 napos kezelés ugyanis nem javítja a sikeresség arányát.

4. A négy szert tartalmazó kezelés változtatható. A 14 napos időtartamú kezelés esetén nincs különbség, ha a protonpumpagátlót emelt dózisu H₂-receptor-blokkolóra cseréljük. Sikeres a kezelés akkor is, ha a protonpumpagátlót és a bizmutot ranitidin bizmut citrára cserélték, a metronidazol pedig tinidazolra (4). A ranitidin bizmut citrát + tetracyclin + metronidazol vagy tinidazol kevesebb gyógyszert is tartalmaz, ez a kombináció is ajánlható második vonalbeli kezelésként. Ilyen esetekben azonban célszerű a kezelést két hétig folytatni.

Ha az első kezelés protonpumpagátló + amoxicillin + metronidazol vagy tinidazol volt:

1. Protonpumpagátló + amoxicillin + clarithromycin kezelés alkalmazható 10 napon vagy kétheten át.

2. A protonpumpagátló helyett próbálkozhatunk ranitidin bizmut citrát adásával.

Ismételten sikertelen eradikációs kezelés

Ismételten sikertelen eradikációs próbálkozás után a további teendő megítélése gastroenterológus feladata, akinek a két sikertelen kezelés után a következők lehetnek a lehetőségei:

1. Endoszkópos vizsgálat végzése során mintavétel tenyésztésre. Az antibiotikum-rezisztencia alapján annak a kombinációnak a kiválasztása, amelyikre a *H. pylori* érzékeny.

2. Tenyésztés nélkül annak a kombinációnak a kiválasztása, melyet a beteg korábban nem kapott. Ez általában a négyes kombináció (tetracyclin + metronidazol + bizmut + protonpumpagátló) vagy a bizmut + protonpumpagátló helyett ranitidin bizmut citrát. A kezelés időtartama 1 vagy 2 hét.

3. A mind a metronidazolra, mind a clarithromycinre rezisztens *H. pylori* törzs esetén a betegek elvben kaphatják a közelmúltban kipróbált rifabutint (300 mg/nap) + amoxicillin + protonpumpagátló 1 hetes, 10 napos vagy 2 hetes kezelést. Az ezzel elért eredmények külföldön biztatóak (3, 9).

4. Az eradikáció szükségességének felülvizsgálata. A tapasztalat szerint sokszor csak ilyenkor történik annak a részletes megbeszélése, hogy a *H. pylori* eradikációja valóban feltétlenül megalapozott-e. Ha az eradikáció feltétlenül javallata nem bizonyítható és az

eddigyi eradikációs kísérletek sikertelenek maradtak, a beteg kellő felvilágosítása, félelmeinek eloszlatása jelentheti a megoldást.

H. pylori és a tenyésztés

A hazai gyakorlatban ritkán kerül sor *H. pylori* tenyésztésre. Ez csak részben magyarázható azzal, hogy a vizsgálat nehezen elérhető, és mind a minta levétele, mind pedig szállítása bonyolult. A valódi ok az, hogy a tenyésztés bármilyen eredményt is ad az antibiotikum-rezisztenciáról, a harmadik kezelésként adható kombináció lehetőségei korlátozottak. A fent leírt kombinációk helyett egyéb kezelési lehetőségek hatékonysága nem bizonyított.

Megfontolandó tény az is, hogy az *in vitro* rezisztencia gyakran nem egyezik meg az *in vivo* észlelésekkel. Magyarországon a primer *in vitro* metronidazol rezisztencia 20–40% közötti, (13), ennek ellenére, a metronidazolot tartalmazó kombinációs kezelések sikeressége – ha a metronidazol a megfelelő nagy 2 × 500 mg dózisban adjuk – ennél nagyobb.

H. pylori eradikáció a többszörösen rezisztens esetekben

Az utóbbi két évben, a metronidazolra/tinidazolra valamint a clarithromycinre keresztrezisztens esetekben sikerrel alkalmazták a rifabutint (rifampicinszármazék, 150 vagy 300 mg/nap dózisban) alapú kombinációs kezelést. A rifabutint rifampicinszármazék, melyre a baktérium érzékeny, és amely savra rezisztens. Eddig nem mutattak ki rifabutinnal rezisztens *H. pylori* törzset. Perri valamint Bock és mtsai a rifabutint alapú kezelés 71%, ill. 72%-os sikerességét mutatták ki a korábban két vagy több hármas kezelésre rezisztens esetekben (3, 9). Úgy tűnik, hogy a 300 mg/nap dózisban adott rifabutint + amoxicillin + PPI 10 napos kezelés eredményesebb, mint ha a rifabutint dózisa 150 mg/nap (87% vs. 67%).

A mellékhatások eddig kevésbé bizonyultak súlyosnak, mint pl. a hagyományos négyes kombináció esetén, a rifabutint azonban drága és potenciálisan súlyos mellékhatása a myelotoxicitás. Mivel a rifabutint tbc-ellenes szer, széleskörű alkalmazása *H. pylori* fertőzésben felveti a *Mycobacterium tuberculosis* rezisztencia kialakulásának veszélyét is.

Az ismételt kezelések során mindig marad olyan beteg, akiből nem sikerül kiirtani a *H. pylori* baktériumot. A közelmúltban Tucci és mtsai 13 olyan beteg kezeléséről számoltak be, akikben azt megelőzően legalább 5 eradikációs kezelés is sikertelen volt (14). A *H. pylori* mind a nitroimidazolokra, mind a makrolidokra rezisztens volt. Az ismételt, a tenyésztés eredményét figyelembe vevő kezeléskor a tabletták helyett oldatokat készítettek (a szer jobb szétterjedéséhez a gyomorban). A gyomorürülés lassítása céljából az antibioti-

kumokat az étkezések után adták, megnövelték a zsrbevitelt, a betegek étkezés után lefeküdtek, és 5 percnként a másik oldalukra fordultak (ezzel a gyógyszerek egyenletes eloszlását kívánták elérni). Az eradikációs kezelés 70%-ban sikeres volt.

Ma azt tartjuk, hogy a harmadik eradikációs kezelést már érdemes az antibiotikum-rezisztencia ismeretében elvégezni, mert ez eredményesebb, mint a „vak” rifabutint tartalmazó kezelés. Ha viszont a *H. pylori* keresztrezisztens mind a nitroimidazolokra mind a makrolidokra, akkor a rifabutint alapú kezelés választható.

Következtetések

A *H. pylori* kimutatása azokban az esetekben indokolt, ha szerepe kóroki tényezőként bizonyított és eradikációjától a betegség gyógyulása/javulása várható. Első választandó kezelési program a legalább 7 napon át adott protonpumpagátló vagy ranitidin bizmut citrát + amoxicillin + clarithromycin kombináció. A clarithromycin a metronidazzal együtt nem adható. A betegek 15–20%-ánál számolni kell azzal, hogy az első eradikációs kezelés sikertelen. Második kezeléskor új kombináció ne legyen az első ismétlése. A protonpumpagátló helyett a második vonalban ranitidin bizmut citrát is adható, vagy a négyes kezelés (tetracyclin + bizmut + metronidazol + protonpumpagátló) is szóba jön 14 napon át.

IRODALOM: 1. Bazzoli, F., Bianchi Porro, G., Macconi, G. és mtsai: Treatment of Helicobacter pylori infection. Indications and regimens: an update. Dig. Liver Dis., 2002, 34, 70-83. – 2. Belhousine-Idrissi, L., Bodecker, E.C.: Helicobacter pylori infection: treatment. Curr. Opin. Gastroenterol., 2002, 18, 26-33. – 3. Bock, H., Koop, H., Lehn, N., és mtsai: Rifabutin-based triple therapy after failure of Helicobacter pylori eradication treatment: preliminary experience. J. Clin. Gastroenterol., 2000, 31, 222-225. – 4. Gisbert, J.P., Pajares, J.M.: Helicobacter pylori rescue regimen when proton pump inhibitor-based triple therapies fail. Aliment. Pharmacol. Ther., 2002, 16, 1047-1057. – 5. Laine, L., Schoenfeld, P., Fennerty, M. B.: Therapy for Helicobacter pylori in nonulcer dyspepsia. A meta-analysis of randomized, controlled trials. Ann. Intern. Med., 2001, 134, 361-369. – 6. Moayyedi, P., Soo, S., Deeks, J. és mtsai.: Eradication of Helicobacter pylori for non-ulcer dyspepsia (Cochrane review) In The Cochrane Library. Issue 2. Oxford, Update Software, 2001. – 7. Nagahara, A., Miwa, H., Ohkura, R. és mtsai: Strategy for retreatment of therapeutic failure of eradication of Helicobacter pylori. J. Gastroenterol. Hepatol., 2001, 16, 613-618. – 8. Ohkusa, T., Fujiki, K., Tkashimizu, I. és mtsai: Improvement in atrophic gastritis and intestinal metaplasia in patients in whom Helicobacter pylori was eradicated. Ann. Intern. Med., 2001, 134, 380-386. – 9. Perri, F., Festa, V., Clemente, R. és mtsai: Rifabutin-based „rescue therapy” for Helicobacter pylori infected patients after failure of standard regimens. Aliment. Pharmacol. Ther., 2000, 14, 311-316. – 10. Rai, A. M., Orlando, R. C.: Gastroesophageal reflux disease. Curr. Opin. Gastroenterol., 2001, 17, 359-365. – 11. Rác I.: A Helicobacter pylori eradikáció hazai gyakorlata és a kezelés farmakoeconomiai szempontjai. Háziorvos Továbbképző Szemle, 1999, IV. (Suppl. 2), S46-S49. – 12. Rác I., Bajtai A., Lovonics J., és mtsai: (szerk). A Helicobacter pylori terápiaja és kezelése. A Magyar Gasztroenterológiai Társaság Helicobacter pylori Munkacsoport konszenzus értekezésének állásfoglalása és javallatai. Eur. J. Gastroenterol. Hepatol., Magyar Kiadás, 2000, IV, 145-154. – 13. Szikra, L., Székely, J., Fejes, R. és mtsai.: Antibiotic resistance of H.pylori in Hungary. Z. Gastroenterol., 2000, 38, 426. – 14. Tucci, A., Poli, L., Caletti, G. Treatment of the “ineradicable” Helicobacter pylori infection. Am. J. Gastroenterol., 1999, 94, 1713-1715.

(Prónai László dr., Budapest, Szentkirályi u. 46. 1088
e-mail: pronai@bel2.sote.hu)

FONTOSABB ORVOSSZAKMAI PORTÁLOK

1. Szakmai Társaságok

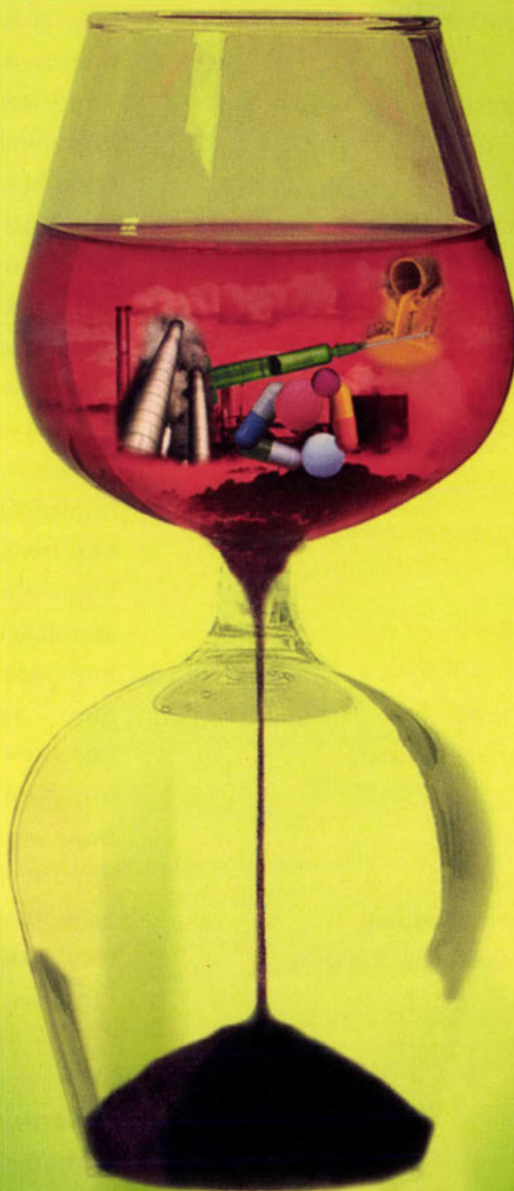
Magyar Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Társaság	http://www.anesztinfo.hu
Magyar Angiológiai és Érsebészeti Társaság	http://www.extra.hu/maet/
Magyar Artroszkópos Társaság	http://www.mat.sote.hu
Magyar Cardiovascularis és Intervenció Radiológiai Társaság	http://www.macirt.hu/news.php
Magyar Dermatológiai Társulat	http://www.derma.hu
Magyar Diabetes Társaság	http://www.doki.net/tarsasag/diabetes/
Magyar Dietetikusok Országos Szövetsége	http://www.diet.hu
Magyar Fül- Orr- Gégeorvosok Egyesülete	http://www.orl.hu
Magyar Gasztroenterológiai Társaság	http://www.gastroent.hu
Magyar Genetikus Egyesülete	http://www.bioinfo.pte.hu
Magyar Gerincgyógyászati Társaság	http://www.spinectr-ncsd.hu
Magyar Gyermekorvosok Társasága	http://www.medsite.hu
	/tarsasagok/gyermekgyogyasz
Magyar Hypertonia Társaság	http://www.hypertension.hu
Magyar Idegtudományi Társaság	http://www.koki.hu/mitt-nb/
Magyar Immunológiai Társaság	http://www.mit.hu
Magyar Kardiológusok Társasága	http://www.mkardio.hu/index.htm
Magyar Kemoterápiás Társaság	http://www.pharmacol.dote.hu/mkt/
Magyar Klinikai Onkológiai Társaság	http://www.mkot.hu
Magyar Laboratóriumi Diagnosztikai Társaság	http://www.mldt.hu/index.aspx
Magyar Menopausa Társaság	http://www.mmt.hu
Magyar Mesterséges Táplálási Társaság	http://www.mmtt.hu
Magyar Neuroradiológus Társaság	http://www.oiti.hu/hsnr/hsnr.htm
Magyar Orvostudományi Nukleáris Társaság	http://www.mont.hu
Magyar Osteoporosis és Osteoarthrológiai Társaság	http://www.osteoporosis.hu
Magyar Pszichiátriai Társaság	http://www.mpt.iif.hu
Magyar Radiológusok Társasága	http://socrad.dote.hu
Magyar Rehabilitációs Társaság	http://www.nexus.hu/mrt1966/index.htm
Magyar Reumatológusok Egyesülete	http://www.mre.hu
Magyar Sebész Társaság	http://mailtrans.sote.hu/mst/index.html
Magyar Sebész Társaság Coloproctológiai Szekciója	http://www.extra.hu/coloproctologia
Magyar Szemorvos Társaság	http://www.pro-patiente.hu/md/soc/opht
Magyar Szexológiai Társaság	http://www.szexologia.hu
Magyar Szívsebészeti Társaság	http://www.maszit.hu
Magyar Szülészeti Nőgyógyászati Ultrahang Társaság	http://www.doki.net/tarsasag/szultrahang
Magyar Thrombosis és Haemostasis Társaság	http://www.haemostasis.hu
Magyar Tüdőgyógyász Társaság	http://www.tudogyogyasz.hu
Magyar Üzemegészségügyi Tudományos Társaság	http://www.mutt.hu

„Rossz-májúság” ellen

Legalon®

a MADAUS-tól

Forgalmazza:
**Natur
Produkt®**



Legalon® 70 draszté

20x és 100x kiszérelésben

Hatóanyag: 70 mg silymarin/drg

Legalon® 140 kapszula

30x és 60x kiszérelésben

Hatóanyag: 140 mg silymarin/kapszula

Legalon® Sil injekció

A készítmény részletes ismertetését az alkalmazási előírat tartalmazza.

Rendelhetőség: A draszté és a kapszula vény nélkül kapható.

**A Legalon® 140 kapszula 60x kiszérelésben
közgyógyellátottak részére térítésmentesen rendelhető.**

Az alkohol okozta májbetegségek kezelése

Fehér János dr. és Hagymási Krisztina dr.

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

Az alkoholfogyasztás a krónikus májbetegségek etiológiájában előkelő helyet foglal el. Hazánkban mintegy 800 000-re tehető az alkoholt rendszeresen fogyasztó egyének száma, a tömény italok népszerűsége növekszik. Az alkohol három, jól meghatározott kórképet hoz létre: steatosis, hepatitis, illetve cirrhosis. Alkoholabusus hatására nagy valószínűséggel steatosis alakul ki, ugyanakkor az érintettek csak bizonyos százalékában alakul ki hepatitis, illetve cirrhosis. Férfiaknál napi 50–60 g, nőknél 25–30 g alkohol rendszeres elfogyasztása 10–15 év alatt mintegy 50%-os valószínűséggel vezet májcirrhosis kialakulásához. Ezek az eredmények arra hívják fel a figyelmet, hogy az elfogyasztott alkoholmennyiség mellett más exogén (tápláltsági állapot, hepatitis B, C vírus fertőzés), illetve endogén tényezőknek (etanol metabolizmusában részt vevő gének polimorfizmus, nemi különbségek) is szerepe van az alkoholos májbetegség kialakulásának kockázatában.

Patogenezis

Az alkohol metabolizmusa, oxidációja során a reaktív acetaldehid keletkezik, miközben redukálóekvivalensek szabadulnak fel, melyek a citoszol redoxpotenciáljának megváltoztatásával számos metabolikus változást (hypertactacidaemiát, hyperuricaemiát, acidosist, ketosist, hypertriglyceridaemiát, hyper/hypoglycaemiát) eredményeznek. Az acetaldehid-toxicitás hátterében proteinadduktok képződésének következtében létrejövő enzim-inaktiváció, autoantites-képződés, csökkent DNS-repair áll.

Az alkohol metabolizmusa során primer, illetve szekunder szabadgyök-képződés figyelhető meg, amely szintén szerepet játszik az alkohol által okozott májkárosodások létrejöttében. A xantin-oxidáz enzim, a kevert funkciójú mikroszomális monooxidáz enzimrendszer működése során oxigén szabad gyökök szabadulnak fel. Az acetaldehid glutation-depletiót okozva segíti elő az oxidatív stressz okozta károsodás létrejöttét a májban.

Terápia

Steatosis

Alkoholos zsírmáj esetén kezelés nem szükséges, az alkoholfogyasztás abbahagyása és a mennyiségében és minőségében megfelelő diéta kiemelt jelentőséggel bír. Vitaminkiegészítő diétát, folsavat alkalmaznak, de oki hatásuk nem egyértelműen bizonyított. Lipotrop anyagok, például a kolin alkalmazása a gyorsabb zsírmobilizáció céljából ugyancsak elterjedt, a bizonyítékok azonban e tekintetben is hiányosak. Szabadgyök-fogó gyógyszerek, vegyületek (*silymarin*, *E-vitamin*) alkalmazása is szóba jöhet (l. később).

A piridoxin és pirrolidon-karboxilát ionpárból álló *metadoxin* az etanol, az acetaldehid metabolizmusának, plazma-clearance-nek fokozásával, az acetaldehid-dehidrogenáz aktivitásának serkentésével, a hepatocyták glutation-, NADH- és ATP-koncentrációjának növelésével fejti ki jótékony hatását. Kedvezően hat az alkoholfogyasztás által létrehozott kóros értelmi és érzelmi működésekre. A metadoxin-kezelés előfeltétele a teljes abstinencia.

A metadoxin indikációját az alkohol okozta steatosis, steatohepatitis jelenti.

Ajánlott napi dózisa 1000 mg, napi két részletben, szájon át.

Kontraindikációját a manifeszt encephalopathia képezi. Injekciós formájának egyik alkotójával szembeni túlérzékenység előfordulhat.

Az L-DOPA idegrendszeri hatásait antagonizálja, így Parkinson-kórban szenvedő betegek kezelése óvatosságot igényel.

Hepatitis, cirrhosis

Alkohol okozta cirrhosis az alkohol okozta májbetegségek harmadik, irreverzibilis stádiumának tekinthető, kompenzált formájának kezelése meg-egyezik az alkoholos hepatitisével, ezért együtt tárgyaljuk őket.

A két kórkép kezelésében megkülönböztetünk életvitelre vonatkozó („ABC”) és specifikus terápiát. Kiemelt jelentőséggel bír az Absztinencia, a Bedrest (ágynyugalom) csak a klinikailag súlyos esetekben indokolt, a megfelelő Caloria biztosítása, nagy szénhidrátartalmú diétával.

Az alkoholos hepatitis, illetve kompenzált cirrhosis specifikus kezelését természetes antioxidánsok (*silymarin*) alkalmazása jelenti. A *silymarin* szabadgyök-scavenger, antioxidáns, membránstabilizáló, fehérjeszintézist-fokozó, immunmoduláns hatásánál fogva fejti ki előnyös hatását. Csökkenti a cirrhosisba való progressiót, mérsékli a szubjektív panaszokat, javítja a kóros laboratóriumi paramétereket, növeli a túlélést.

A silymarin indikációját a toxikus májkárosodások (steatosis, hepatitis, cirrhosis) jelentik.

Ajánlott kezdődőzisa 400–600 mg naponta, 3–4 részletben, szájon át.

Fenntartó dózisa: 150–350 mg naponta, 1–2 részletben, szájon át.

Ellenjavallatát ismert túlérzékenység, epeúti obstructio képezi.

Enyhe laxatív mellékhatása előfordulhat.

Gyógyszer-interakció nem ismert.

Egyéb vegyületek (*oxandrolon, propil-tiouracil, kolchicin, liponsav, S-adenozil-metionin, foszfatidil-kolin, pentoxyfillin*) alkalmazásával már rendelkezünk kezdeti eredményekkel, alkalmazásuk megerősítésére további, megfelelően tervezett vizsgálatokra van szükség. Az antiinflammációs és immunszuppresszív *kortikoszteroidok* (prednisolon: 40 mg/nap, metilprednisolon: 32 mg/nap, fenntartó dózisok: 5–10 mg/nap) is csak a krónikus májbetegség bizonyos csoportjaiban (encephalopathia, icterus, alacsony protrombinszint) mutatnak szignifikáns hatást, különösen azokban az esetekben, ha infekció, gastrointestinalis vérzés, diabetes vagy veseelégtelenség nem áll fenn.

A decompensált májcirrhosis, illetve a szövődmények kezelésének részleteit másutt tárgyaljuk. Változott esetekben májtranszplantáció jön szóba.

(Fehér János dr., Budapest, Szentkirályi u. 46. 1088
e-mail: feher@bel2.sote.hu)

Főszerkesztői levél

1857-ben Markusovszky Lajosnak az Orvosi Hetilap útra indításával nagy érdeme volt abban, hogy a hazai és külföldi kutatások eredményei nem német, hanem magyar nyelven jelenhettek meg. Sajnos a hazai szaklapoknak nincs impakt faktora, mely Magyarországon is a tudományos előrehaladás fő meghatározója, így a magyar nyelvű közlés háttérbe szorult, bár a Hazai Szakirodalmi Mutató bevezetésével a magyar nyelvű publikáció bizonyos mértékig elismerésre kerül.

Az Orvosi Hetilap, a magyar nyelvű közlés iránt elkötelezve, összefoglaló közleményeket, eredeti tudományos munkákat és rövid kísérletes tanulmányokat, valamint esetismertetéseket közöl. E közlemények célja a gyakorlati szempontok előtérben tartása, hogy azt gyakorló orvos olvasóink a mindennapi munkájukban – a diagnosztikában és a terápiában, adott esetben pedig saját kutatásaikban – felhasználhassák.

Ezen megfontolások alapján az Orvosi Hetilapban „Mindennapok gyakorlata” címmel új rovatot indítunk, melyben ismert szakemberek 2 oldalnyi terjedelemben egy-egy betegség elfogadott terápiás ajánlásait, kezelési protokolljait ismertetik. A közlemények szerkesztőségi átfutási ideje kb. 2 hét, hogy a közlemények aktualitásukat megtartsák. A közlemények a „Bevezetés”, „Etiológia”, „Patogenezis”, „Terápia” szerkezetet követik. A betegségek klinikai tüneteivel, a diagnosztikával nem foglalkozunk. Célunk egy részletes, könnyen áttekinthető, „okszerű” terápiás útmutatás nyújtása a Magyarországon forgalomban levő gyógyszerek alapján, az evidence-based medicine irányelveinek szem előtt tartásával.

Távolabbi tervünk között szerepel, hogy az Orvosi Hetilap hasábjain megjelent terápiás ajánlásokat évente-kétévente, könnyen forgatható zsebkönyv formájában megjelentessük, hogy ezzel is a gyakorló orvosok aktuális informálását nyújtsuk.

Természetesen az első közlemények felkérés formájában kerülnek az Orvosi Hetilap hasábjaira, de örömmel vesszük, ha nagyra becsült szerzőink, a rovatszerkesztési elveknek megfelelően, öntevékenyen is küldenek szerkesztőségünkbe ilyen típusú közleményeket.

Bízunk abban, hogy az új rovat elnyeri olvasóink tetszését is, és a mindennapos orvosi munkában, gyakorlatban segítség lesz számukra.

Fehér János dr.
főszerkesztő

A Lengyel Tudományos Akadémia magyar mecénása

A lengyel állam területe igen szegény gyógyvizekben, kivételt a Kárpátok vidéke képez, amely tájkon külön jelentőségű Szczawnicza gyógyfürdője. A hajdani lengyel-magyar határtól néhány kilométerre fekvő gyógyfürdő és üdülőváros magyar embernek, Szalay Józsefnek köszönheti létét és felvirágzását. Már a vidék is régóta kapcsolódik a magyar történelemhez: Szandec-földet – ahogyan magyarosan említik a régi krónikák – Szemérmes Boleslaw lengyel király 1257-ben feleségének, IV. Béla magyar király leányának, Kingának ajándékozta (1999-ben Ószandecben avatták szentté). Így a savanyúvízforrásait nevében is őrző Szczawnicza mintegy hétszáz éve – ha gyenge szállal is – kapcsolódott a magyar történelemhez.

Az északi Kárpátok vidéke bővelkedik gyógyvizekben, amelyek első leírója Inocenty Petrycy (?–1641), a krakkói egyetem orvostanára és történetírója volt, aki a szepességi ruzsbachi gyógyvizekről írott tanulmányával a lengyel balneológia egyik megalapozójává vált. Az 1635-ben kiadott „O wodach w Druzbaku y Leckowey” c. könyvében nemcsak a vidék gyógyvizeit elemzi, osztályozza és különböző betegségekre ajánlja, hanem teljes áttekintést ad a magyar gyógyvizekről is. Szakirodalmi forrása Wernher György „Hypomnematation de admirandis Hungariae aquis” című, 1549-ben Baselben, majd 1551-ben Bécsben kinyomtatott munkája volt, amelyben a magyarországi nevezetes gyógyvizek és források ismertetését adta közre. Bár Wernher nem volt orvos, mégis nagy becsben tartották Krakkóban, hiszen az ottani ősi egyetem falai között tanult. Petrycy feltehetően bejárta a művében említett gyógyforrások vidékének többségét, nemcsak Wernher adatait vette át. Különös hangsúlyt a felvidéki források kaptak, de ezek között nem szerepelt a szczawnicai, ennek hasznosítás nélkül elfolyó vize alig került említésre.

Petrycy ismertetett munkája sokáig ismeretlen volt mind a magyar, mind a lengyel orvosi szakirodalomban, aminek oka a kis példányszámban való közreadásban, valamint a „gótbetűs” lengyel nyelvben keresendő. Csak a 19. század közepén fedezték fel, nyelvileg megújították, németre is lefordították, így a balneológiatörténet egyik különös gyöngyszemévé vált. Stílusa a kiváló, főleg szellemes megjegyzései teszik gördülékennyé szakszerű leírásait.

Szczawnicza gyors fejlődését nemcsak Szalay Józsefnek, hanem a Monarchia fürdőkulturája rohamos felfutásának is köszönhetette. A helyiek és a kör-

nyékbeliek által már látogatott gyógyforrás és az egész falu 1829-ben Szalay József galíciai kormányzósági tisztviselő tulajdonába került, és innen datálódik a fürdőhely fejlődésének kezdete. Azt, hogy Szalay magyar volt, sőt „íz-ig-vérig magyar”-nak vallotta magát, számos feljegyzés és a család magyarságának több nemzedéken átívelő megtartása is bizonyítja. A Szczawniczat megvásároló Szalay József nagyszülei 1771 táján – Lengyelország első felosztása idején – kerültek ide, amikor Galíciát a Monarchiához csatolták, és a „galíciai lengyel királyságban” udvarhí hivatalkok seregére volt szükség. Az ekkor ide vetődött hivatalnokok gyermekei ellengyelekedtek, kiváló lengyel hazafiak lettek, így történet ez a Szalayak esetében is. Fiaik, unokáik már itt születtek, lengyel iskolákat végeztek, többnyire lengyel családokkal házasodtak össze. A szczawnicai fürdőt alapító Szalay József (1802–1876) apja – ugyancsak József – udvari tisztviselő lett, lengyel nőt vett feleségül, az 1802-ben született ifjabbik József Drohobyczbán – az anyai nagyszülők birtokán – látta meg a napvilágot. Miután az osztrák hatóságok a Kamarabirtokok igazgatósága néven az ószandeczi királyi birtokok felügyeletére új hivatalt hozott létre, a Szalay család a Nowy Torg és Ujszandec között fekvő Kamienicába, vagyis a Szepesség közelébe költözött át. Ennek következtében az idősebb Szalay József fiát a podolini piaristákhoz járatta iskolába, jogi tanulmányait pedig már a krakkói egyetemen végezte. Az apát császári biztosként Lembergbe helyezték át, ahol jelentős jövedelemre tett szert, így a becsvágyó család nagy birtokokat vásárolt a czorszyni járásban, így került 1829-ben tulajdonukba a már említett Szczawnicza is. A környék jövedelme újabb területek megvételére ösztönözte a családot, bár a szczawnicai forrással akkor még nem sokat tudtak kezdeni. 1833-ban meghalt az idősebb Szalay József, az ifjabb Szalay ekkor még jogi, majd építészeti tanulmányokat folytatott Lembergben, Krakkóban és Bécsben, s csak 1842-ben vette át a birtokok irányítását, ellátva a szczawnicai bírói tisztséget is. Ez utóbbira anyja beszélte rá, kezdetben nem sok kedvet mutatott a birtokok igazgatásához.

Az egykori podolini diákról hamarosan kiderült, hogy nem csupán kiválóan képzett hivatalnok, építész, parktervező, környezetalakító tehetséggel megáldott „menedzser”, aki ráadásul képzőművésznek sem akárci. Nagy fantáziát látott Szczawnicában, kivételes földrajzi helyzetében, gyógyvizében és a környék lenyűgöző szépségében. Saját maga készítette el

a falu várossá fejlesztésének építészeti, parkalakítási terveit, Szczawnica két évtizeden belül a Monarchia legismertebb fürdőinek sorába emelkedett, palackozott ásványvizei is egyre keresettebbé váltak. Szczawnica a maga korában valóban csodának számított: Szalay József nemcsak várossá fejlesztette a települést, hanem a mai értelemben vett gyógyturizmust szervezett birtokán, gondoskodott ennek reklámozásáról, hírlapi ismertetéséről, a víz gyógyászati alkalmazásáról készített szakvélemények gyors terjesztéséről. Kórházat, orvosi rendelőket emeltetett, gondoskodott híres orvosok meghívásáról és foglalkoztatásáról. Természetesen az igazi bevételt – s ez volt a gyógyterápiák gazdasági alapja – az idegenforgalom biztosította: szállodák, panziók, vendégházak sora épült fel, szabadságukat töltő hivatalnokok, írók, művészek kedvelt nyaralóhelyévé vált. Csak az érdekesség kedvéért emeljünk ki néhány nevet: Henryk Sienkiewicz, Jan Matejko, Boleslaw Proust egyaránt hosszabb időt töltöttek évente Szczawnicában. Írtak, képeket festettek a hangulatos üdülőkről, ivócsarnokokról, a szakadó esőben is bejárható fedett sétányokról. „A fáraó” világhíres írója gyakran panaszkodott arról, hogy a vendéglőkben a zenekarok reggeltől estig csak magyar csárdást játszanak. A különböző vendégházak tulajdonosainak zöme magyar lett, az alkalmazottak többségét is Magyarországról csábították el.

Szalay Józsefet nemcsak vállalkozói tehetségéért, a lengyel irodalomban sokszor megrajzolt rokonszenves alakjáért tisztelik Lengyelországban: 1872-ben Krakóban megalakult a Lengyel Tudományos Akadémia, amely a három részre szakított lengyel állam lengyelisége szempontjából akkora jelentőségű volt, mint 1825-ben hazánkban a Magyar Tudományos Akadé-

mia. A magyar tudományos testület Széchenyi István anyagi felajánlásából működött, a lengyel akadémia nem rendelkezett ilyen mecénással. Már-már a tisztességes „halál” várt a Lengyel Tudományos Akadémiára, amikor az 1876-ban elhunyt Szalay József végrendeletében vagyonának egy részét – a Szczawnicából befolyt jövedelem teljes összegét – a Lengyel Tudományos Akadémiára hagyta, ami akkor volt olyan jelentőségű, mint Széchenyi István felajánlása 1825-ben. Ez volt az az alap, amelyre a múlt század végén a lengyel tudományos élet számíthatott, épültek azok az intézményi rendszerek, amelyek Krakkó szellemi életének hírnevét öregbítették. Nem sokkal halála után a Lengyel Tudományos Akadémia megfestette Szalay díszmagyaros portréját, és az alapító tudósok társágában helyezte el az Akadémia díszcsarnokában.

A Lengyel Tudományos Akadémia székhelye 1920-tól Varsó lett, de a krakkói Tudományos Akadémia tovább működött, olyan ranggal rendelkezett, főleg külföldön, ami a varsóiakat bosszantotta. 1945 után a krakkói Lengyel Tudományos Akadémiát megszüntették, csak a varsói maradt meg, de 1990-ben – negyven évig tartó kényszerű szünet után – ismét életre hívták a krakkói Akadémiát, régi épületének előcsarnokában újra látható a nagylelkű mecénás, Szalay József híres portréja, sőt 2002. május 11-én Szczawnicában felállították emléktábláját, felújították mellszobrát is.

IRODALOM: 1. Szumowski, U.: Az orvostudomány története. Egyetemi Kiadó, Budapest, 1939. – 2. Magyary-Kossa, Gy.: A magyar orvosi emlékek. I-IV. Budapest, 1927-1944. 3. Kapronczay, K.: Lengyel-magyar orvosi kapcsolatok. Magánkiadás. Budapest, 19991.

Kapronczay Károly dr.

A városi szemét hasznosítása – 100 évvel ezelőtt

A köznapi életben fölöslegessé vált, felgyülemlett hulladék tárolása, elhordása és esetleges újrahasznosítása a városi életforma kialakulásával egyidős. Klasszikus hivatkozási példa az i.e. a 6. században a Tarquinius Superbus uralkodása alatt megépített római cloaca maxima, amely méreteivel és szakszerűségével ma is lenyűgözi nemcsak a közegészségügy iránt érdeklődőket. A középkori nagy járványok döntő része a csatornázás hiányára és a szeméttárolás nem megfelelő voltára vezethető vissza. A költő Scarron a következőképp érzékeltette a középkori Párizst:

„Sötét, torlódó házsorok,
lucskok s piszok, fekete kéreg,
sok börtön s híd és templomok,
butikok, dúsak és szegények...”

(Radnóti Miklós ford.)

Pedig a gall főváros mindig kiváltságos helyzetet élvezett. A közegészségügyet a 18. századig nem tartották fontosnak. A Versailles-i udvarról készült pazarul pompázatos képek is csak azért nem illúzióromboló, mert nem érzékeltetik a körötte terjengő penetráns szagokat. Miért lett volna akkor külön a köztisztasági helyzet a magyarországi városokban? Idézetek akkori feljegyzésekből: „Eger városában sok ocsmányság vagyon: az ganaj a lábak alá hanyattatik az uczákon s ki nem hordattatik: a tulajdon élő vízben is rútságok hordattatnak s ugyan az a sernek nevelésére, konyhákra és itala is hordattatik.” A tisztaságukról híres felvidéki cipszerek településén, Kassán sem volt más a helyzet: „A városból alig lehetett szekérral kimenni, mert az utak tele vannak sárral, pocsolyával, melytől is a sok régi sár és szemét szaporodik, az aér corumpálódik és egészségtelessé válik” (6). De még Fodor József is azt írta a 19.

század második felében a mintavárosnak számító Londonról: „a parlament ablakait nyáron be kellett zárni, mert a Thames bűze miatt a parton fekvő kormánypaloták árnyékszékéhez hasonlítottak inkább mint palotákhoz, ami a termék szagát illeti” (4). Csatornázás után a helyzet alapvetően változott meg. A szigetországi kanalizáló eljárás az „uszató” rendszerrel épült, amely a házi és gyári szennyvizet, valamint a bőséges csapadékat közös csatornahálózattal vezette a Temzébe. A rövid házi szakasz üvegrománcal bélelt kis átmérőjű égetett agyagcsőből állott, amely fokozott lejtővel csatlakozott a járdával párhuzamosan futó mellékcsatornába. Ez az utca közepén lefektetett fővezetékbe torkollott, mindvégig üvegrománcos belsővel, amely a szivárgást megakadályozta. A közös nagy, tojásdad metszetű és elsőosztályú téglából épült kloaka szintén lejtéssel vezette az összes szennyvizet, benne a szemetet a nagy várost átszelő folyóba. Londonban ez a módszer bevált, mert a bőséges csapadék hullás akadályozta a belső iszaplerakódást. Hiányzott viszont még a megfelelő derítés, és az ár-apály hatásnak kitett Temze partszegélyén apálykor az iszap bűze nyáron nehezen volt elviselhető.

A kontinensen Párizs, Berlin és Hamburg „öblítő” rendszere abban különbözött az angoltól, hogy lévén kevesebb légköri csapadék, az eliszaposodás gátlására zsilipeket iktattak közbe, majd azok időnkénti megnyitásával a lerakódás valósággal kisodródott. Britanniában a szennyvizet nem használták a várost körülvevő kertészetek öntözésére, a kontinensen viszont megtették. Mosóporok, biológiailag káros vegyszerek akkor még nem tették használhatatlanná a csatornák folyadékát. Érdekes adat, hogy 1902-ben Budapest egy főre eső vízfogyasztása kettő és félszerese a nagy német fővárosénak (7). A „fény városában” akkor már külön gyűjtötték a házi, a gyári és az utcai hulladékot, s a kijelölt szemételepeken külön is raktározták. Sem itt, sem a többi nagytelepülésen nem engedték a szemetet angol módszer szerint a csatornába. Párizs híres kloakája a „Nyomorultak” megjelenése óta idegenforgalmi látványosság. Szennyvizének egy részét kertészeti öntözésre használják, a többségét a város alatt a Szajnába bocsátják.

Nálunk sem engedték a szemetet a csatornába, összegyűjtötték, elszállították és igyekeztek azt korszerűen felhasználni. A kitűnő kémikus Nuricsán József szinte filozofikusan definiálta a szemet fogalmát: „szemétnek mondjuk mindazt, ami az adott körülmények között reánk nézve nemcsak használhatetlen, értéktelen, hanem amitől minél előbb szabadulni is óhajtunk” (7). Tőle tudjuk, hogy Európa közművesített városaiban az egésznapos szemetet az úttesten hagyják, néhol összesöprik, de csak éjjel szállítják el, aminek következtében az adott város tisztasága csak a reggeli órákban elfogadható, majd a nappali nyüzgéssel egyre szaporodik a szemet és estig ott erjed. Budapesten viszont reggeltől estig 430 „ambuláns” utcseprő kellő ellenőrzés alatt végzi a munkáját. Az összegyűjtött halmazokat azonnal ládába lapátolják, majd kocsival elszállítják. A forgalmasabb utcákat éjjel seprőgépek tisztítják, s a járda



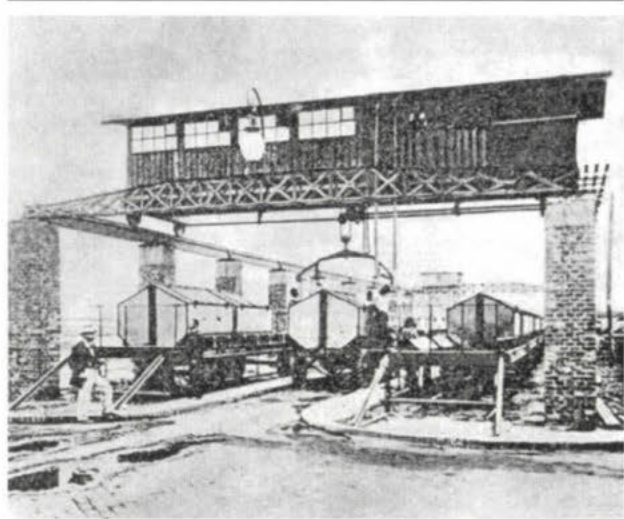
1. ábra: A Cséry szemételep

mellé kotort kupacokat reggel az ambulánsok kocsira rakják. Így elvileg Budapest lenne a legtisztább város. Csakhogy: „a rossz alapozás miatt sehol nem lehet annyi kátyút látni, mint nálunk” – állapította meg rezignáltan. A kőkockák közeit ugyanis nálunk nem szurokkal vagy cementtel töltik ki, mint külföldön, hanem kavicsos földdel. Eső után úgy is néz ki. Ráadásul a fővárosi fuvarosok, társzekerek sem tartják be azt a szabályt, hogy az oldaldeszánál magasabbra a kavicsot, szent, homokot ne rakják, mert a „fölső” rész a dőcögéskor lehullik.” Végül pedig mi túrés-tagadás, valljuk meg őszintén, hogy tisztasági érzékünk a külföldiekkel szemben kissé hátra van: az úttesteken annyi eldobott szivarcsutkát, gyújtót, papírost stb., mint nálunk, sehol nem látni” (7).

Tehát e téren nincs mit mutogatnunk a külföldieknek. Ami van, az az 1896 óta működő Cséry-telep. A Cséry-féle szakszerű hasznosítási módszer miatt jöttek hozzánk Londonból, Párizsból, Berlinből és Moszkvából. Ez a telep az Üllői út körül elterülő IV.-IX. kerület hulladékát hordja el és dolgozza fel.

A következő sorrendben: minden reggel a kinevezett házfelelős a kerítésen bent lévő szemetes ládát a pontosan érkező kocsira üríti. A lovasfogatok az utcából kihajtva szekérkaravánná sorakoznak, és a külső Üllői úton megérkeznek a szemétlerakóhoz (1. ábra), ahol mázsálás után a hatszögletű zárt szeméttartókat gépekkel sorban leemelik és helyérdekű vasútra rakják. Ez a szerelvény szállítja tovább az öt km-re lévő szentlőrinci feldolgozó üzembe (2. ábra).

Egy szellemesen megszerkesztett daru a tele tartályokat egymás után felemeli, azok alja kinyílik és a tartalom kiképzett mélyedésbe ürül. Ekkor egy másik emelő a szemetet az első rostába szállítja és közben kihullanak a legnagyobb darabok. A többi a második elevátor szalagjára kerül, ahol repedt fazéktól elnyútt bál cipőn át horpadt köcsögkalapig annyi furcsaság látható. A rosta alján összegyűlt hulladékot a harmadik elevátor a gépház másik részébe viszi, ahol forgó rosta végzi a további válogatást. A maradék a „végtelen szalagra” kerül, amelynek a két oldalán gyermekek, munkásnők és munkások válo-



2. ábra: A szentlőrinci feldolgozó üzem eleje

gatják ki a csontot, a szemet és az üvegcserepeket, vagyis az újra felhasználható anyagokat. A statisztikai adatokból kiderül, hogy még a szemét mennyisége is tükörképe az életszínvonalnak. Legtöbb kerül ki a belvárosból, legkevesebb az Erzsébetvárosból. „Szegény embernek a szemből is kevesebb jut” – hangzott a szentencia. Jellemző a hulladékok évszaki volta: télen a hamu és salak, nyáron a dinnyehéj és kukoricacsutka, őszi vadászdínyben a nyúlláb, fűj-, fogoly- és fácántoll a jellemző.

A fentiek csak érdekesek, lényeg viszont, hogy évente a Cséry-telepen kb. háromezer mázsa üvegcserep, 10 ezer mázsa koks, 15 ezer mázsa csont került ki a szemből, amelyet egy 150 lóerejű gőzgép kazánjának fűtésére használnak. A többi gép fűtését szintén „saját anyagból” végzik. A fémrostákon áthulló finomabb részből a házi szemét 60%-a, az utcainak 90%-a igen kitűnő komposztanyag. A házi hulladék a vegyi vizsgálatok szerint nitrogén-, foszfor- és káliumvegyület tartalmában háromszorosa az ugyanolyan súlyú friss istállótrágyának. Az üzem 380 embert foglalkoztat állandóan, a komposzttrágyát eladta. A szemből kikerülő rossz evőeszközöket, zárat, edényeket, cipőket a szegény guberáló iparosok válogatták ki, kijavítás és felhasználás céljából. Ez a nem éppen épület látvány később is kísértett. Az első világháború után pl. Németországban a munkanélküli munkások a szemételepeken hasonlóképp turkáltak, több korabeli dokumentumfilm tanúsága szerint. Guberálókat ma is látni, semmivel sem higiénikusabb körülmények közepette.

A nagyon kevés „szemét szemétje” a telep egyik félreeső helyére került. A Cséry-féle eljárás akkor Rigler Gusztáv professzor tankönyve szerint másutt is elfogadott lett (8).

Könnyű persze utólag bírálni, ahogy azt Bakács Tibor tette az 1968. évi tankönyv általa írt fejezetében a következőképpen: „A két világháború között ezt a kérdést Budapest tőkés városvezetése egyszer-

rűn, de közegészség-ellenesen és antiszociálisan oldotta meg. A legprimitívebb, a legegészségtelenebb körülmények között alkalmazta a feltöltéses módszert. Szemételepet – ún. Cséry-telepet – létesített a város délkeleti, munkáslakta övezetének határában” (2). Az idézetből kiderül, hogy a szerző sem a létesítés idejét, sem a módszert nem ismerte. „Munkásmozgalmi” szövegezésén az sem változtat, hogy a környéken bizonyára sok lehetett a patkány és a légy, de pl. a teljes patkány- és csótányirtást mindmáig nem sikerült maradéktalanul megoldani. Ahogy London, Párizs sőt Moszkva látogatói bizonyították, jobb eljárási módszer másutt sem létezett. Sőt!

Az erre a célra készített medencékben a trágyává érlelt komposztanyagot elsősorban a környék intenzív állattartással nem rendelkező kertészei vásárolták fel, de a külterjes mezőgazdaságokban is kedvelt lett. A Cséry-eljárást az *Egészség* című lapban a kitűnő bakteriológus Aujeszy Aladár méltatta (1). Érdekes, hogy a bakteriológiai-parazitológiai ellenőrzést nem tette szóvá, de megjegyezte: „csak arra is volna gondjuk, hogy jobban megöntözzék az utcákat, mielőtt söpörnek. Az az ambuláns utcaseprő néha egész porfelhőket ver seprőjével, mert a sóprés előtt való öntözés sokszor olyan tessék-lássék munka. Mindenesetre jól tennék, ha e tekintetben szigorúbb ellenőrzésről gondoskodnának” (1).

Persze a Fodor József által is követendő példaként leírt londoni helyzet szintén hosszú bürokratikus küzdelem eredménye, mert a magisztrátus eredetileg nem arra szánta az adóbeli fontokat. Előre nem sejtették, hosszú távon mennyire meg fog térülni. Kiváló szerzőnk *Közegészségügy Angolországban* című műve mind elméleti, mind gyakorlati szempontból talán legjelentősebb mérföldkő a hazai higiéné történetében.

Nuricsán József a Természettudományi Társulat egyik estéjén népszerűsítő vetítőképes előadást tartott a városi szemét értékesítéséről.

Az 1968 utáni tankönyvek már nem emlegetik „kapitalista machinációként” a Cséry-telepet (2). Hogy mit jelent manapság is ez a gond, arról nemcsak a szakirodalomból (5) és a képernyőről, de a saját útszéli tapasztalataink alapján naponta meggyőződhetünk. Ezért nem érdektelen emlékezni rá, miként birkóztak elődeink ezzel a már akkor sem könnyű közegészségügyi feladattal. Száz esztendeje, szép fővárosunk határában.

IRODALOM: 1. Aujeszy A.: A városi szemét értékesítéséről. *Egészség*, 1902, 16, 75. – 2. Bakács T., Jeney E., Tarján R. és msa.: Higiéné. Medicina, Budapest, 1968, 256. old. – 3. Fodor F., Vedres I.: A közegészségügy és járványtan alapjai. Medicina, Budapest, 1972. – 4. Fodor J.: *Közegészségügy Angolországban*. MOKT, Atheneum, Budapest, 1871, 261. old. – 5. Kertai P.: *Közegészségügy*. Medicina, Budapest, 1986, 504-505. – 6. Magyary-Kossa Gy.: Magyar orvosi emlékek. III., MOKT, Budapest, 1931, 442. old. – 7. Nuricsán J.: A városi szemét értékesítése. Pótfüzet a Term. Tud. Közlönyhöz, 1902, 4, 147-159. – 8. Rigler G.: *Közegészségügy és fertőző betegségek*. Saját kiad., Kolozsvár, 1910, 490. old.

Szállási Árpád dr.

Mikrobiológia és fertőző betegségek

Bakteriális meningitisben szenvedő felnőttek dexamethasone-kezelése. Gans, J. és mtsai (Academic Medical Center, University of Amsterdam, Department of Neurology H2, P. O. Box 22660, 1100 DD Amsterdam, Hollandia); *N. Engl. J. Med.*, 2002, 347, 1549-1556.

A jelenleg is nagy mortalitású bakteriális meningitis adjuváns kortikoszteroid-kezelése állatkísérletekben bizonyítottan csökkent a mortalitást, és gyermekekben alkalmazva is jótékony hatásúnak találták. A hatást leginkább az antibiotikumadást követő, subarachnoideális térben bekövetkező baktérium-szétesés nyomán fellépő fokozott gyulladási reakció mérséklésén keresztül fejti ki.

A szerzők 1993. június és 2001. december között prospektív, randomizált, kettős vak, multicentrikus vizsgálatban tanulmányozták a bakteriális meningitisben szenvedő felnőttek adjuváns terápiájaként négy napig 4×10 mg/nap dózisban alkalmazott dexamethasone hatását. A szert a vizsgálat elején az antibiotikumadás előtt 15–20 perccel alkalmazták, később elfogadták az első antibiotikumadaggal való együttes kezdést is. Betegeik többsége (77%) a helyi (holland) irányelveknek megfelelően nagy dózisu amoxicillint kapott, a többiek 3. generációs cefalosporin monoterápiában vagy penicillinszármazékkal kombinálva. 157 beteg kapott dexamethasone-t és 144-en kerültek a placeboval kezelt csoportba. A betegek 78%-ának liquorából sikerül kórokozót kimutatni. A tenyésztés eredménye a dexamethasone és a placebo csoportban *Streptococcus pneumoniae* 37, ill. 35%, *Neisseria meningitidis* 32, ill. 33%, negatív 23, ill. 21% volt. A maradék egyéb baktérium. A dexamethasone alkalmazása szignifikánsan csökkentette a kedvezőtlen kimenetel valószínűségét ($p = 0,03$) és a mortalitást ($p = 0,04$). Különösen jó volt a dexamethasone hatása a *S. pneumoniae* meningitisben szenvedőkben, akinél a kedvezőtlen kime-

netel valószínűség 26% volt, a placebo csoport 52%-ával szemben. Mellékhatások tekintetében nem észleltek szignifikáns különbséget a dexamethasone és placebo csoport között.

Almási István dr.

Varicellajárvány egy napközbeni vakcinálás ellenére. Galil, K. és mtsai (65 Hayden Ave., Lexington, MA 02421, USA); *N. Engl. J. Med.*, 2002, 347, 1909-1915.

A varicella elleni vakcina 1995-ben történt USA-beli bevezetése óta több közlemény foglalkozott a vakcina hatékonyságával. Az adatok 71–100%-os védeltséget mutattak ki összességében a fertőzéssel szemben, és 95–100%-osat a súlyosabb kimenetel vonatkozásában. Ezek az adatok megegyeznek a törzskönyvezés előtti klinikai vizsgálatok eredményeivel, akár a jelenleg használatos, akár valamely más formulát alkalmaztak a VZV Oka attenuált törzsével, mint vakcinával. A vakcina bevezetése óta 80%-kal csökkent a varicellával kapcsolatos hospitalizációk száma.

Ismertek azonban bizonyos módosult kórfarmák; definíciószerűen: ha a varicella tünetei a vakcinálást követő 14 napon belül jelentkeznek, akkor ez egy, a vakcinálást megelőzően akvirált vad vírus következményének tekinthető. Ha 14 és 42 nap között, akkor csak molekuláris tipizálással dönthető el, hogy a háttérben az Oka törzs, vagy a vad típus áll-e. 42 nap után nagy valószínűséggel a vad típus felelős a klinikai tünetekért. Egyéb-ként a vakcináltnál fellépő varicella kevesebb laesióval, komplikációval és általános tünetekkel jár.

A szerzők leírják egy varicellajárványt, mely egy New Hampshire-i napközi egy épületben (A) zajlott le 2000. december 1. és 2001. január 11-e között olyan gyermekeken, akiknek 66%-a vakcinált volt. Az összesen 25 megbetegedettből 17 vakcinált volt. Kétségtelen, hogy a vakcináltak enyhébb megbetegedésen estek át, kevesebb laesióval s azok gyorsabb pörkösődésével s többnyire láztalanul. Bár kisszámú esetről van szó, statisztikailag a vakcina hatékonysága csak 44%-

osnak bizonyult és 86%-osnak a súlyosabb kórforma kialakulása ellen. Megállapítható volt az, hogy ha a vakcinálás három vagy több évvel korábban történik a fertőzési rizikó a kétszeresére nőtt.

A vizsgálatok nem találtak arra vonatkozó adatokat, hogy a korábbi években adott vakcinák hűtve tárolásában hiba történt volna. Megállapításra került, hogy a járvány kiindulópontja egy két éve vakcinált négyéves gyermek volt, aki társai több mint felét fertőzte meg.

[*Ref.: A szerzők nem vonták be elemzésükbe egy másik (B) épületben előforduló varicellaeseteket. A kevés esetről feltételezték, hogy külső forrásból származnak. Mindez ugyancsak arra utal, hogy az elemzett járványban megbetegedettek masszív fertőzést szenvedtek.*

Mindez egyértelműen felveti a revakcinálás esetleges szükségességét. Mint maguk is leírják, a vakcina klinikai kísérleti stádiumában revakcinálták azokat, akiknél gyenge immunválaszt észleltek.

E fontos tapasztalatok mellett hangsúlyozni kell a varicellavakcina hasznosságát. Bevezetése előtt az USA-ban évi 11 000 hospitalizációs és 100 halálos eset volt a varicella rovársán.]

Kétyi Iván dr.

Neurológia

Az idősek enyhe kognitív károsodása. Burns, A. és Zaudig, M. ([Prof. Alistair Burns] School of Psychiatry and Behavioural Sciences, PBS18, 2nd Floor, Education and Research Centre, Wythenshawe Hospital, Manchester M23 9LT, Anglia. e-mail: a_burns@man.ac.uk); *Lancet*, 2002, 360, 1963-1965.

Miután az Alzheimer-kór iránti figyelem és érdeklődés nő, egyre többen fordulnak segítségért memóriazavarok miatt. A memóriapanasz lehet pszichiátriai, pszichológiai és fizikális folyamat másodlagos velejárója és szinte általános korai tünete a dementiának. Az enyhe kognitív károsodás (mild cognitive impairment, MCI) az olyan betegek leírására szol-

gál, akik memóriazavara nem elégíti ki a dementia definíciójához szükséges mértéket. MRI-vizsgálattal a hipocampus térfogatának mérése és az N-acetil-aszpartát/kreatin spektroszkópia bizonyult a legérzékenyebb módszernek az MCI és az Alzheimer-kór elkülönítésére. Ugyanakkor ismert, hogy nem demens idős betegek egyharmada Alzheimer-kórra jellemző neuropatológiai elváltozásokat hordoz.

Világszerte 25 millió demens beteg lehet. Az MCI felismerése lehetőséget adhat a dementia megelőzésére. Az MCI átmenetet képez a normális öregedés és a dementia között, olyan klinikai entitás, melyben a betegnek memóriapanaszai vannak, ennek objektív bizonyítékai mellett azonban dementia nem diagnosztizálható.

A diagnózis felállításához kizáródnak más, memóriazavarral járó betegségek (depresszió, anxiétás, tanulási zavarok, delírium, kábítószer- és alkoholabusus, testi betegségek). Az alábbi leíró fogalmaik azokat a klinikai formákat jellemzik, melyekben a memóriazavarnak más oka nem ismert. A jóindulatú időskori feledékenység (benign senescent forgetfulness) volt az első fogalom, mely különbséget tett a jóindulatú, gyakran depresszióval társult feledékenység és a dementia előfutára között. Az állapot jellemzője volt a memóriazavar megélése, a régmúlt emlékek (a közelmúlt eseményei helyett) és jelentéktelen események felidézésének zavara. Az életkorral járó memóriazavar (age-associated memory impairment) meghatározta a memóriazavar mértékét (a fiatal felnőttkori értékekhez képest legalább egy standard deviációnyi csökkenés). Súlyosabb a késő életkori feledékenység (late-life forgetfulness), ahol a csökkenés mértéke egy és két standard deviációnyi között az életkori csoport átlagához képest. Az öregedéssel társult kognitív hanyatlás fogalmában már más funkciók zavarai (döntéshozás, exekutív funkciók) is megjelentek.

Az MCI koncepciója az előzőek számos tulajdonságát foglalja magában. Kritériumai: memóriapanaszok, az életkorhoz és neveltetéshez képest károsodott memória, megőrzött egyéb kognitív funkciók, a mindennapi aktivitás megkíméltsége, a dementia hiánya. Az MCI prevalenciája 17–34% közötti. A dementia kifejlődését elősegíti a magas systolés vérnyomás, a magas koleszterinszint, a memória- és exekutív funkciók tesztjeiben kimutatható eltérések, az MRI-vizsgálaton látható fehérállományi laesiók és az apolipoprotein E ε4 allél hordozása.

Az MCI-ből kifejlődő dementia gyakorisága éves szinten a különböző vizsgálatok szerint 4–25% közötti. Az MCI vizsgálatára használatos a CAM-Cog- és a SISCO-teszt, míg a mini mental teszt (MMSE) kevésbé érzékeny, mint a szópárpróba. Az MCI-ban elhaltak neuropatológiai vizsgálata során a neurofibrillaris kötegek és amyloid plakkok száma elégséges lehet az Alzheimer-kór neuropatológiai diagnózisához, így ismertté vált a preklinikai Alzheimer-kór fogalma, amikor a szövettani elváltozások már jelen vannak, de dementia még nem mutatható ki. Erre utal az MRI-vizsgálattal megfigyelhető hippocampalis trophia, illetve a funkcionális képkalkotó vizsgálatok eltérései. Az apolipoprotein E ε4 alléljének hordozása is biológiai marker lehet. Az MCI-ben szenvedő betegekben gyakrabban fejlődik ki Alzheimer-kór.

Az MCI kezelésében az Alzheimer-kór kezelésében ismert szerek használatosak, azonban a szövettani elváltozások kifejlődését gátló terápiás próbálkozások ígéretesebbek lehetnek MCI-ban, mint Alzheimer-kórban.

Az Alzheimer-kór kifejlődése egy folyamat lehet, ahol a preklinikai szakaszban szövettani elváltozások már kimutathatók, azonban tünetek, illetve panaszok nem. Később szubjektív memóriapanaszok mellett objektív eltérések még nem mutathatók ki, majd megjelenik a mérhető kognitív károsodás (az MCI szakasza), végül a dementia korai szakasza. Ez a folyamat túlságosan leegyszerűsített, valamint nem ismert az egymás utáni szakaszokba való átmenet módja sem.

Az MCI definíciója változik, azonban a fogalom fontos klinikai állapotot takar, jelentősége egyre nő.

Kovács Tibor dr.

Robotsebészet

A sebészeti robotika „művészetének” jelenlegi állása. Cleary, K. és Nguyen, C. (ISIS Center, Georgetown University, 2115 Wisconsin Avenue, Suite 603, Washington, DC, 20007, USA, e-mail: cleary@georgetown.edu); *Comp. Aided Surg.*, 2001, 6, 312-328.

Az orvosi robotikának igen nagy az esélye arra, hogy jelentősen megjavítsa a sebészeti beavatkozások pontosságát és lehetőségeit. Mindenesetre a sebészeti robotok alkalmazásának jelenleg még a kezdeteinél tartunk, és számos kérdés nyitott a hatá-

sosságot, a biztonságosságot és a költségeket illetően. Habár vannak már olyan cégek, amelyek kereskedelmi céllal készítenek sebészeti robotokat, az összes, klinikai alkalmazásra kerülő robotok száma még igen csekély, és a piac csak lassan növekszik. Szemben az ipari robotokkal, amelyek száma az 1970–1980 közötti időszakban ugrásszerűen megnőtt, a sebészi célú robotok esetén nem figyelhető meg ilyen tendencia. Ennek ellenére megjósolható, hogy az orvosi robotika nagyarányú lehetőségek és fejlesztések előtt áll. Az Amerikai Robotika Intézet definíciója szerint egy robot „újraprogramozható, többfunkciós manipulátor, amelyet azért készítenek, hogy anyagokat, alkatrészeket és más speciális eszközöket mozgassanak számos programozott mozgás révén, változatos készségek megvalósítására.” Ez a definíció tehát nem terjed ki a „Csillagok háborúja” című filmből ismert robotokra. A robotok merev részekből állnak, amelyeket ízületek kapcsolnak össze. Ezek egyik végéhez csatlakozik a robotkéz, amelyet végeffektornak is neveznek. A robotokat komputeres rendszer vezérli, amely irányítja a robot kezét is, hogy az a munkaterületen belül egy kívánt pontot és irányultságot elérjen. A referált cikkben szereplő sebészeti robotok nem helyettesítik (!!!) az orvost, hanem annak sebészi képességeit fokozzák. Vannak ezenkívül más kategóriái is az orvosi robotoknak (pl. rehabilitációs robotok, vagy miniatűr robotok).

Az orvosi robotika egy viszonylag új szakterület. Az első sebészeti robot egy egyszerű rendszer volt, amellyel 1985-ben agyi biopsziát végeztek. Egy 52 éves nőbetegét a CT-asztalra helyezték, a CT-képek alapján azonosították a célpontot az agyban, majd a robot segítségével a kívánt helyre vezettek egy tubust, amelynek belsejében egy biopsziás tű helyezkedett el. Ez a robot egyébként nem orvosi célra kifejlesztett, hanem ipari robot volt (PUMA 560). Ezt követően Európában, Ázsiában és az Amerikai Egyesült Államokban kutatócsoportok kezdtek vizsgálni a robotika orvosi alkalmazásának lehetőségeit (Londonban prostatasebészet, Grenoble-ban idegsebészet, Tokióban CT-vezérelt tübehelyezés céljára). Jelenleg néhány kereskedelmi cég és kutatólaboratórium ténykedik az orvosi robotika területén. A sebészeti robotok alábbi felsorolása nem technológiai, hanem a klinikai alkalmazásokon alapul.

Az idegsebészeti robotok javítják a sztereotaktikus műtétek pontosságát és egyúttal csökkentik a kollaterális

agyszöveti károsítást. Ezek közé tartozik a Minerva (Svájc), a NeuroMate (Egyesült Államok) és egy MRI-kompatibilis robot (Japán). A Minerva egyike volt a legkorábbi orvosi robotoknak, amelyet sztereotaktikus agybiopsziára fejlesztettek ki. Működését a sebész CT-képek alapján tudja követni, azaz a beavatkozás minden pillanata a sebész felügyelete és ellenőrzése alatt állt. A robot 5 szabadságfokú (degree of freedom, DOF). A műtét során a Brown–Roberts–Wells-féle sztereotaktikus keretet alkalmazták. Ezt a robotot mindössze két alkalommal használták 1993-ban. A NeuroMate ma már egy kereskedelmi termék is, amelyet az amerikai Integrated Surgical System cég készít és forgalmaz. Ezt a rendszert 1989 óta több mint 1600 beavatkozás során használták tumorbiopsziára, epilepsziás betegek sztereoenkefalográfiás vizsgálatára és a bazális ganglionok sztereotaktikus és funkcionális idegsebészetére.

A tipikus klinikai folyamat első lépése az adatok szerzése, amit az ellenőrző komputerhez való adattovábbítás követ, majd ez után történik maga a sebészeti beavatkozás. Ezek kivitelezése során a robotnak ismernie kell azt, hogy a beteg anatómiai képleteihez viszonyítva hol helyezkedik el. Ezt a célt a beteg feje körül elhelyezkedő kalibrációs ketrec helyzetének röntgenképes elemzése segítségével érik el. A robot ezek alapján mozgatja a sebészeti eszközöket (fúrót, mintavevőt vagy elektródát). Az említett idegsebészeti robotok CT-képeket használnak vezérlésük során. Az agyban azonban számos olyan struktúra van, amely jobban látható MRI segítségével. A már leírt robotok azonban sok mágnesezhető részből állnak, amelyek MRI készítése közben „megzavarodnak”. Ezért Tokióban kifejlesztettek egy MRI-kompatibilis tűbevezető manipulátort sztereotaktikus idegsebészet céljára. A manipulátor kerete poliuretán tereftaláttól készült, az aktuátor céljára pedig ultrahanggal működő motort használtak. A további alkatrészek is nem mágneseződő anyagokból készültek (réz, alumínium és kerámia). Az ellenőrző komputert és a meghajtó motort a mágneses térrel kívül helyezték el, és kábelekkal kötötték össze a robottal. MRI-kompatibilis robot az Egyesült Államokban is készült (Brigham and Women's Hospital, Boston) a magyar származású Jolesz Ferenc munkacsoportjánál. Németországban is kifejlesztettek hasonló robotot, elsősorban mellrák gyanúja esetén végzendő biopszia elvégzésének céljára.

Az ortopéd sebészet különösen alkalmas robotok bevetésére, mivel a csontok rigid természetűek és nem deformálódnak, ha fúrják vagy vágják őket, és ezért egy műtét megtervezése sokkal könnyebb, mint a deformálódó agyi vagy hasúri szervek esetén. A teljes csípőízület beültetésének céljára már 1992-ben használták a Robodoc rendszert (gyártója a már említett Integrated Surgical Systems). Ennek segítségével a németországi Frankfurtban több mint ezer csípőízületi beültetést végeztek. A műtét előkészítése azzal kezdődik, hogy a csípőízületbe három szögcset ültetnek, amelyek segítségével a későbbiek során mindig meghatározható a robotnak az anatómiai képletekhez viszonyított helye. Ez után készült egy CT-felvétel, amelynek adatai a tervező munkaállomásra (Orthodoc) kerülnek. Ennek alapján a sebész ki tudja választani egy adatbázisból a legmegfelelőbb implantátumot a lehetséges implantátumok közül. A sebész a tervező munkaállomáson virtuálisan megváltoztathatja az implantátum helyzetét, különféle helyzeteket ellenőrizhet, sőt a funkcionális eredményt is megjelenítheti. A műtétben feltárják a csípőízületet, majd a robotrendszer segítségével kialakítják a femoralis üreget. A robot egyébként bármely pillanatban leállítható, és a műtét manuálisan folytatható. A robot 25–30 perc alatt végzi el a munkáját, majd a sebész a műtét fennmaradó részét kézzel végzi el.

A cikk szerzőinek munkacsoportja a minimálisan invazív gerincsebészet céljára alkalmas robot használatával foglalkozik. Az alsó háti fájdalom kezelésére (injekciós idegblokkád létrehozatalához) a másutt (eredetileg urológiai célra kifejlesztett) PAKY/RCM robotot kívánják majd használni, amely egy 7 szabadságfokú (DOF) robot. Eddig cadaveres kísérleteket végeztek. Tokióban ugyanezt a robotot CT-vezérlés mellett próbálták ki fantomon végzett kísérletekben, amelyek során a tű vezetésében igen nagy (1,04 mm-es) pontosságot értek el. Egy másik cég (Marconi Medical Systems) olyan robotot fejlesztett ki, amely CT alapján vezérelt, automatikusan mozog a bőrön lévő behatolási ponthoz, majd nagy pontossággal vezet be a tűt. Az Acrobat nevű robotot a teljes térdízület cseréjére fejlesztették ki, és eddig (2001) egy műtét során használták.

Az első sebészeti robotok közé tartozik a Londonban kifejlesztett Probot, amellyel a prostata transurethralis resectiója végezhető. Az első ilyen műtétet 1991 áprilisában végezték. Klinikai alkalmazása a következő

négy szakaszból áll: mérés, képalakítás, a kívánt üreg megszerkesztése és a vágás. A sebész a rezektoszkópon belül bevezetett videokamera segítségével szemlélheti meg az anatómiai viszonyokat. Ebbe egy ultrahangszonda kerül, amely 5 mm-es intervallumokban szkenneli a prostatát, mely adatok alapján azután elkészül annak 3D-s képe. Egy fényceruza segítségével a sebész ezen a képen körvonalazza a kialakítandó üreg képét. A végső lépés azután az aktuális műtét, amelyet a sebész videomonitoron követ. A németországi Karlsruheban maxillofacialis sebészetre alkalmas rendszert fejlesztettek ki a heidelbergi klinika együttműködésével. Ezt az RX 90 nevű robotot állatkísérletben próbálták ki. Először 12 titáncsavart ültettek egy disznó fejébe, melyek a későbbiekben segítették a robot alkalmazkodását az anatómiai viszonyokhoz. Ez után 1,5 mm-es sorozatban CT-szkennelés történt, amely alapján 3D-s felszíni modell készült sebészeti tervezés céljára. Ennek során egy haptikus interfész segítségével megrajzolták a koponya felszínének képén a vágási vonalakat. Miután a tervezés befejeződött, a robotot a megfelelő helyzetbe hozták a disznó fejéhez képest (regisztráció), majd a sebész manuálisan vezette a robotot a terveknek megfelelően. Ezt a robotot azután használták arra is, hogy juh fejében autonóm módon üreget fúrjon titániumimplantátum számára.

Angliában (John Hopkins Medical Institutions) mérnökök és egészségügyi személyzet szoros együttműködésével alakítottak ki egy olyan munkacsoportot, amely kizárólag urológiai célú robotokat fejleszt, minimálisan invazív veseműtétek céljára. Egyik robotjuk a PAKY (percutaneous access of the kidney), a másik a RCM (remote center of motion). A maxillofacialis sebészet elsősorban az álkapocs és környékének műtétjeit jelenti. Keretében sok alkalommal szükséges a koponya csontjainak fúrása, vágása és repozíciója. A pontosság rendkívül fontos, mivel a koponya és az arc esztétikai megjelenése igen lényeges a beteg számára. A maxillofacialis sebészetben a robotok a következő célokra használhatók: nem flexibilis katéter implantációja, elektromos fúrók, menetfúrók és csavarhúzó kezelés, valamint elektromos fűrészek és retraktorok működtetése.

Berlinben (Charite Hospital, Humboldt University) egy kísérleti műtöt alakítottak ki, ahol maxillofacialis sebészetre alkalmas interaktív robotrendszert is használnak. Ebben a műtétben helyezkedik el az egyedülálló,

SurgiScope nevű robot. Míg a korábban leírt robotrendszerek kinematikus szerkezete sorozatos, addig a SurgiScope-é párhuzamos és 6 szabadságfokú (DOF). A rendszert a mennyezetre erősítik, és így nagyobb munkateret van, mint ha a padlón állna. Ezt a robotot eddig (2001) állatkísérletek során használták sugárforrás behelyezésére. A radiosebészet során dagantokhoz juttatnak sugárzást, míg a környező szöveteket igyekeznek megkímélni. Az agyi radiosebészet kivitelezésekor a koponyához fixen rögzített szterotaxiás keretet rögzítenek.

Egy újabb módszert jelent a kép által vezérelt (image guided) radiosebészet. Ez utóbbi rendszer egy könnyű lineáris gyorsítóból, a Kuka nevű robotból, kettős ortogonális röntgenkészülékből és egy fekhelyből áll.

A kezelés során röntgenfelvétellel határozzák meg a laesio helyét, majd ezeket a koordinátákat a robothoz küldik, amely ennek megfelelően irányítja a gyorsító sugarát. A robotkar úgy mozgatja a sugárnyalábot, hogy a tumor a maximális, míg a környező szövetek a minimális sugárdózist kapják. Sok olyan sebészeti beavatkozás van, amelyek során a rendkívüli pontosság alapvető követelmény. Ezek közé tartoznak a szem, a fül, az agy, az idegek és az erek műtétei. A Steady-Hand nevű robot elsősorban szemészeti műtétekhez készült, de számos más műtéti szakmában is használható.

Az eddig felsorolt robotokkal szemben a Steady-Hand robot úgy készült, hogy kooperáljon a sebésszel. A műtét során az orvos a robot által tartott eszköz mozgását irányítja. A robot ellenőrző rendszere érzékeli az orvos által kifejtett erőt és a környezeti ellenállást, és ezeknek megfelelően reagál. A robot ezáltal lágy, tremormentes, pontos pozicionálást, továbbá a kifejtett erő csökkentését (force scaling) tesz lehetővé.

Az Egyesült Államokban két cég is kidolgozott olyan „master-slave” robotokat minimálisan invazív sebészet céljára, amelyek segítségével visszanyerhető a laparoszkópos eszközök használatakor elvesztett kézügyesség. Ezek azon a paradigmaváltáson alapulnak, hogy a sebész immáron nem közvetlenül manipulál a sebészeti eszközökkel, hanem egy távoli munkaállomásról irányítja azokat. Ezek a rendszerek ugyan lehetővé tesznek távolból végzett műtéteket [Ref.: ilyen műtétekre időközben sor került az amerikai és az európai kontinens között], de ma még úgy használják őket, hogy a „master-slave” eszközök ugyanabban a műtétben helyezkednek el. Ezeket elsősorban a szívsebészetben használják.

Mindkét rendszert az Egyesült Államokban fejlesztették ki erre szakosodott cégek. Ezek egyike az Intuitive Surgical System nevű cég da Vinci nevű robotja. Műtét közben a sebész egy munkaállomáson ül, és a műtéti terület 3D-s képét nézi. Kezével irányítja azokat a fogantyúkat, melyek mozgatása áttevéődik a távoli endoszkópos manipulátorokra és végeffektorokra. A manipulátorok 3 szabadságfokúak (DOF), amihez hozzáadódik a manipulátor miniatűr csuklójának további 3 szabadságfoka (DOF).

A robot használata során fokozott pontosságra van lehetőség, mivel a sebész kezének nagy elmozdulásai lesznek, azaz mérsékelve tevéődnek át a végeffektorra (motion scaling). Egy tremorszűrő pedig kiszűri a sebész kezének akaratlan remegését. 1999 októberéig a da Vinci robottal közel 500 műtétet hajtottak végre (CABG, Nissen fundoplicatio, cholecystectomy és lumbalis sympathectomia). Ehhez hasonló a Computer Motion cég Zeus nevű robotja, amelynek azonban mindössze 4 szabadságfoka (DOF) van. Alkalmasságát 25 CABG (coronary artery bypass grafting) műtét során bizonyították. Svájcban olyan robot prototípusát készítették el, amellyel pericardialis átlyukasztás végezhető. Ez a SCARA nevű robot 6 szabadságfokú és a sebésszel kooperálva működik.

A leírtak ellenére a sebészeti robotika még a kezdeteknél tart, és évente még kevés robotot adnak el. Ennek oka részben az, hogy az orvosi környezet nagyon komplex és egy új technológia bevezetése igen bonyolult folyamat. Ehhez társul, hogy a sebészeti robotok kifejlesztéséhez és működtetéséhez szükséges az orvosok és a klinikusok közötti együttműködés. A technológiai kihívás vonatkozik úgy a rendszerek összetevőinek, mint egészének fejlesztésére. A rendszerek összetevőit illetően a következő területeken van szükség kutatásra: rendszerfelépítés, szoftvertervezés és -készítés, mechanika fejlesztés, képalkotó rendszerekkel való kompatibilitás, interfész és biztonságosság. Ma még az Amerikai Egyesült Államokban is nehéz állami támogatást nyerni sebészeti robotika céljára, mivel az állam inkább az alaputatókat támogatja. A cégek sem könnyebben érdeklődnek, mivel befektetésük megtérülése igen bizonytalan. Az orvosi robotika törvényi szabályozása időközben megoldódott, így például a da Vinci rendszer használatát engedélyezte a FDA az Egyesült Államokban. Lehetséges, hogy a robotok használatát az orvostársadalom számára csak akkor lesz nyilvánvaló,

ha már olyan integrált rendszereket is kifejlesztettek, melyek képalkotó rendszerek segítségével közvetlenül összekapcsolják a robotot a beteggel. Biztosak lehetünk azonban abban, hogy a sebészeti robotokkal olyan műtétek is elvégezhetőek lesznek majd, amelyeket ma még elképzelni sem tudunk.

[Ref.: A sebészeti robotikával ma azért is érdemes bármelyik orvosnak foglalkozni, mivel az a szakma még viszonylag új, alig 15 éves múlttra tekint vissza, teljes idelma egyetlen ember által áttekinthető és beláthatatlan perspektíva előtt áll. Magyarországon a Műszaki Egyetemen és a SZTAKI-ban foglalkoznak robotikával. Létezik egy jó magyar nyelvű robotikai könyv is, amely ugyan az ipari robotokkal foglalkozik és sok benne az orvosok számára érthetetlen matematika, de a jó áttekinthető orvosi orvosnak magasabb rendű matematikai ismeretek nélkül is hasznos kiindulópontot jelenthet a robotikai alafogalmakat illetően. Érdemes még megemlíteni, hogy a da Vinci robot ára jelenleg 1 millió USD, éves fenntartása további 100 000 USD. A sebészeti robotika két legfőbb irányzata a már leírt, makroméretűben ténykedő robotok és a test belsőjében autonóm módon navigáló, akár sejteket is operálni tudó, ma még nem létező nanorobotok. Ez utóbbiak vonatkozásában az alaputatások máris izgalmas eredményeket értek el.]

Dervaderics János dr.

Scientometria

Impakt faktorral rendelkező folyóiratok és orvostudományi irodalmi adatbankok publikációinak nyelve. Winkmann, G. és mtsai (Deutsches Institut für medizinische Dokumentation und Information, DIMDI, Köln, Németország): *DMW*, 2002, 127, 131-137.

A tudományos folyóiratok impakt faktora idézettségük gyakoriságának mértéke. Ezt az évenként változó mérőszámot világszerte használják tudományos értékeléseknél.

A folyóiratok IF értékeit az Institute for Scientific Information (ISI) évenként számolja ki, és évenként megjelenő Journal Citation Reports (JCR) kiadványaiban teszi közzé. A folyóirat IF-értékek kiszámításához használt adatok az ISI adatbankjaiban (Science Citation Index/Current Contents, SCISEARCH) tárolt adatokon alapulnak.

A JCR-t sokan bírálták „nyelvi egyoldalúság” miatt. Azt rótták fel hi-

bájául, hogy az IF-értékeket torzítja az angol nyelvű források túlsúlya a más nyelvű forrásokhoz képest. A jelen cikk szerzői bírálatok alapján az angol nyelvi dominancia kimutatása érdekében vizsgálják a JCR-ban regisztrált folyóiratok publikáló országait és publikációs nyelvét, továbbá az SCI publikációk nyelvét, összehasonlítva azt hasonló ismert orvostudományi irodalmi adatbankok megfelelő adataival. Az orvostudomány szempontjából releváns két kiadvány közül a JCR Sci Ed. (továbbiakban JCR) elemzésére terjed ki a vizsgálat.

Miután nem találtak számszerű adatokat a JCR és az alapjául szolgáló SCI adatbankok publikációinak nyelvéről, a szerzők a következő kérdésekre keresték a választ:

1. Hogyan jelennek meg a JCR folyóiratainak publikáló országai és publikációs nyelvei egyfelől összességükben, másfelől az orvostudomány területén?

2. Hasonló-e az SCI publikálási nyelveinek megoszlása a többi hasonló orvosi irodalmi adatbankéhoz?

A JCR elemzése. A szerzők az 1997. és 1998. évi JCR-t vizsgálták publikáló országok és publikációs nyelvek tekintetében. A JCR a kiadók székhelyét (telephelyét) tekinti publikálási országnak, publikálási nyelven pedig a folyóiratok teljes évfolyamának nyelvét érti. Kétféle nyelvi kategóriát különböztet meg. „angol” (English, E) és „több nyelv” (Multi-Language, ML).

Az IF-nívó és az „angol” (nyelvi) részarány közötti esetleges összefüggés vizsgálata céljából elemezték a szerzők az E-nek vagy ML-nek besorolt periodikák részarányát az IF függvényében.

A JCR-ben szereplő osztályozások birtokában kiválogatták a JCR periodikumok közül az „orvostudomány és határterületei”-hez besorolt folyóiratcsoportot (M), ez a válogatás eléggé jól fedte a MEDLINE és az EMBASE adatbankok területét, így a szak-specifikus vizsgálatra is lehetőség adott.

A bibliográfiai adatbankok (SCISEARCH, MEDLINE, EMBASE) elemzése. Az SCI (adatbank-változata a SCISEARCH) átfogja az orvostudomány, a természettudományok és rokon tudományok területét. Az orvostudományra és határterületeire szakosodott MEDLINE az SCI terjedelmének 45%-át, az EMBASE pedig 44%-át éri el. A nevezett három adatbankot a szerzők a DIMDI-ben használatos grips parancsnnyelvel kérdezték le a publikációk nyelvére vonatkozóan. A bibliográfiai adatbankokban a nyelv megadása mindig egyedi dokumen-

tumokra vonatkozik. LANGUAGE (nyelv) adatmező a publikáció eredeti nyelvét jelzi. Minden esetben az 1995–2000. publikációs éveket vizsgálták a szerzők, mert ez az időszak egyfelől tartalmazza az 1995–1997. éveket, az 1997-es és 1998-as IF-értékek kiszámításához szükséges adatokkal, valamint a rákövetkező 3 évet, hogy meg lehessen figyelni a nyelvi eloszlás fejlődési tendenciáit.

Tematikus nyelvi összehasonlítások. Az orvostudományokra vonatkozó SCI adatok és egyéb orvostudományi adatbázisokból származó nyelvi eloszlásbeli adatok összehasonlításához képeztek a szerzők az SCI 65 szakterületkódjából egy „orvostudomány és határterületei” szegmenst (ún. „SCI orvostudomány szegmens”-t), amely tartalmilag összemérhető a MEDLINE-nal és az EMBASE-zel. A szegmens terjedelmét és szakmai relevanciáját teszt kutatásokkal ellenőrizték és megfelelőnek találták.

A nyelvi eloszlásbeli különbségek kimutatása tekintetében az E:ML (angol:többi nyelv) nyelvi arány értékek differenciatesztje révén vizsgálták az aránybeli eltérések szignifikanciáját egyfelől az SCI-orvostudomány szegmens és a MEDLINE, másfelől az SCI-orvostudomány szegmens és az EMBASE között.

Főbb eredmények:

Kiadó országok szerinti megoszlások. A JCR folyóiratok 67,9%-át három országban adták ki: USA (39,6%), Egyesült Királyság (19,5%) és Hollandia (9,8%). Utánuk következnek Németország (7,5%) és Svájc (3,2%). Hollandia és Svájc részvetele mutatja, hogy a tudományos folyóirat-kiadásban a kis országok is jelentős szerepet tudnak játszani.

A JCR IF szerint rangsorolt folyóiratainak felső 35%-át kitevő, IF ≤ 1 folyóiratok közül 51% USA-t jelöli meg kiadói hely gyanánt, 21% az Egyesült Királyságot, kb. 10% Hollandiát, Németország 6%-kal, Svájc 3%-kal szerepel a rangsorban. Az IF ≤ 3 csúcskategóriába, a legtöbbet idézett periodikumok csoportjába tartozók közül a vizsgált időszakban kb. 70% az USA-ban, kb. 19% pedig az Egyesült Királyságban került kiadásra.

Megoszlás JCR publikálási nyelvek szerint, JCR-nyelvek és IF-szintek. A vizsgált időszakban a JCR-ban az angol:nem angol arány kb. 5,5:1 volt (kb. 85% angol). Az IF ≤ 1 tartományban a folyóiratok összesen 89%-a angol nyelvűnek volt besorolva. Az „angol” (E), ill. a „többnyelvű” (ML) besorolást kapott periodikák számát az IF-nívó függvényében ábrázolva a szerzők arra az eredményre

jutottak, hogy az ISI alapján számolt idézettségi gyakoriság (t.i. a periodikák IF-értéke) az „angol” részarány növekedésével exponenciálisan növekszik.

Az IF ≤ 3 kategóriába, a legtöbbet idézett periodikumok csoportjába tartozók közül a vizsgált időszakban kb. 97–98% volt angol nyelvűnek besorolva. Tehát a JCR nyelvi besorolása szerint kedvezményezettebbek az angol nyelvűnek minősített kiadványok, ezek IF-szintje és idézettségi gyakorisága is magas volt.

JCR nyelvek és az orvosi szakterület. A JCR 1998-ban regisztrált periodikumok elemzéséből kitűnik, hogy az „angol” (E) besorolások aránya szakterületfüggő. Az „orvostudomány” 93,4% „angol” (E) átlaga jóval meghaladja a JCR teljes keresztmetszetének 85,6% „angol” (E) átlagát.

Publikációs nyelv az adatbankokban. A vizsgált 1995–2000. időszakban az SCI terjedelme kb. 5,57 millió dokumentum volt. Ebből 95,5% utalás vonatkozott angol nyelvű publikációkra.

A MEDLINE ebben az időszakban 2,52 millió publikációt adott, ebből 85,5% angol. Az EMBASE 2,44 millió cikkének 89,8%-a angol nyelvű volt. A vizsgálati időszakot két részre bontva a szerzők enyhe emelkedő tendenciát találtak az angol nyelv javára.

Az orvostudomány és határterületei. A szerzők az 1995–2000. időszakra nézve azt találták, hogy a MEDLINE és az EMBASE terjedelme közel azonos volt, míg a szerzők által konstruált SCI-orvostudomány szegmens 15%-kal több dokumentumot tartalmazott.

Az SCI-orvostudomány szegmens forrásainak 95%-a angol nyelvű dokumentum volt, a MEDLINE és a EMBASE dokumentumainak pedig átlag 89%-a. Az egyéb európai és nem európai nyelvek mind a MEDLINE-ban, mind az EMBASE-ben nagyobb súllyal szerepeltek, mint az SCI orvostudomány szegmensben. A nem angol nyelvű irodalmi helyeknek az SCI-ben, ill. annak orvostudományi szegmensében kimutatott jelentősén gyengébb képviselése lényeges az IF képzése szempontjából, mert azt az SCI-ben szereplő és kiértékelte 5700 forrás lap idézett hivatkozásai alapján számolják ki.

Konklúzió. Mivel az angol nyelvű forrásokat az orvos- és természettudományok területén előszeretettel válogatják be az SCI-be, a JCR idézettségi analízisét is áthatja ez a torzítás. Kíváncsún lenne, hogy az SCI-ben eddig még nem ragadott releváns források kiértékelhetőek lehessenek. Az orvostudomány területén lehetnének ezek a MEDLINE-ból

és EMBASE-ből származó olyan periodikák, amelyeket az SCI eddig még nem értékelt ki.

Vasas Livia dr.

Stroke

A tranzienis ischaemiás attack. Johnston, S. C. ([S. Claiborne Johnston] Department of Neurology, Box 0114, University of California – San Francisco, 505 Parnassus Ave., M-798, San Francisco, CA 94143-0114, USA, clay.johnston@ucsfmedctr.org): *N. Eng. J. Med.*, 2002, 347, 1687-1692.

A tranzienis ischaemiás attack (TIA) fokális agyi vagy retinalis ischaemia következtében kialakuló, 24 óránál rövidebb ideig fennálló neurológiai deficit. Ugyanakkor fontos megjegyezni, hogy az agyi infarctus gyakran tünetmentes, illetve MRI-vizsgálatokkal a TIA-nak minősített esetek felében mutatható ki friss infarctus. Emiatt javasolták a TIA definíciójának egy órára csökkentését, illetve felosztását infarctussal és azzal nem járó csoportra. A gyors javulás azonban fokozott kockázatot is jelent, mivel a tüneteket okozó agyterület újra ischaemiássá válhat. A TIA diagnózisa nehéz, mivel csak a kórtörténetből állítható fel, a beteg a vizsgálatkor már általában tünetmentes. Gyakran TIA-ként diagnosztizálják a migrént, az epilepsziát, a vasovagalis syncopét, az arhythmikiákat, a kompresszív neuropathiákat és a konverziós betegséget.

A TIA okai – ritmuszavar, carotisbetegség, az agy nagy és kis ereinek betegsége – a stroke okaival azonos, így a preventív módszerek is azonosak. Míg a stroke akut kezelésének szükségessége nem kérdéses, a TIA esetében nem ismert, hogy kivizsgálása sürgősséget, kórházi kivizsgálást jelent-e.

Egy 1707 beteget 90 napig követő kaliforniai vizsgálat szerint minden kilenc betegből egy szenvedett stroke-ot a vizsgált időszakban (ezeknek fele az első két napban történt), míg 2,6% szívbetegség miatt került kórházba, 2,6% pedig meghalt. A TIA-t követő stroke rizikófaktoraként az életkort, a diabéteszt, a 10 percnél hosszabb panaszokat, a végtaggyengeséget és a beszédzavart jelölték meg. Kilencven nap alatt a pitvarfibrilláló betegek 11%-a szenvedett stroke-ot, bár jelentős részük antikoaguláns kezelést kapott. A 70–90% közötti carotisszűkület miatti TIA-t követő 90 napon belül a stroke gyakorisága meghaladta a 25%-ot, míg

ha bármilyen carotisszűkület esetén vizsgálták, a 20% volt. A retinalis ischaemia esetében a gyakoriság az előbbiekre fele volt.

A kivizsgálás során fontos a részletes kórtörténet, a neurológiai vizsgálat, a laboratóriumi vizsgálat, az EKG, a képalkotó érzékenységgel mutatják ki a 70%-nál nagyobb szűkületet). A katéteres angiográfia a nem invazív módon feltárt szűkület pontosítására szolgál. A CT-angiográfia még nem széles körben elterjedt módszer. Az intracranialis erek és az arteria vertebralisok szűkületének, illetve disseciójának vizsgálatára alkalmas az MR- és CT-angiográfia.

A TIA kezelésében az aszpirin elsődleges, mely a stroke-ot követő vascularis események kockázatát 22%-kal csökkenti. Az acut stroke esetében az aszpirin 10%-kal csökkenti az újabb stroke és halálozás kockázatát. Napi dózisa 75–1300 mg között változik, a magasabb dózisok csak a mellékhatások gyakoriságát növelik, további kockázatcsökkentést nem eredményeznek az alacsonyabb dózishoz képest. A clopidogrel és a ticlopidine az aszpirinhez képest 8–9%-kal hatékonyabb, a ticlopidine használata azonban mellékhatásai (neutropenia stb.) miatt visszazorulóban van. Egyetlen vizsgálat szerint az aszpirin és dipyridamol kombináció hatékonyabb az aszpirinnél az újabb stroke megelőzésében, de ez a hatás nem volt kimutatható a stroke és halálozás együttes csökkentésében. Az antikoaguláció pitvarfibrilláló betegekben hatékonyan csökkenti a stroke kockázatát, nem pitvarfibrilláló stroke-on átesett betegek esetében azonban nem hatékonyabb az aszpirinnél, mivel a kedvező hatást csökkenti a gyakoribb intracranialis vérzéses szövődmény. A carotis endarterectomia a 70–99% közötti szűkület esetében hatékonyan csökkenti az újabb stroke kockázatát.

A statinok (melyek a stroke és cardiovascularis események kockázatát coronariabetegekben 29%-kal csökkentik) még akkor is hatékonyak, ha a koleszterinszint nem magasabb a normálnál. Az antihypertensív kezelés 25–30%-kal csökkenti az újabb stroke kockázatát, még nem hypertoniás betegekben is. Az angiotenzinreceptor-blokkoló losartan 25%-kal hatékonyabb volt a labetalolnál a vérnyomáscsökkentés azonos mértékűre. Szintén hatékony a dohányzás elhagyása, a testmozgás, a mértékletesen fogyasztott alkohol és a testúlycsökkentés is.

Nem ismert, hogy a heparinkezelés pitvarfibrilláló betegekben a TIA-t követően azonnal alkalmazva csök-

kenti-e a stroke kockázatát. Egy 449 betegen történt vizsgálatban az alacsony molekulatömegű heparin nem csökkentette az újabb stroke első 14 napos kockázatát stroke-betegekben, míg egy 3169 betegen történt vizsgálat szerint a subcutan adott nem frakcionált heparin hasonló időszakban 50%-kal csökkentette azt, ám a kedvező hatást ellensúlyozta a nagyobb gyakoriságú agyvérzés. Mivel a TIA esetében, ha egyáltalán infarctus kialakul, az kisméretű, így a heparinkezelés kockázata TIA-t követően alacsonyabb kell legyen.

Az endarterectomia időpontja is kérdéses. Stroke után gyakran csak hat héttel később történik a műtét, bár ezt a gyakorlatot alig támasztja alá valami. A kórházi kezelés szükségessége is bizonytalan, bár sok előnye ismert.

Az American Heart Association és a National Stroke Association irányelvei szerint a TIA kivizsgálása az azt követő néhány órán belül javallt. Ha a megfelelő vizsgálatok járó betegként nem végezhetőek el, kórházi kivizsgálás javallt. Laboratóriumi vizsgálatok, EKG, koponya-CT, nyaki Doppler-ultrahang szükséges. A kezelésben napi 50–325 mg aszpirin javallt. Pitvarfibrilláló betegekben orális antikoaguláció javasolt. Mivel TIA-t követően a stroke kockázata magas pitvarfibrilláló betegekben, a heparin használata a hatékony orális antikoaguláns effektus eléréséig valószínűleg javasolható. A 70–99%-os carotisszűkület esetében – ha nincs infarctus vagy annak mérete kicsi – sürgős endarterectomia javallt, illetve az mérlegelhető az 50...69% szűkület esetében.

Kovács Tibor dr.

Új bizonyítékok a stroke-megelőzésben. Straus, S. E. és mtsai (Division of General Internal Medicine, University Health Network, Toronto General Hospital, 200 Elisabeth St, ENG 248, Toronto, Ontario, Kanada M5G 2C4, e-mail: sstraus@mtsina.on.ca): *JAMA*, 2002, 288, 1388.

A stroke a fejlett országokban a harmadik vezető halálokos, és a rokkantságot, valamint a kórházi felvételekért első helyen felelős. Ezért különös jelentőségű a stroke megelőzésének kérdése. A kanadai szerzők azt tűzték ki célul, hogy alapos irodalmi áttekintéssel (Medline, The Cochran Library, ACP Journal Club; összesen 351 közlemény alapján) összefoglalják a legújabb (1998–2001) bizonyítékokat a primer és a szekunder prevenció témakörében.

Mely faktorok növelik a stroke kockázatát? Idős kor, ffi nem, nem fehér rassz, hypertonia, diabetes, dohányzás, coronariabetegség, ill. pangásos szívelégtelenség fennállása, pitvarfibrilláció, bal kamra hypertrophia, claudicatio intermittens, stroke, ill. TIA előfordulása a családban, ill. a kórelőzményben (azok a betegek, akiknél TIA zajlott le, a TIA-t követő pár napban különösen nagy a kockázat: egy 1707 beteget vizsgáló tanulmányban 11%-ban észlelték a TIA-t követő 90 napban stroke kialakulását, és ezek fele 2 napon belül jött létre).

Melyek a primer stroke-prevenció hatékony stratégiái?

A hypertonia kezelése: mind a vérzéses, mind az ischaemiás stroke kockázatát csökkenti, 35–45%-kal. Hasonlóan igaz ez idős, izolált systolés hypertenzióban szenvedő betegekre is (30%). A vérnyomáscsökkentők közül a thiazid diureticumokról, a béta-receptor-blokkolókról, az ACE-gátlókról és a hosszú hatású dihidropiridine kalciumcsatorna-blokkolókról bizonyították, hogy csökkentik a stroke kockázatát.

A zsírsanyagcsere-zavar kezelése: megfigyeléses vizsgálatok szerint a magas össz- és LDL-koleszterin-szint esetén magasabb az ischaemiás stroke, alacsonyabb LDL-koleszterin esetén (1,81 mmol/l alatt) pedig a vérzéses stroke kockázata. Bár nem történtek eddig randomizált vizsgálatok a lipidcsökkentő kezelés primer prevencióban betöltött szerepéről, *Bucher és kolégái* összefoglaló tanulmányukban azt állapították meg, hogy a legtöbb lipidcsökkentő kezelés (gyanták, fibrátok, diéta) nem csökkentik a rizikót, viszont 8 tanulmány adatainak összesítésével statinterápiát esetén 24%-os relatív kockázatsökkenést tudtak igazolni. *Warshafsky és mtsai* még 5 vizsgálatot hozzávéve, összesen 13 tanulmány metaanalízise alapján 30%-os kockázatsökkenést állapítottak meg. Emellett megjelent még 2 nagy statintanulmány (pravastatin, atorvastatin). A rendelkezésre álló bizonyítékok alapján a statinterápiát biztonságos, és szignifikánsan csökkenti az első stroke kockázatát, bár a coronariabetegségre gyakorolt kedvező hatása nagyobb. A National Cholesterol Education Program bizonyítékokon alapuló ajánlása alapján a lipidcsökkentő terápia megkezdése a cardiovascularis rizikófaktorok és az aktuális lipidszintek együttes figyelembevételével kell történni. Klinikai tüneteket okozó atherosclerosis, ill. diabetes hiányában az ajánlott LDL-koleszterin 3,36 mmol/l alatt van, mindezek jelenlétében pedig 2,59 mmol/l alatt.

Antithromboticus terápia pitvarfibrillációban: a pitvarfibrilláció fokozza a stroke és a szisztémás embolisatio kockázatát: nem reumás pitvarfibrillációban a stroke előfordulása 5% évente, valvularis pitvarfibrillációban még magasabb. A warfarinterápia stroke-megelőzésben betöltött szerepe régóta vitathatatlan, de az utóbbi években még 2 új momentummal bővültek az ismereteink: az antithromboticus terápia a stroke minden súlyossági fokában hatásosan csökkenti a kockázatot, és warfarint és aspirint kapó betegekben a kialakuló stroke nem súlyosabb, mint a placebo kapók esetében. Másrészt: az antithromboticus terápia a krónikus pitvarfibrillációhoz hasonlóan hasznosnak bizonyult paroxysmalis pitvarfibrilláció esetén is. Mivel ez a gyógyszeres kezelés nem veszélytelen a vérzésveszély miatt, a kezelés megkezdése egyéni elbírálást igényel, ma már jól definiált szempontok szerint dönthetünk.

Antithromboticus terápia szívinfarktus után: szívinfarktus után főleg az első hónapban, és főként bal kamrai systolés diszfunkció esetén megnő az ischaemiás stroke kockázata. Több mint 140 tanulmány metaanalízise alapján bizonyos, hogy MI után az aspirin szignifikánsan (31%) csökkenti a nem halálos stroke kockázatát.

A diabetes mellitus kezelése: a diabeteses betegekben gyakoribb a stroke előfordulása, és a diabetes gyakran társul egyéb rizikófaktorokkal (hypertonia, zsírsanyagcsere-zavar). 3 nagy randomizált tanulmányból egyben sem tudták igazolni, hogy a megfelelő glukózkontroll szignifikánsan csökkenti az ischaemiás stroke, vagy egyéb nagyrbetegség kockázatát. Azonban egy angol tanulmányban (United Kingdom Prospective Diabetes Study) a szoros glukózkontroll mellett a microvascularis szövődmények 25%-os relatív kockázatsökkenését tapasztalták.

A dohányzás elhagyása: a szerzők nem találtak az átnézett irodalomban a dohányzás és a stroke primer prevenciójának vonatkozásában megfelelő minőségű randomizált tanulmányt. Egy vizsgálatban a dohányzás elhagyását követően a stroke kockázatának csökkenését figyelték meg, és 5 évvel a dohányzás elhagyása után a rizikó a nem dohányzókéval vált azonosná. Ez független volt a beteg korától, úgy tűnik, sosem késő abbahagyni a dohányzást. Az egyik vizsgálatban azt találták, hogy ha a beteg a rutin orvosi ellátás során 1 alkalommal kap olyan tanácsot, hogy ne dohányozzon többé, 1 éven belül 2% hagyja abba, és ez az arány további orvosi, pszichológiai segítséggel növelhető.

Thrombocytáaggregáció-gátlás: az aspirin hatásossága a primer prevencióban ellentmondásos, egyes megfigyeléses vizsgálatokban az aspirint szedőkben a stroke előfordulását gyakoribban találták. Jelen szerzők 8 vizsgálat (59 977 beteg) metaanalízisét végezve aspirinszedőkben a cardiovascularis események számának csökkenését tapasztalták (RR 0,89), míg a stroke, főként a vérzéses stroke mérsékelten magasabb arányban fordult elő (RR 1,07). Így bár a szívinfarktus primer megelőzésében egyértelműen hasznos az aspirinterápia, a stroke primer prevenciójában hasznossága nem igazolható.

ACE-gátlók: 4 randomizált, placebo-kontrollált vizsgálat igazolta, hogy coronariabetegyekben az ACE-gátlók 30%-kal csökkentették a stroke előfordulását. A HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) vizsgálatban a ramipril hatását vizsgálták placeboval szemben 9297 normotenziós, magas cardiovascularis rizikóval rendelkező betegen. 4 év alatt a stroke előfordulása a ramipril csoportban 32%-kal csökkent.

Carotis endarterectomia tünetmentes stenosisban: tünetmentes carotisstenosis esetén nem egyértelmű az optimális kezelési stratégia. 5 randomizált vizsgálatban (több mint 2400 beteg) 50% feletti, tünetmentes carotisstenosis esetén a műtéti megoldást a gyógyszeres kezeléssel összevetve a perioperatív időszakban a stroke, ill. a halálozás emelkedését igazolták (relatív kockázatsnövekedés: 423%). Igaz, hogy a műtétet követő 3 évben a stroke és a halálozás az operált csoportban csökkent (relatív kockázatsökkenés: 30%). Ennek alapján felvetődik, hogy ha sikerülne a betegek azon csoportját kiválasztani, akiknél alacsonyabb a műtéti kockázat, a műtéttől nagyobb haszon lenne remélhető.

Melyek a szekunder stroke-prevenció hatékony stratégiái?

A TIA-n vagy stroke-on már átesett betegekben minden évben kb. 7%-ban a stroke visszatér. A stroke szekunder prevenciója költséghatékonyabb, mint a primer prevenció.

A hypertonia kezelése: jelentős szerepe van a másodlagos megelőzésben. Az antihypertensív kezelés hatékonyan csökkenti a visszatérő stroke kockázatát (relatív kockázatsökkenés: 28%). A közelmúltban publikált PROGRESS (Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study) szintén megerősítette ezt. Fontos megemlíteni ezzel a tanulmánnyal kapcsolatban azt, hogy azokban a betegekben, akiknél a perindopril monoterápia nem eredményezett elégséges vérnyomáscsökkenést (5/3 Hgmm), a

stroke relatív kockázatsökkenése csak 5% volt, szemben azokkal, akik perindopril-indapamide kombinációt kaptak (12/5 Hgmm csökkenés), ott a relatív kockázatsökkenés 43% volt. Ez azt erősíti meg, hogy a kockázatsökkenés elsősorban a célvérnyomás elérésével, és nem az azt létrehozó ágenssel állhat összefüggésben. Az viszont még mindig nem teljesen tisztázott, hogy stroke-ot követően mennyire akutan, és milyen mértékben csökkentünk a vérnyomást.

A zsíranyagcsere-zavar kezelése: bár még nem állnak rendelkezésre a lipidcsökkentő kezelés szekunder prevencióban betöltött szerepével kapcsolatos randomizált vizsgálati eredmények, a szerzők véleménye az, hogy ischaemiás stroke-on vagy TIA-n átesett, hyperlipidaemiás betegeket az ischaemiás szívbetegekhez hasonló szempontok szerint, statin adásával kell kezelni, a cél pedig az LDL-koleszterin 2,6 mmol/l alá történő csökkentése.

Antithromboticus kezelés pitvarfibrillációban: 4 randomizált vizsgálat alapján bizonyított a terápiás dózisban adott warfarin szerepe a szekunder prevencióban (relatív kockázatsökkenés: 68% placebóval szemben, és 71% placebo + alacsony dózisu warfarinnal szemben). Kevésbé, de hatásos az aspirin is: relatív kockázatsökkenés: 17–29% placebóval szemben. Az még nem tisztázott, hogy stroke-ot követően mikor kezdjük el a warfarint. Az általánosan elfogadott szabály az, hogy ischaemiás stroke-ot követően ne kezdjük el az anticoagulást az első pár napon a vérzéses transzformáció veszélye miatt, különösen akkor ne, ha az infarctus nagy kiterjedésű, de erre nézve az irodalomban nem találtak egyértelmű bizonyítékot.

Thrombocytáaggregáció-gátlás: 287 randomizált vizsgálat igazolta hatékonyságát a másodlagos prevencióban. Az aspirin ajánlott dózisának megállapítására történt vizsgálatok igazolták, hogy a magasabb adagok sem hatékonyabbak, a terápiás dózistartomány: 50–1500 mg/die, a magasabb adagok esetén gyakoribb a mellékhatások előfordulása. 4 nagy, több, mint 22 000 betegen végzett tanulmány a thienopyridineket (clopidrogel, ticlopidine) mérsékelt hatékonyabbnak találta az aspirinnél a stroke másodlagos megelőzésében (relatív kockázatsökkenés: 13% az aspirinnel szemben). Alacsonyabb alkalmazásuknál a gastrointestinalis vérzések előfordulása, viszont gyakoribb a bőrkiütés és a hasmenés valamint – főként a ticlopidine-t szedőkben – a neutropenia. Az aspirinnél

hatékonyabbnak találták az elhúzódo felszabadulású dipyridamol, aspirin kombinációt.

Carotis endarterectomia: 3 randomizált vizsgálat eredménye is bizonyítja, hogy a tünetképző, súlyos fokú (70–99%-os) carotisstenosis endarterectomiája jelentősen csökkenti az ismétlődő stroke előfordulását, ill. a halálozást (relatív kockázatsökkenés kb. 2,5 éves időtartam alatt: 48%). A kisebb fokú (50–69%) carotisstenosis esetén a kockázatsökkenés mérsékeltebb (5 év alatt 27%-os relatív kockázatsökkenés). Az 50%-nál kisebb stenosis műtétje inkább fokozza az ismétlődő stroke kockázatát (20%-kal). Ezek az adatok csak akkor érvényesek, ha a műtėti kockázati ráta 6% alatt van. Azon túl a betegek nem egyforma mértékben remélhetnek hasznot a műtétől. *Rothwell és mtsai* 5 klinikai jellemző esetén találták a perioratív szövődményeket, ill. halálozást magasabbnak: ffi nem, 75 év feletti életkor, 180 Hgmm feletti systolés vérnyomás, lezajlott stroke, perifériás érbetegség a kórelőzményben. Továbbá, ha ellenoldali carotis interna oclusio, vagy azonos oldali intracranialis interna stenosis, vagy azonos oldali carotis externa stenosis látható az angiogramokon, szintén magasabbnak találták a stroke vagy halálozás kockázatát.

Mivel a stroke az egyik legfontosabb népegészségügyi probléma, nagyon fontos erőfeszítéseket tenni a megelőzéssel kapcsolatban. A közlemény átfogó képet ad a primer és szekunder prevenció lehetőségeiről.

Mód Gabriella dr.

Telemedicina

A big brotherrel megtakarítható az ápolási idő súlyos szívelégtelenség esetén. UVE Fortschr Med., 2002, 144, 14.

Súlyos szívelégtelenségben szenvedők általában sokáig fekszenek kórházban, életminőségük romlik és az ápolás-ellátás költsége emelkedik. [Ref.: *Azt a szerző nem teszi hozzá, hogy az ellátási költség a biztosítót terheli.*] Telemonitoring módszerrel otthonában lehetne a beteget gondozni-ellenőrizni. Így távolról is ellenőrizhető a vérnyomás, az EKG, pulzusszám. Az orvos tehát rendszeres időközönként ellenőrizheti a helyzetet és ha probléma adódik, azonnal intézkedhet, szükség esetén kórházba is szállíthatja a beteget. Egy multicentrikus

felmérés alkalmával 428 beteget figyelt meg, három csoportba osztva. Az 1. csoportba kerültek kórházban ápolták, a 2. csoportba tartozókat havonta hívták fel telefonon, a 3. csoportot azok képezték, akiket telemonitoring módszerrel gondoztak. A mortalitás az első csoportban volt a legrosszabb. A túlélési idő 295, 340, ill. 347 nap volt. A big brotherrel megfigyelt csoport tagjai általában 15–20%-kal rövidebb időt töltöttek a kórházban, de az is lényeges, hogy e csoport nagyon boldog volt, hogy hamar hazamehetett. [Ref.: *Minden bizonnyal ez olcsóbb, mint a kórházi ápolás.*]

Aszodi Imre dr.

A telemedicina elmélete és alkalmazása. Güler, F. N. és Übeyli, E. D. (Department of Electronics and Computer Education, Gazi University, 06500 Teknikokullar, Ankara, Törökország, e-mail: fnguler@tef.gazi.edu.tr); J. Med. Syst., 2002, 26, 199–220.

Az egészségügyi ellátás javítására immáron negyven éve alkalmaznak fejlett telekommunikációs és információs technológiákat. Ennek keretében alakult ki a telemedicina, melyet egy másik angol elnevezéssel „telehealth“-nak is neveznek. A telemedicina orvosi információk elektromos úton történő gyors cseréjét jelenti az ellátás javítása vagy oktatás céljából, amelynek során a résztvevőket kisebb-nagyobb távolság választja el egymástól. A telemedicina úgy is definiálható, mint a telekommunikációs technológiák alkalmazása orvosi célból.

A telemedicinába beletartozik a diagnosztika, a kezelés, a monitorozás és a betegek oktatása, függetlenül attól, hogy a beteg, vagy az információ hol helyezkedik el. Történetileg a XX. század elején továbbítottak először analóg telefonvonalon keresztül EKG- és EEG-jeleket, majd morzekódok és rádió segítségével nyújtottak orvosi segítséget tengeri hajósok számára. Az 1960-as években használtak először televízió orvosi képek (röntgenképek) továbbítására, valamint betegek és orvosok közötti kapcsolat létesítésére. Ma már lehetséges az olcsó, személyi számítógépre alapozott videokonferencia és képtovábbítás is. Elterjedőben van a fiziológias adatok továbbítása, a betegek otthoni monitorozása és a földrajzilag távoli helyeken, vagy akár az űrben tartózkodók telemedicinális ellátása.

A telemedicina három területe a döntéshozatal, a távérzékelés és a kollaboráció, amelyek során (akár

valós időben is) megvalósítható a diagnosztika, a gondozás és az oktatás. A telemedicina különösen hasznos az egészségügyileg hiányosan ellátott területek betegeinek gyógyításában, valamint a meglévő egészségügyi lehetőségek hatásosabb kihasználásában. A modern információs technológiák orvosi alkalmazása jelentősen megváltoztatja a hagyományos orvos-beteg kapcsolatot. A telemedicina során álló és mozgó képek, adatok és hang továbbítására kerül sor. A hagyományosabbnak tekinthető videokonferencia mellett a mai telemedicinában beletartoznak a multimédiára, valamint az internetre alapozott alkalmazások is. A telemedicina technológiai eszközei közé sorolhatók az interaktív video eszközök, a telefax és a komputeres, melyek egymás közötti kapcsolata napjainkban akár szál-optikán, vagy műholdakon keresztül is megvalósul.

A telemedicinát a következő területeken használják: távkonzultáció és távsegédlet (távkonzultáció és orvosi videokonferencia), virtuális orvosi adatbázisok (dokumentumok terjesztése a világhálón, orvosi adatbázisok, kutatási adatbázisok) és a termékeket vagy szolgáltatásokat nyújtó virtuális orvosi áruházak. A telemedicina az orvostudomány, az informatika és a telekommunikáció kombinációja, melynek megvalósításához és kivitelezéséhez szükséges az egészségügyi személyzet, a komputeres rendszerek fejlesztői, valamint a telekommunikációs szakemberek közötti együttműködés.

A telemedicina abból a célból jött létre, hogy a távolság ne játsszon szerepet a betegellátásban, illetve az orvosi információkhoz való hozzáférésben. A telemedicinális technológia magában foglalja a telekommunikációt és a komputeres hálózatok alapelveit, a kommunikációs szoftverek használatát (beleértve az e-mailt és a világháló használatát) és a telekommunikációs lehetőségeket (videokonferencia, távmonitorozás és file-átvitel). A kommunikációs technológiák fejlesztése során napjainkban egyre inkább szem előtt tartják az egészségügyi alkalmazásának lehetőségeit is. A telemedicina gyakorlata két kategóriára osztható: tároló és továbbító (store-and-forward), valamint interaktív technológiákra. Az előbbivel általában álló képeket, szöveges üzeneteket továbbítanak bizonyos idő alatt (aszinkron telemedicina), míg az utóbbival általában valós idejű videokonferenciát valósítanak meg (szinkron telemedicina). A szinkron kommunikációhoz bonyolultabb, drágább eszközök szükségesek. A telemedici-

na fontos eszköze az integrált egészségügyi információs rendszernek, amely magában foglalja a betegekhez vonatkozó adatok elektromos rögzítését és tárolását, a klinikai döntéshozatalt, a gyógyszerészeti és más kezelési eszközöket, valamint az egészségügyi személyzet és a betegek oktatását is. Ennek keretében az egészségügyi ellátás bárhol és bármikor megvalósítható. Mindehhez olyan telekommunikációs infrastruktúra (hálózat) szükséges, amely képes hangot, álló képet, videofelvételt és adatokat továbbítani (műholdas, mikrohullámú rendszerek, vagy földbe helyezett kábelek segítségével). A telemedicina technológiai közé tartozik a komputertechnológia, a digitális képalkotás, a videokonferencia, a távmonitorozás, a file-terjesztés, a hálózatok és a telekommunikáció.

A telekommunikáció újabbban fantasztikus méretekben megvalósuló és elterjedő formája az internet, amely komputeres milliőit kapcsolja össze világszerte. Az internet lehetőségei közé tartozik az e-mail, a FTP és a mások komputeren lévő adatok megsemlélését lehetővé tevő böngészők. Az internet orvosi célú alkalmazására különféle standardokat dolgoztak ki, amelyek révén telemedicinára is lehetőség nyílik (pl. távoli helyen vagy falusi környezetben élő ellátása nagy klinikai centrumok orvosainak segítségével). Az SATM (asynchronous transfer mode) segítségével különféle hálózatok egyesíthetők egyetlen hálózatba, amely a kommunikációs szolgáltatások valamennyi típusát képes magába foglalni. Az ATM egyre fontosabb alternatívája a multimédiás forgalom átvitelének és az orvosi kommunikációnak.

Az ISDN (integrated services digital network) egyetlen hálózaton belül biztosít széles körű alkalmazásokat (telefon, teletext, fax, videotext, videofónia, videokonferencia stb.). Ahol az ISDN nem érhető el, ott a műholdas rendszerek nyújthatnak alternatívát. A telemedicina céljára új alkalmazásokat tesznek lehetővé a mobil kommunikációs és információs rendszerek (pl. egy mozgó mentőautó kapcsolatát egy kórházzal műholdon keresztül), amelyek ugyancsak alkalmasak ma már színes képek, hang és fiziológiai paraméterek (EKG, RR stb.) továbbítására. A telemedicina fontos eszköze az ISDN-vonalon, vagy az internet révén megvalósuló videofónia és videokonferencia, amelynek révén egymástól távol lévő személyek léphetnek egymással képi és hangos kapcsolatba (pl. orvosi konferenciák is tarthatók ilyen módon). A távkonzultáció során szakor-

vosok nyújtanak orvosi segítséget kevésbé képzett kollegák számára (pl. egy műtét során).

A telemedicina területén legaktívabb nemzetek közé tartozik az USA, Ausztrália, Kanada, Franciaország, Németország, Anglia, Görögország, Olaszország, Japán, Hollandia, Svájc, Norvégia, Finnország és Svédország. A fejlődő országok orvosi ellátásnak javításában fontos szerepe lehet a telemedicinának, aminek azonban elengedhetetlen feltétele az információs és telekommunikációs infrastruktúra fejlesztése, az orvosi kultúrában fennálló különbségek leépítése és az adott ország pozitív politikai hozzáállása. A telemedicinának ma még van néhány olyan akadálya, amelyek megszüntetése a jövő feladata. Szükséges továbbá az infrastruktúra célirányos tervezése és fejlesztése, az idegen országban nyújtott telemedicinális szolgáltatás jogi szabályozása, a fejletlen infrastruktúra korszerűsítésének gazdaságpolitikai kérdései, az adatforgalom biztonságossá tétele és az adatátviteli sebesség növelése.

A telemedicina támogatja az igen magas színvonalú orvosi ellátást. Számos országban igénylik az idős, gyakran több betegségben szenvedő betegek az otthoni gondozást, amely ugyancsak megvalósítható a telemedicina eszközeivel. A betegek és az orvosok internetes összeköttetése révén növelhető a betegek önellátásának színvonala. A telemedicina naprakész információkkal képes ellátni úgy az egészségügyben dolgozókat, mint a betegeket.

Fontos szerepe lehet a telemedicinának katasztrófák esetében is. A telemetriás eszközök segítségével a betegről küldött adatok alapján a kezelés már a kórházba való szállítás közben magas színvonalúvá tehető. A telemedicina már régóta fontos szerepet játszik az úrhajósok orvosi ellenőrzésében és kezelésében. A telemedicina a következő orvosi szakágakban került eddig alkalmazásra: kardiológia, kórszövettan, radiológia, endoszkópia, gyermekgyógyászat, ortopédia, bőrgyógyászat, pszichiátria, sebészet, cukorbetegség kezelése, szemészet, orr-fül-gégészet stb. A telemedicina irodalmának nagy része elsősorban az információs és telekommunikációs technológiák orvosi alkalmazásának hatékonyságával és biztonságosságával foglalkozik. Az irodalom felosztható úgy is, hogy milyen orvosi szakmákra vonatkozik. A telemedicina magában foglalja annak lehetőségét, hogy a jövő orvostudományát alapvetően megváltoztassa.

Dervaderics János dr.

HÍREK

A Magyar Kardiológusok Társasága és a Magyar Gyermekorvosok Társasága Gyermekkardiológiai Szekciója éves kongresszusát 2003. október 2-4. rendezti Sopronban. Kongresszusszervező:
Dr. Szatmári György főigazgató főorvos
9400 Sopron, Vári u. 2.
Tel: (06-99) 508-400

Meghívó a III. „Romhányi Orvostalálkozó”-ra

A Szervezőbizottság nevében *Dr. Kellermayer Miklós* egyetemi tanár minden érdeklődő kollégát szeretettel meghív Romhányi professzor úr szellemiségét lelkigyakorlatszerűen tovább éltetni kívánó évenkénti orvostalálkozók harmadik rendezvényére.

Időpont: 2003. augusztus 30. 9 óra

Helyszín: Szár, Római katolikus templom.

Előadást tart sorrendben: *Fr. Barsi Balázs* O. F. M. ferences szerzetes, *Dr. Leszkovszky Pál* O. P. dominikánus szerzetes, orvos. *Szokolay Sándor* ze-

neszerző, *Dr. Kopp Mária* egyetemi tanár, *Dr. Módos László* egyetemi tanár, *Dr. Szállási Árpád* egyetemi magántanár, *Dr. Heidl György* egyetemi docens, *Dr. Tóth Pál* egyetemi docens.

Moderátor: *Dr. Horváth J. Attila* egyetemi docens.

Részvételi szándékát kérjük jelezze: *Genzwein Ferenc*, 2066 Szár. Bem J. u. 9.
Tel: (06-22) 714-618 címre.

Audiológusok!

Tympan-O-Scope eladó.
Madsen Electronics. Modell: ZS330.
Hordozható, teljesen automata.
Tel: 368-8282

PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK

Az Országos Orvosszakértői Intézet főigazgatója felvételt hirdet elsősorban *belgyógyász, reumatológus, idegyógyász vagy háziiorvosi szakvizsgával rendelkező orvosok* részére *tatabányai telephelyre, orvosszakértői munkára*.
Feltétel: legalább 10 éves szakmai gyakorlat.

A állás *azonnal* betölthető.
Kinevezés és illetmény a Kjt. szerint.
Érdeklődni lehet *Dr. Albel Anikó* igazgató főorvosnál, az alábbi telefonszámon (06-34) 312-180

Nagykőrös Városi Kórház-Rendelőintézet [2750 Nagykőrös, Fáskert u. 1. Tel/fax: (06-53) 351-761] igazgató főorvosa pályázatot hirdet *Rehabilitációs Osztály – mozgásszervi részlegén 1 fő neurológus szakorvos* részére.

Pályázati feltételek:

- orvosi diploma
- magyar állampolgárság
- MOK tagság igazolása
- közvetlenül szakképesítés megszerzése előtt állók is jelentkezhetnek

Csatolandó:

- szakmai önéletrajz
- erkölcsi bizonyítvány
- diploma és szakvizsgabizonyítvány fénymásolata

Juttatások, egyéb információk:

A betölthető állással kapcsolatban részletes információ kérhető az igazgatói titkárságon *Tankó Ágota* gazdasági igazgatótól, tel: (06-53) 351-761, illetve *dr. Harsányi Zsolt* mb. orvos-igazgatótól, tel: (06-53) 531-444

- Az állás azonnal betölthető.
- Kiemelt bérezés.
- Szolgálati lakás biztosított.

A Semmelweis Egyetem Egészségügyi Főiskolai Kara pályázatot hirdet *főiskolai docensi* állásra *Anatómia* tantárgy elméleti és gyakorlati oktatására.

Az állás *szeptember 1-től* kerül betöltésre.

A pályázat részletes feltételeiről információ kérhető a *Morfológiai és Fiziológiai Intézetben* *Dr. Polgár Veronika* főiskolai docenstől.

Cím: 1088 Budapest, Szentkirályi u. 14.
Tel: 486-4870

Az Arany Alkony Kht. Csepeli Időotthona (1214 Budapest, Tejút u. 1.) felvételre keres területi ellátási kötelezettség nélküli *háziiorvost*. Pályázati feltételek: a 4/2000. (II. 25.) Eü. M. rendelet 11. § (1), (2) bekezdésében

foglalt képesítési előírások. Jelentkezni a képesítést igazoló okmányok, szakmai önéletrajz, egyéb végzettséget igazoló dokumentumok benyújtásával lehet.

Bérezés megegyezés szerint Jelentkezési határidő: a megjelenéstől számított 15 napon belül.

A pályázatok benyújtását *Dr. Huszár László* nevére (Arany Alkony Idősek Otthona 1214 Budapest, Tejút u. 1. tel: 278-1833) várjuk.

A Jász-Nagykun-Szolnok Megyei Hetényi Géza Kórház-Rendelőintézet [Solnok, Tószegi u. 21. Tel: (06-56) 503-710] felvételt hirdet *szakorvosok*, illetve *szakvizsga előtt álló orvosok* részére az alábbi szakterületekre:

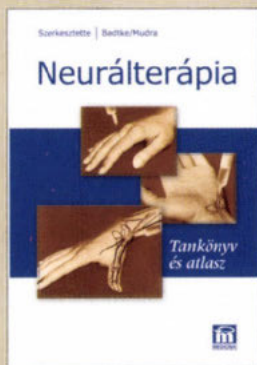
- Belgyógyászat
- Sebészet
- Baleseti sebészet
- Szülészet-nőgyógyászat
- Gyermekgyógyászat
- Szemészet

Bérezés: Kjt. alapján, megegyezés szerint.

Lakásmegoldás megbeszélés alapján. Személyes érdeklődés mellett az írásos jelentkezést *Dr. Baksai István* főigazgató főorvos részére kérjük elküldeni.

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, egyszerűsítve 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 – közérthető 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

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 endothelialis funkció javulásának jele. Az endothelialis diszfunkciót a koronária artéria betegségben jelentős patofiziológiai mechanizmusként tartjuk számon. **Ellenjavallatok:** túlérzékenység, az anamnézisben szereplő angioneurotikus oedema, artéria renalis 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. **Gyógyszerköcsönhatások:** 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®