

MAGYAR BELORVOSI ARCHÍVUM

MBA

A MAGYAR BELGYÓGYÁSZ TÁRSASÁG LAPJA

A MAGYAR AFEREZIS TÁRSASÁG
ÉS A MAGYAR HYPERTONIA TÁRSASÁG TÁMOGATÁSAVAL



LXXI. ÉVFOLYAM



1/2018

ZEPATIER® (elbasvir és grazoprevir)

Fix dózisú második generációs NS3/4A proteáz inhibitor² és NS5A inhibitor kombináció

VÁLTOZATOS BETEGPROFILOK¹ KIHÍVÁST JELENTŐ TÁRSBETEGSÉGEK¹ EGY ERŐTELJES TERÁPIA*

JAVALLAT: A ZEPATIER® az 1-es és 4-es genotípusú krónikus hepatitis C vírusfertőzés kezelésére javallott felnőtteknél⁵

98%
(129/131)

SVR12 arány a terápia-naiv (TN) G1b betegek körében, 12 hetes ZEPATIER terápiával, RBV nélkül¹

G = genotípus; RBV = ribavirin

- 95% összesített SVR12 (291/306): G1a: 92% (144/157); G1b: 98% (129/131); G4 100% (18/18)

98%
(135/138)

SVR12 arány a terápia-naiv kompenzált cirrhoticus betegek körében, 12 hetes ZEPATIER terápiával, RBV nélkül^{1,3}

- Az összesített elemzés a C-EDGE TN, C-EDGE COINFECTION, C-SURFER és a C-WORTHY vizsgálatok adatain alapszik

C-EDGE TN: A hepatitis C kettős-vak, placebokontrollált vizsgálat, terápia-naiv, cirrhoticus és nem cirrhoticus betegek körében, 12 hetes ZEPATIER® kezeléssel. (G1: n=288; G4: n=18).¹

*A hepatitis C vírusfertőzés sikeres kezelése = a tartós virológiai válasz (SVR, sustained virologic response), mely valamennyi vizsgálatban az elsődleges végpontot jelentette. Az SVR-t a HCV ribonukleinsav (RNS) kimutathatóság alsó határa alatti HCV RNS szintként határozták meg 12 héttel a terápia végét követően (SVR12).^{1,4}

ZEPATIER 50 mg/100 mg filmtabletta. Filmtablettenként 50 mg elbasvir és 100 mg grazoprevir tartalmaz. Szakorvosi rendelvényhez kötött (Sz), csak a C-hepatitisz kezelésében jártas szakorvos által alkalmazható gyógyszer. **Javallatok:** a ZEPATIER krónikus hepatitis C vírus (HCV) okozta fertőzés kezelésére javallott felnőtteknél (lásd 4.2, 4.4 és 5.1 pont). A hepatitis C vírus (HCV) genotípus-specifikus aktivitására lásd 4.4 és 5.1 pont. **Adagolás:** a készítmény ajánlott adagja naponta egy tablettát. Az ajánlott adagolási rend és a kezelések időtartama 1a genotípus esetén: ZEPATIER adása 12 hétig; ZEPATIER adása 16 hétig ribavirinnel – a kezelési kudarc kockázatának minimalizása érdekében fontolóra kell venni azon betegeknél, akiknél a kiindulási HCV RNS-szint >800 000 NE/ml és/vagy az elbasvir aktivitásának legalább 5-szörös csökkenését okozó specifikus NS5A polimorfizmusok vannak jelen (lásd 5.1 pont). 1b genotípus esetén: ZEPATIER adása 12 hétig; 4-es HCV genotípus esetén: ZEPATIER adása 12 hétig; ZEPATIER adása 16 hétig ribavirinnel – a kezelési kudarc kockázatának minimalizása érdekében fontolóra kell venni olyan betegeknél, akiknél a kiindulási HCV RNS-szint >800 000 NE/ml (lásd 5.1 pont). **Ellenjavallat:** a készítmény hatóanyagával vagy az alkalmazási előírás 5.1 pontjában felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység. Közepesen súlyos vagy súlyos májkárosodásban (Child-Pugh B vagy C) szenvedő betegek (lásd 4.2 és 5.2 pont). Együttes alkalmazása organikus anion transzporter polipeptid 1B (OATP1B) gátlókkal, például rifampicinnel, atazanavirral, darunavirral, lopinavirral, szakvinavirral, tipranavirral, kobicisztáttal vagy ciklosporinnal. Lásd 4.4 és 4.5 pont. Együttes alkalmazása a citokróm P450 3A (CYP3A) vagy a P-glikoprotein (P-gp) induktoraival, például efavirenzzel, fenitoinnal, karbamazepinnel, bentsantinnal, etravirinallal, modafinillal vagy lyukaslevélű orbáncfűvel (Hypericum perforatum). Lásd 4.4 és 4.5 pont. **Figyelmeztetések:** a kezelés alatti ALT-szint emelkedések mértéke közvetlen összefüggésben van a grazoprevir plazmaexpozíciójával. A kezelés megkezdése előtt, a 8. kezelési héten, valamint klinikailag indokolt esetekben laboratóriumi májvizsgálatokat kell végezni. A 16 hetes kezelésben részesülő betegeknél a 12. kezelési héten további laboratóriumi májvizsgálatot kell végezni. A ZEPATIER hatásosságát nem bizonyították a 2-es, 3-as, 5-ös és 6-os HCV genotípusok esetében, valamint olyan betegek esetében, akik korábban ZEPATIER-kezelésben vagy a ZEPATIER-rel azonos osztályokba tartozó gyógyszerekkel (NS5A gátlók vagy NS3/4A gátlók, kivéve a telaprevirt, sofosbuvirt, boceprevirt) történő kezelésben részesültek (lásd 5.1 pont), illetve a HCV/HBV társfertőzött betegek esetében sem. **Különleges betegcsoportok:** idősek (≥65 évesek): nincs szükség a ZEPATIER adagjának módosítására (lásd 4.4 és 5.2 pont). Májkárosodás: nem szükséges a ZEPATIER adagjának módosítása enyhe májkárosodásban (Child-Pugh A) szenvedő betegeknél. A ZEPATIER ellenjavallt közepesen súlyos vagy súlyos májkárosodásban (Child-Pugh B vagy C) szenvedő betegek esetében (lásd 4.3 és 5.2 pont). Veseelégtelenség és végstádiumú vesebetegség (ESRD): nem szükséges a ZEPATIER adagjának módosítása enyhe, közepesen súlyos, vagy súlyos veseelégtelenségben szenvedő betegeknél (beleértve a haemodialysisben vagy a peritoneális dialízisben részesülő betegeket is) (lásd 5.2 pont). Gyermekek: a ZEPATIER alkalmazása nem javasolt gyermekeknél és 18 évesnél fiatalabb serdülőknél, mivel a biztonságosságát és hatásosságát ebben a populációban nem állapították meg. **Terhesség, szoptatás:** a ZEPATIER terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nincs megfelelő és jól kontrollált vizsgálat. Nem ismert, hogy az elbasvir vagy a grazoprevir és metabolitjaik kiválasztódnak-e a humán anyatejbe. A rendelkezésre álló, állatkísérletek során nyert farmakokinetikai adatok az elbasvir és a grazoprevir kiválasztódását igazolták az anyatejbe. A ZEPATIER alkalmazása előtt el kell dönteni, hogy a szoptatást függesztik fel, vagy megszakítják a kezelést/tartózkodnak a kezeléstől. **Gyógyszerinterakciók:** a grazoprevir az OATP1B drog transzporterek szubsztátja. A ZEPATIER együttes alkalmazása ellenjavallt olyan gyógyszerekkel, amelyek gátlójak az OATP1B transzportereket (lásd 4.3 és 4.4 pont). Az elbasvir és a grazoprevir a CYP3A és a P-gp szubsztátjai. A CYP3A vagy a P-gp induktoraival a ZEPATIER-rel történő együttes alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 és 4.4 pont). A ZEPATIER együttes alkalmazása erős CYP3A gátlókkal emeli az elbasvir és a grazoprevir plazmakoncentrációját, ezért az együttes alkalmazás nem javasolt (lásd 2. táblázat és 4.4 pont). **Főbb mellékhatások:** a klinikai vizsgálatokban a leggyakrabban jelentett mellékhatások (több mint 10%) a fáradtság és a fejfájás voltak. A ribavirinnel vagy nélküli ZEPATIER-rel kezelt vizsgálati alanyok kevesebb mint 1%-ánál jelentkeztek súlyos mellékhatások (hasi fájdalom, transziens ischaémás attack és anaemia). **Felírás előtt kérjük, olvassa el a teljes alkalmazási előírást, különös tekintettel a pontos indikációkra (4.1), adagolásra és alkalmazásra (4.2), ill. a figyelmeztetésekre (4.4).** (04/12/2017 EMA/H/C/4126/IB/10)

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást.

Referenciák: 1. Zeuzem et al. Grazoprevir-Elbasvir Combination Therapy for Treatment-Naive Cirrhotic and Noncirrhotic Patients With Chronic HCV Genotype 1, 4, or 6 Infection. *Ann Intern Med.* 2015;163:1–13. doi:10.7326/M15-0785. 2. Clark VC, Peter JA, Nelson DR. New therapeutic strategies in HCV: second-generation protease inhibitors. *Liver Int.* 2013;33(suppl 1):80–84. 3. Kwo P, Jacobson I, Lawitz E, et al. Elbasvir/grazoprevir in cirrhotic patients with HCV infection. Poster presented at: 25th Asian Pacific Association for the Study of the Liver, February 20–24, 2016; Tokyo, Japan. Published in *Hepatology* (2016) 10 (Suppl 1):S1–S506. 4. European Association for the Study of Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. *J Hepatol.* 2016; <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2016.09.001>. 5. ZEPATIER alkalmazási előírás.



MSD

MSD Pharma Hungary Kft.

1095 Budapest, Lechner Ödön fasor 8., Telefon: 06-1-888-5300, Fax: 06-1-888-5388, hungary_msd@merck.com
A dokumentum lezárásának ideje: 2018. január 25., INFC-1231147-0039

MAGYAR BELORVOSI ARCHÍVUM

MIBA

A MAGYAR BELGYÓGYÁSZ TÁRSASÁG LAPJA

A MAGYAR AFEREZIS TÁRSASÁG
ÉS A MAGYAR HYPERTONIA TÁRSASÁG TÁMOGATÁSÁVAL

A KIADVÁNY A MAGYAR TUDOMÁNYOS AKADÉMIA TÁMOGATÁSÁVAL KÉSZÜLT

		ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNYEK
DR. NAGY VIKTOR	5	ERŐTELJES VÉRNYOMÁSCSÖKKENTÉS A KARDIOVASZKULÁRIS MEGELŐZÉS ÉRDEKÉBEN. ÚJ VÉRNYOMÁSCSÖKKENTŐ AJÁNLÁS AZ AMERIKAI HYPERTONIÁSOKNAK
DR. GERŐ LÁSZLÓ	17	ANGIOPOETINGÁTLÁS: ÚJ LEHETŐSÉG A DYSLIPIDAEMIÁK KEZELÉSÉBEN?
DR. APOR PÉTER DR. LÉGRÁDY JÓZSEF	26	TESTEDZÉS – SPORT – VESEMŰKÖDÉS; A VESEBETEGEK EDZÉSE
		EREDETI KÖZLEMÉNY
DR. MAGYAROSI DEBORA DR. HARAGH ATTILA DR. SZINKU ZSOLT DR. MAKARA MIHÁLY DR. ÚJHELYI ESZTER DR. HUNYADY BÉLA	29	KÉRDŐÍVALAPÚ VÍRUSHEPATITIS-SZŰRÉS TAPASZTALATAI KAPOSVÁRON
		ESETTANULMÁNY
DR. SIMON ANDRÁS DR. KISS LORETTA ZSUZSA DR. JÁRAI ZOLTÁN	34	A BACHMANN-NYALÁB BLOKKJA. A PITVARFIBRILLÁCIÓ NEM KÖZISMERT HAJLAMOSÍTÓ TÉNYEZŐJÉRŐL EGY ESETBEMUTATÁS KAPCSÁN
		MŰVÉSZET
DR. TULASSAY ZSOLT (SZERK.)	39	PINTÉR ISTVÁN PÁL FESTŐMŰVÉSZ – A FÉNY FESTŐJE
DR. TULASSAY ZSOLT (SZERK.)	46	A KÉPZŐMŰVÉSZET ÉS A ZENE KÖLCSÖNHATÁSA. CSÁNYI KATALIN SZOBRÁSZMŰVÉSZ ARS POETIKÁJA
MÉSZÁROS ÁDÁM	52	EXPRESSZÍV A KIFEJEZÉSBEN. HAJNAL JÁNOS A KISCELLI MÚZEUMBAN

EMLÉKEZTETŐ ÉS TOBORZÓ LEVÉL MINDEN BELGYÓGYÁSZ ÉS LEENDŐ BELGYÓGYÁSZ RÉSZÉRE

Tisztelt Professzorok, Főorvosok!
Kedves Kollégák!

Talán nem szükséges Önöknek hangsúlyozni a belgyógyászat mint integráló diszciplína fontosságát. A belgyógyásztársadalmat szervezetileg a **Magyar Belgyógyász Társaság (MBT)** integrálja, amely két évente tartja nagygyűlését, legközelebb **2018. november 15–17.** között Budapesten. A közbeeső időszakokban zajlanak az egyes szekciók, a Dunántúli, a Dél-alföldi, az Észak-magyarországi és a Családorvosi szekciók ülései.

A társaság hivatalos folyóirata a **Magyar Belorvosi Archívum (MBA)**, ami az egyik legrégebbi magyar orvosi folyóirat, amely **71. éve** jelenik meg folyamatosan. Külföldi minták alapján a papírfomátum mellett **elektronikusan, on-line formában is** hozzáférhető az MBT tagjai számára. A szerkesztőség várja a közleményeket.

Javasoljuk, hogy rendezze tagságát, illetve ha még nem tag, akkor lépjen be a társaságba, amit a **www.belgyogyasztarsasag.hu** honlapon keresztül megteheti. Különösen várjuk a fiatalok, a szakorvosjelöltek jelentkezését. A tagdíj 3500 Ft/év, nyugdíjasoknak 1500 Ft/év, ami **bankátutalással** is fizethető, s amelyről a Társaság számlát ad (MBT bankszámlaszám **OTP 11708001-20382306**).

Bízunk abban, hogy a belgyógyászok szakmai szervezete által nyújtott lehetőségekkel továbbra is él, illetve élni fog. Az elnökség minden szakmai és szervezeti kérdésben készséggel áll rendelkezésre.

Titkárság: **gudman.krisztina@med.semmelweis-univ.hu**

Budapest, 2018. 01. 22.

DR. SZATHMÁRI MIKLÓS
az MBT elnöke

DR. HERSZÉNYI LÁSZLÓ
az MBT főtitkára

DR. GASZTONYI BEÁTA
az MBT titkára

DR. KALABAY LÁSZLÓ
az MBT titkára,
a Családorvosi Szekció elnöke

DR. SZALAY FERENC
az MBT gazdasági titkára

E SZÁMUNK SZERZŐI

Dr. Apor Péter

Általános orvosi diplomáját 1960-ban szerezte summa cum laude minősítéssel. Belgyógyász és sportorvosi szakvizsgát tett. 1986-ig a TF Kutató Intézet osztályvezetője, majd annak feloszlata után, 1987 januárjától a Svábhegyi Gyermekgyógyintézet III. osztályának főorvosa volt 2003-ig, nyugdíjazásáig. Nyolc éven át az Int J Sports Science (Anglia) szerkesztőbizottsági tagja volt. Eddigi közel hatvanéves orvosi tevékenysége során mindig végzett kutatómunkát és betegellátást. A Kardiovaszkuláris Társaság Tudományos Bizottságának vezetője volt másfél évtizedig, vezetőségi tag ott, a Sportorvosi Társaságban, a Sporttudományi Társaságban. A Hipertónia Társaság, a Kardiológus Társaság tagja. Állandó referáló rovatot tölt meg a Sportorvosi Szemlében és a Sporttudományi Szemlében, az Orvosi Hetilap sokszorosan kitüntetett referense (2017-ben 26 referátuma jelent meg itt). Kandidátusi fokozatát 1974-ben nyerte el. Szakmai közleményei száma 370 felett, 15 szakönyvben írt fejezetet. Három főiskolai-egyetemi tankönyv szerzője. Szakmai-szépirodalmi könyve az Aforizmák (Semmelweis Kiadó 2012). Jelenleg limitált időben sportorvosi rendelőt végez a Sportkórházban és rehabilitációt (kardiovaszkuláris és belgyógyászati betegségek) oktat a TE-n.

Dr. Gerő László

Orvosi diplomáját a Budapesti Orvostudományi Egyetemen szerezte 1968-ban. Pályája kezdetétől az Egyetem I. Sz. Belklinikáján dolgozik, 1997-től mint egyetemi tanár. Jelenleg az Egyetem professor emeritusa. Belgyógyász és endokrinológus szakképesítésekkel, valamint diabetológiai és lipidológiai minősítésekkel rendelkezik. 1981-ben lett az orvostudomány kandidátusa, 1994-től az MTA doktora. 1979-80-ban, majd 1990-91-ben 1-1 éven át Németországban végzett kutatómunkát mint Humboldt-ösztöndíjas. 1993-ban három hónapon át a Gutenberg Egyetemen dolgozott Mainzban mint vendégprofesszor. Jelenleg az I. Sz. Belklinikai diabetológiai szakambulanciáján gondoz diabeteses és hyperlipidaemiás betegeket. 2011-ben a nemzeti erőforrás miniszter Batthyány–Strattmann-kitüntetésben részesítette.

Dr. Magyarosi Debora

A kolozsvári Iuliu Hatieganu Orvostudományi és Gyógyszerészeti Egyetem Általános Orvostudományi Karán szerzett orvosdoktori diplomát 2006-ban. 2008-tól a Tolna Megyei Balassa János Kórház Diabetológia osztályán dolgozott, majd 2011-től a Somogy Megyei Kaposi Mór Oktató Kórház dolgozójaként belépett a tüdőgyógyászati szakképzésbe. Rezidensi ideje alatt a gasztroenterológia iránt jelentkező fokozottabb érdeklődése nyomán szakváltás mellett döntött. 2016-ban szerzett gasztroenterológia szakvizsgát. 2018 tavaszi belgyógyászat szakvizsgára készül.

Dr. Nagy Viktor

Orvosi pályáját 1978-ban kezdte a Károlyi Kórház II. (Kardiológiai) Belgyógyászati Osztályán. Belgyógyász és kardiológiai szakvizsgát követően, 1996 óta dolgozik a Semmelweis Egyetem II. Sz. Belgyógyászati Klinikáján, vezeti a klinikán működő Hypertonia Központot. Tagja a Magyar Kardiológusok Társasága Tanácsadó Testületének, vezeti a Társaság Gyógyszerterápiás és Biomarker Munkacsoportját. Európai Kardiológus diplomával, hipertónológus és felnőtt transthoracalis echokardiográfia licenccel rendelkezik. Az Orvosi Hetilap, a Kardiológus és a Granum szerkesztője.

MBA

MAGYAR BELORVOSI ARCHÍVUM

A MAGYAR BELGYÓGYÁSZ TÁRSASÁG LAPJA
JOURNAL OF THE HUNGARIAN
SOCIETY OF INTERNAL MEDICINE

Főszerkesztő / Editor in Chief:

Dr. Szathmári Miklós

E-mail: szatmik@bell.sote.hu

Előző főszerkesztők (Past Editors):

Dr. Hetényi Géza (1947–1949)

Dr. Gömöri Pál (1950–1958)

Dr. Julesz Miklós (1959–1962)

Dr. Magyar Imre (1963–1982)

Dr. Lehoczky Dezső (1983–1998)

A szerkesztőbizottság elnöke /

Chief of the Editorial Board:

Dr. Tulassay Zsolt

Szerkesztőbizottság / Editorial Board:

Dr. Czákó László

Dr. Dank Magdolna

Dr. Domján Gyula

Dr. Eggenhofer Judit

Dr. Gasztorny Beáta

Dr. Hersényi László

Dr. Hunyady Béla

Dr. Járny Zoltán

Dr. Karádi István

Dr. Kempler Péter

Dr. Masszi Tamás

Dr. Patai Árpád

Dr. Poór Gyula

Dr. Szalay Ferenc

Dr. Szekanez Zoltán

Dr. Vasas Livia

Dr. Wittmann István

International Editorial Board

Fabio Farinati (Padua)

Gergely István (Marosvásárhely)

Günther Krejs (Graz)

Peter Malfetheriner (Magdeburg)

Harthmuth Neumann (Freiburg)

Jaroslav Regula (Varsó)

Szabó Gyöngyi (Boston)

Kézirat, levél a következő címre érkezzen:

Szerkesztőség / Editorial Office:

Magyar Belorvosi Archivum

1083 Budapest, Korányi Sándor u. 2/a

Telefon: 210-0278 Fax: 313-9492

Kiadja a

MEDICINA KÖNYVKIADÓ ZRT.

1072 Budapest, Rákóczi út 16.

Telefon: 312-2650

A kiadásért felel:

a Medicina Könyvkiadó Zrt. igazgatója

Borítótér: Fuchs Tamás, SerWise Stúdió

Nyomdai munkálatok:

Mega-Galaxis Kft., Budapest

Megrendelhető és előfizethető

a MEDICINA KÖNYVKIADÓ ZRT.-nél.

Éves előfizetési díj 6000 Ft + áfa.

A Magyar Belgyógyász Társaság tagsági díja

tartalmazza a lap előfizetési díját.

Megjelenik kéthavonta.

A lapot az előfizetés beérkezésétől postázzuk.

Magyar Belorvosi Archivum © 2018

Minden jog fenntartva.

A folyóiratban megjelent valamennyi eredeti

írásos és képi anyag közlési joga

a Magyar Belgyógyász Társaságot illeti.

A megjelent anyagnak – vagy egy részének –

bármely formában való másolásához,

felhasználásához, ismételt megjelentetéséhez

az MBT írásbeli hozzájárulása szükséges.

Index: 25 532

ISSN 0133-5464

INTERNET <http://www.medicina-kiado.hu>

Dr. Simon András

2001-ben végzett a Semmelweis Orvostudományi Egyetem Általános Orvostudományi karán. Azóta dolgozik a Szent Imre Egyetemi Oktatókórház Kardiológiáján. Belgyógyász, kardiológus adjunktus. A Magyar Kardiológusok Társasága EKG munkacsoportjának leköszönő vezetője, jelenlegi munkacsoportvezető-helyettese. A cardioblog.hu szerkesztője.

ELŐZETES

A Magyar Belorvosi Archívum 2018/2. számának tervezett tartalomjegyzéke:

Komoly Sámuel: Fejfájás a klinikai gyakorlatban, szempontok az elkülönítő kórisméhez

Büki Béla: A szédülés belgyógyászati vonatkozásai

Varga Gergely: Központi idegrendszeri érintettség myelomában. Áttekintés 13 eset tükrében

Kocsis Béla: Viroma. Új szempontok az emésztőrendszeri betegségek megítélésében

Wittmann István: A hormonrezisztenciák lehetséges közös okai a hidroxil szabad gyök hatására képződő kóros tirozinok

Lutár András: A gyomorürülési zavar ritka formája: Bouveret-szindróma

Mihály Emese: Dohányzás és bélbetegségek

Művészeti cikkek

ERŐTELJES VÉRNYOMÁSCSÖKKENTÉS A KARDIOVASZKULÁRIS MEGELŐZÉS ÉRDEKÉBEN. ÚJ VÉRNYOMÁSCSÖKKENTŐ AJÁNLÁS AZ AMERIKAI HYPERTONIÁSOKNAK

Dr. Nagy Viktor

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar; II. Sz. Belgyógyászati Klinika, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS: Az Amerikai Kardiológusok Társasága és az Amerikai Szívalapítvány 2017 novemberében hypertonia-irányelvet adott ki, amelyben új, 130–139 Hgmm-es szisztolés, vagy 80–89 Hgmm-es diasztolés vérnyomásértékekkel határozták meg a hypertonia első fokozatát. Az új hypertonia-irányelv szerint az amerikai felnőttek közel felében (46%) állapítható meg hypertonia. Minden hypertóniás beteget nem gyógyszeresen kell kezelni, ami a túlsúlyosak vagy elhízottak testsúlycsökkentését, szívbarát diétát, pl. a „magas vérnyomás megállításának étkezési tervét” (DASH-diéta), a sóbevitel csökkentését (orvosi ellenőrzés mellett), a káliumpótlást, a fizikai aktivitás növelését megtervezett edzésprogrammal és az alkoholbevitel mérséklését jelenti. Ha a szisztolés vérnyomás ≥ 140 Hgmm, vagy a diasztolés ≥ 90 Hgmm (2. fokozatú hypertonia), akkor mindenkinek gyógyszeres kezelést kell kapnia az életmód módosítása mellett. A célvérnyomás mindenkiben $<130/80$ Hgmm. Azokat a hatóanyagokat kell előnyben részesíteni, amelyek csökkentik a klinikai eseményeket. Ezért a hypertonia kezelésének elsődleges szerepe a thiazid vízhajtók, az ACE-gátlók, az angiotenzinreceptor-blokkolók és a kalciumcsatorna-blokkolók. A vérnyomáscsökkentő kezelés megkezdése 2. fokozatú hypertóniában két különböző osztályba tartozó két elsődleges szerrel ajánlott, ezek lehetnek különálló, vagy fix dózisú kombináció részei. A kezelés célja a vérnyomás és a kardiovaszkuláris kockázat csökkentése.

Kulcsszavak: hypertoniaajánlás, vérnyomásosztály, célvérnyomás, megelőzés, kezelés

**Nagy V: POWERFUL ANTIHYPERTENSIVE THERAPY FOR CARDIOVASCULAR PREVENTION.
NEW HIGH BLOOD PRESSURE GUIDELINES FOR AMERICAN HYPERTENSIVE PATIENTS**

SUMMARY: The American College of Cardiology and the American Heart Association have released a new guideline on hypertension with a new definition that will call 130 to 139 mm Hg systolic or 80 to 89 mm Hg diastolic blood pressure stage 1 hypertension. Nearly half of American adults, 46 percent, will be determined to have hypertension under a new clinical guideline on the high blood pressure (BP). All patients with high blood pressure should be treated with non-pharmacological interventions, which include weight loss for those who are overweight or obese, a heart-healthy diet such as the dietary approaches to stop hypertension eating plan (DASH), sodium reduction, potassium supplementation (under the guidance of a physician), increased physical activity with a structured exercise program, and drinking alcohol in moderation. All people with ≥ 140 mmHg systolic, or ≥ 90 mmHg diastolic blood pressure (stage 2 hypertension) should receive medication (in addition to lifestyle modification). The treatment goal for everyone is $<130/80$ mmHg. Agents that have been shown to reduce clinical events should be used preferentially. Therefore, the primary agents used in the treatment of hypertension include thiazide diuretics, ACE-inhibitors, angiotensin receptor blockers, and calcium channel blockers. Initiation of antihypertensive drug therapy with 2 first-line agents of different classes, either as separate agents or in a fixed-dose combination, is recommended in adults with stage 2 hypertension. The goal of treatment reducing blood pressure and cardiovascular risk.

Keywords: high blood pressure guideline, stage of hypertension, goal of blood pressure, prevention, treatment

Magy Belorv Arch 2018; 71: 5–16.

A Los Angeles vonzáskörzetében lévő Anaheimben tartották 2017. november 11–15. között az American Heart Association (AHA) éves kongresszusát, és 13-án ismertették az új amerikai hypertoniaajánlást. Azt még

nem lehet tudni, hogy a 13-as szám szerencsét hoz, vagy éppen bukott angyalként tűnteti el az új ajánlást, de az biztos, hogy világszenzációt tartalmaz, hiszen új lett a hypertonia meghatározása, az elérendő célvér-

nyomás, és több szempontból a vérnyomásmérés módszertana, valamint a kezelés felépítése is. Az ajánlást 11 orvosi társaság jegyzi, a kiegészítésekkel több száz oldal, már számos szakmai folyóiratban megjelent; az első megjelenésekre hivatkozom.^{21, 26}

Ebben az összefoglaló dolgozatban az ajánlásból több érdekesnek és fontosnak tartható javaslatot mutatok be, majd a rendelkezésemre álló irodalmi adatok szerint megjegyzéseket fűzök hozzá.

Ajánlási osztály és bizonyítékok szintje

A leírtakat alátámasztandó, szupplementumban jelentették meg a felhasznált tanulmányok statisztikai elemzését és megadták az állítások ajánlási osztályait és a bizonyítékok szintjeit, amelyek elég bonyolultak, vagy ha úgy tetszik „árnyaltak”, mindenesetre alaposan eltérnek az Európában megszokottól.^{13, 21}

I. osztály: A haszon nagymértékben meghaladja a kockázatot, „erősen” hatékony.

Ia osztály: Az előny közepes mértékben meghaladja a kockázatot, „ésszerűen” hatékony.

Iib osztály: Az előny valószínűleg meghaladja a kockázatot, „lehet” hatékony.

III. osztály: Az előny megegyezik a kockázattal, nem hatékony.

IV. osztály: A kockázat nagyobb, mint az előny, veszélyes.

A szint: Több randomizált kontrollált tanulmányból vagy metaanalízisből, vagy nagy minőségű regiszterből származó bizonyíték.

B-R szint: Egy vagy több közepes szintű randomizált kontrollált tanulmányból, vagy közepes minőségű metaanalízisből származó bizonyíték.

B-NR szint: Egy vagy több jól kidolgozott és kivitelezett nem randomizált tanulmányból vagy megfigyelésből vagy regiszterből, vagy ezek metaanalíziséből származó bizonyíték.

C-LD szint: Randomizált vagy nem randomizált megfigyelésen, vagy korlátozott tervezésű és kivitelezésű tanulmányokon alapuló regiszterből, metaanalízisből származó bizonyíték.

C-EO szint: Szakértői egyetértésen vagy klinikai tapasztalon alapuló bizonyíték

Ami mindennek az alapja: vérnyomásmérés

A hypertonia kórisméje és kezelése a vérnyomás pontos mérésén alapul. A szó valódi értelmében hypertoniaajánlást az USA-ban utoljára 2003-ban adtak ki, ez volt a JNC 7. A dokumentumban a kornak megfelelő ismeretek alapján röviden ismertették a vérnyomásmérés technikai lehetőségeit, és felhívták a figyelmet arra, hogy a rendelői vérnyomásmérés módszertanát pontosan be kell tartani, legyen a műszer higanyos, aneroid vagy elektronikus. A rendelőben mért értékek szerint kell azután meghatározni a vérnyomás osztályait. Megemlítették a 24 órás vérnyomás-monitorozást (ABPM) és az otthoni önvérnyomásmérést (HBPM), mint technikai újdonságot, kiemelték azt, hogy az e módszerekkel mért vérnyomásértékek alacsonyabbak, mint a rendelői vérnyomás, és alkalmasak a fehérköpeny-hypertonia kiszűrésére.⁷ A 10 évvel később kiadott JNC 8-ban egy szó nem esik a vérnyomásmérés technikájáról, bár a hypertonia diagnózisát és a kezelés célértékét több esetben módosították.¹⁶

Az új ajánlás szakértői rájöttek arra, hogy mindenki csak elbeszél egymás mellett, ha nem határozzák meg pontosan a vérnyomásmérés technikáját, hiszen minden további teendő a kapott értékeken alapul. A pontos vérnyomásmérés ellenőrző listáját ezért táblázatban tették közzé.²⁶ A mérés során be kell tartani minden felsorolt utasítást (*1. táblázat*).

Az ajánlás nagyra értékeli a rendelőn kívül végzett vérnyomásméréseket is, mert azok pontosítják a diagnosztikát, elősegítik a kezelés megtervezését, és szakszerűbbé teszik az orvosi konzultációt. A rendelői és a rendelőn kívüli vérnyomás általában eltér egymástól, nemcsak nagyságában (a rendelői vérnyomás gyakran magasabb), de megjelenési formájában (fehérköpeny-hypertonia, rejtett hypertonia, napszaki ingadozás stb.) is. Az ABPM pontosabb, a HBPM a beteg szempontjából gyakorlatiasabb, egyszerűbb, de bármely módszert választjuk, csak validált műszer eredménye fogadható el. HBPM esetében a betegnek kell betartania a méréssel szemben támasztott technikai szabályokat. Részt kell vennie a méréssel kapcsolatos képzésen. Csak automata műszerrel történhet a mérés, mert így számos technikai részletkérdéssel nem kell törődni. A rendelői méréshez hasonlóan kell megtenni az előkészületeket, kell felvenni a megfelelő testhelyzetet, kiválasztani a mandzsettát, mérni a két kar közötti különbséget, kije-

Rövidítések: ABPM: 24 órás ambuláns vérnyomás-monitorozás; ACC: American College of Cardiology; ACCORD: Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Trial; ACSy: acut coronaria syndroma; AHA: American Heart Association; ARB: angiotenzinreceptor-blokkoló; ASCVD: atherosclerotic cardiovascular disease; BP: vérnyomás; CV: cardiovascularis; CVD: cardiovascular disease; DASH-diéta: Dietary Approaches to Stop Hypertension; DBP: diasztolés vérnyomás; DM: diabetes mellitus; eGFR: becsült glomerularis filtrációs ráta; ESH: European Society of Hypertension; FDC: fix dózis kombináció; HBPM: otthoni önvérnyomásmérés; HDL: high density lipoprotein; HF: heart failure; HOPE-3: Heart Outcomes Prevention Evaluation-3 Trial; JNC: Joint National Committee; MI: szívizominfarktus; ONTARGET: Ongoing Telmisartan Alone and in Combination With Ramipril Global Endpoint Trial; RF: rizikófaktor; SBP: szisztolés vérnyomás; SPRINT: Systolic Blood Pressure Intervention Trial

1. táblázat. A vérnyomás pontos mérésének ellenőrző listája²⁶

A vérnyomásmérés lépései	Speciális utasítások
1. lépés: a beteg megfelelő előkészítése	A beteg széken ülve lazuljon el >5 percen keresztül (láb a földön, hát megtámasztva) A beteg a mérés előtt 30 percig ne dohányozzon, ne mozogjon, ne igyon kávét Mindezek előtt a beteg ürítse ki húgyhólyagját A nyugalmi szakaszban és a mérés alatt senki sem beszélgethet A mandzsetta alatt nem lehet ruha A mérés lehet ülő, vagy fekvő helyzetben, de csak a fentiek elvégzése után
2. lépés: a megfelelő technika kiválasztása	A mérőműszer legyen validált és ellenőrizze a kalibrációt is A beteg alkarját alá kell támasztani Helyezze a mandzsetta közepét a karra a jobb pitvar magasságában (szegycsont közepe) A mandzsetta felfújható részének át kell érnie a kar körfogatának 80%-át. a hallgatózást fonendoszkóppal (tölcsér vagy membrán) kell végezni
3. lépés: a mérések megfelelő elvégzése	Az első viziten mindkét karon meg kell mérni a vérnyomást, azt követően azon a karon kell végezni a méréseket, amelyen a vérnyomás magasabb volt 1-2 percenként ismételje meg a méréseket Az SBP-t becsülje meg a pulzus tapinthatóságának megszűnésével, majd fújja fel a mandzsettát 20-30 Hgmm-rel előlé A Korotkov-hangokat a mandzsetta nyomásának 2 Hgmm/másodperc sebességű csökkentése alatt kell hallgatni
4. lépés: a pontos vérnyomásérték megfelelő meghatározása	SBP az első Korotkov-hang megjelenése, DBP az utolsó megszűnése, kerekítés a legközelebbi páros értékre Jegyezze fel az utolsó gyógyszerbevétel időpontját
5. lépés: az értékek átlagolása	≥2-szer mérjen, ≥2 alkalommal, a méréseket átlagolja a vérnyomás becsléséhez
6. lépés: a mért vérnyomás közlése	Az SBP és DBP közlése a beteggel, szóban és írásban

SBP: szisztolés vérnyomás; DBP: diasztolés vérnyomás

löltni azt a kart, amelyen magasabb a vérnyomás, majd egyperces különbséggel legalább kétszer kell megmérni a vérnyomást, naponta legalább reggel és este a gyógyszerbevétel/étkezés előtt. A mért értékeket a vérnyomáslapban vagy a műszer memóriájában természetesen rögzíteni is kell. Az ABPM során a programozott készülék végzi a méréseket, de a hibák elkerülése érdekében a beteget fel kell világosítani a készülékkel való 24 órás együttélés szabályairól.²⁶

Az ajánlásban a szakértők bemutatnak egy táblázatot is, amely a három módszerrel mért vérnyomás közötti összefüggést hivatott ábrázolni, vagyis azt, hogy különböző rendelői vérnyomásértékeknek milyen ABPM- és HBPM-értékek felelnek meg.²⁶ Ehhez azonban ezen a helyen sem irodalmi hivatkozást, sem pedig a közölt összefüggés minőségét és bizonyítéki szintjét nem adták meg (2. táblázat).

A rendelői vérnyomás, a 24 órás vérnyomás-monitorozás átlagértékei (elsősorban a nappali átlag) és a HBPM-érték összevetése amúgy teljesen logikus törekvés és az ESH Working Group on Blood Pressure Monitoring állásfoglalása szerint nagy adatbázisok vagy tanulmányok eredményén alapul.²³ Ezeket a tanulmányokat általában Európában, Ausztráliában vagy Japán-

2. táblázat. A különböző rendelői vérnyomásokkal összevethető önvérnyomásmérés-értékek (HBPM), valamint az ABPM nappali, éjszakai és 24 órás átlagértékei²⁶

Rendelői BP	HBPM	ABPM nappal	ABPM éjjel	ABPM 24 órás átlag
120/80	120/80	120/80	100/65	115/75
130/80	130/80	130/80	110/65	125/75
140/90	135/85	135/85	120/70	130/80
160/100	145/90	145/90	140/85	145/90

ban végezték, ilyen pl. az Ohasama vagy a Noorderkempen tanulmány.^{18, 20} Lényegében arról van szó, hogy eltérő mérési módszerek esetén milyen vérnyomásértékek fennállásakor egyezik meg a kardiovaszkuláris kockázat. A táblázat érdekessége az, hogy 130/80 Hgmm-ig nem jelez különbséget a rendelői és a rendelőn kívüli vérnyomásértékek között, efölött viszont a rendelői vérnyomást magasabbnak tünteti fel a másik kettőnél. Pl. 160/100 Hgmm-es rendelői vérnyomás 145/90 Hgmm-es rendelőn kívüli vérnyomásértéknek felel meg!²⁶

A szakértők kiemelik azt, hogy a vérnyomás-monitorozási technikák elterjedése speciális hypertoniatípusok elkülönítését tette lehetővé, elsősorban a fehérköpeny hypertoniát és a rejtett („maszkírozott”) hypertoniát. Az ajánlásban több módszert javasolnak ezek felismerésére, gyakorlati szempontok miatt először a rendelői vérnyomást vetik össze az önmérés eredményével, és ha jelentős mértékű az eltérés, akkor ABPM végzése szükséges. A vérnyomástípusokhoz kapcsolható vérnyomásértékeket a 3. táblázat tartalmazza.²⁶

3. táblázat. Vérnyomástípusok a rendelői és a rendelőn kívüli mérések szerint ²⁶		
	Rendelői vérnyomás	HBPM/ABPM
Normális vérnyomás	Nincs hypertonia	Nincs hypertonia
Igazolt hypertonia	Van hypertonia	Van hypertonia
Fehérköpeny-hypertonia	Van hypertonia	Nincs hypertonia
Rejtett hypertonia	Nincs hypertonia	Van hypertonia

A fehérköpeny-hypertonia felismerése azért nagyon fontos, mert a beteg vérnyomáscsökkentő gyógyszerrel való kezelése teljesen felesleges. Prevalenciája 13–35%, gyakoribbá válik időskorban, nőkben és nem dohányzóknál. Hypertoniába való átalakulása évi 1–5%, főleg idősebbekben, elhízottakban és fekete bőrűekben. Néhány tanulmány szerint minimálisan növeli a kardiovaszkuláris kockázatot, sőt az össz mortalitás kockázatát is, és lényegében megegyezik a célértéken levő hypertóniásokéval, ezért nem gyógyszeres kezelést igényel. Kizárására természetesen mindig kell gondolni, a gyanút a magasabb rendelői vérnyomás mellett hiányzó célszervkárosodás veti fel. Maga a fehérköpeny-jelenség különösen akkor fontos, ha a rendelői vérnyomás >20/10 Hgmm-rel magasabb a rendelőn kívüli vérnyomásnál, mert a terápiarezisztens hypertonia helyett csupán pszeudorezisztenciáról van szó.²⁶

Rejtett hypertoniára gyanúsak azok a betegek, akik a rendelőben normális vérnyomásúak, miközben célszervkárosodásuk, esetleg már szövődményük is van. A rejtett hypertonia kardiovaszkuláris kockázata megegyezik a valódi kezeletlen hypertoniáéval, ezért pontos gyógyszeres kezelést igényelnek.²⁶

Megjegyzések a fejezethez: A leírtak alapján valószínűsíthető, hogy az USA-ban nem tartották be pontosan a rendelői vérnyomásmérés szabályait, nemcsak a mindennapi gyakorlatban, hanem a nemzeti vérnyomásregiszterekben, felmérésekben sem, azzal a JNC ajánlások részletesen nem foglalkoztak, a rendelőn kívüli vérnyomásméréseket pedig csupán érdekes új technikáknak könyvelték el. Különösen nagy hibának tűnik a rendelői vérnyomásmérések megismétlésének elmaradása, vagyis a vizitenként legalább két mérés és a következtetések levonásához legalább két vizit mérési eredményére van szükség.^{7,8} Mindez annak a követ-

kezménye, hogy 2003 óta érdemben nem frissítették az ajánlást. Minden országban meg kell adni a vérnyomásmérés arany standardját, mert ha ez nem történik meg, akkor bizonytalanná válik a kardiovaszkuláris kockázat becslése és a randomizált, kontrollált tanulmányokból levonható következtetések értéke. Végül is ezeken a bizonyítékokon alapulnak a szakértői vélemények, és egy hibásan szervezett tanulmány szokatlan eredményei tévedésekhez vezethetnek.

Az európai hypertoniaajánlások a vérnyomásmérés szabályainak betartását szigorúan megkövetelik, és évtizedek óta beépítik a szakértői szövegbe az ABPM és HBPM vizsgálatokból levonható következtetéseket is. A betegek feszültségét a rendelőben egyrészt enyhíteni kell (pihentetés, környezeti hatások befolyásának csökkentése stb.), másrészt pedig az egészségügyi környezeten kívül is meg kell mérteni a vérnyomást.^{1, 4, 14, 20}

Mindezek alapján az USA nem tekinthető „ABPM-hatalom”-nak, és most megpróbálja rohamléptekkel behozni az elmaradását. Az biztos, hogy a hypertoniáról folytatott minden eszmecsere alapja a vérnyomás pontos ismerete, és mérés technikailag a leggyengébb láncszemnek a rosszul reprodukálható rendelői vérnyomásmérés tekinthető.

A hypertonia meghatározása

Általánosan ismert, hogy a magasabb vérnyomásértékek és a növekvő kardiovaszkuláris kockázat között az összefüggés szoros és folyamatos, mégis minden szakértői dokumentum a megfelelő klinikai és közegészségügyi döntéshozatal elősegítése érdekében csoportokba sorolja az egyes vérnyomásszinteket. Mindeddig 140/90 Hgmm volt az az érték, amelynek elérése vagy meghaladása jelentette a hypertoniát, és az egyes nemzeti vagy nemzetközi társaságok ez alatt és fölött további kategóriákat állapítottak meg kockázati vagy kezelési algoritmusok alapján.^{1, 14, 20}

Az amerikai ajánlás is ennek megfelelően 4 szintet különböztet el: normális és emelkedett vérnyomás, valamint 1. és 2. fokozatú hypertonia (4. táblázat), amelyben tehát nincsen semmi különös, „csupán” annyi,

4. táblázat. A rendelői vérnyomás osztályozása felnőttekben az új amerikai ajánlás szerint (a vérnyomásmérés ≥ 2 időpontban, időpontonként ≥ 2 esetben kell elvégezni az 1. táblázat szabályait betartva ²⁶)			
Kategória	Szisztolés vérnyomás (Hgmm)		Diasztolés vérnyomás (Hgmm)
Normális	<120	és	<80
Emelkedett	120–129	és	<80
Hypertonia			
1. fokozat	130–139	vagy	80–89
2. fokozat	≥ 140	vagy	≥ 90

hogy a hypertonia szintjét a 130/90 Hgmm elérésével vagy meghaladásával határozták meg.²⁶

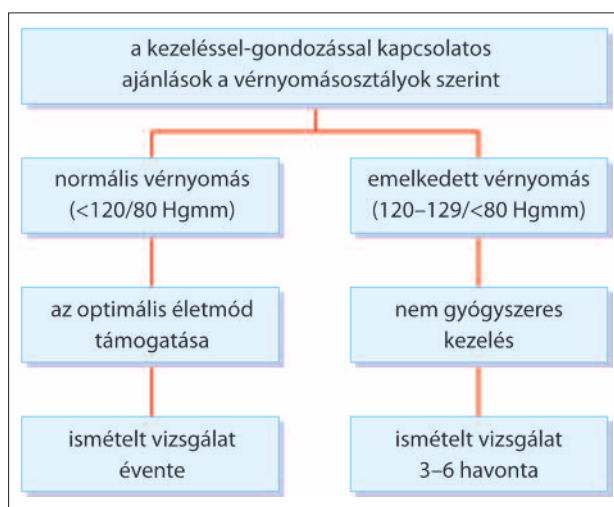
Ez az osztályozás és maga az új határérték alaposan eltér nemcsak a JNC 7 besorolásától,⁷ hanem a világ összes többi vezető hypertoniaajánlásában foglaltaktól.^{14, 20}

Kétségtelen tény, a metaanalízisek azt sugallják, hogy a JNC 7 ajánlásban elkülönített praehypertonia (120–139/80–89 Hgmm) osztályba tartozó egyének kardiovaszkuláris kockázata (mortalitás és morbiditás is) nagyobb, mint a normális vérnyomásúaké, sőt ez igaz praehypertonián belül a magasabb vs. alacsonyabb vérnyomású részbe került egyénekre is.¹⁵ Emiatt a szakértők véleménye szerint az új ajánlásnak pragmatikusan tükröznie kell a vérnyomás és a kardiovaszkuláris kockázat szoros kapcsolatát, ezért módosították a vérnyomás osztályozását. Úgy vélik, hogy az új osztályozás értéke leginkább a kezeletlen felnőttekben, a megelőzésben és a kezelés bevezetésének időzítésében mutatkozik majd meg. Mindenesetre az új határérték azt eredményezi, hogy az USA 20 év feletti lakosságának az eddigi 32%-a helyett 46%-át kell hypertóniásnak tekinteni.²⁶

Megjegyzések a fejezethez: A JNC 7 sok bírálatot kapott az ún. praehypertonia elkülönítéséért, mivel a meghatározás azt sugallta, hogy akinek a vérnyomása 120–139/80–89 Hgmm közé esik, azokban majd később hypertonia alakul ki. Ez természetesen nem igaz, az viszont bizonyítást nyert, hogy a praehypertóniásokból sokan valóban hypertóniások lesznek, pl. a 130/85–139/89 Hgmm közötti tartományban az alacsonyabb vérnyomásúakhoz képest ennek a kockázata kétszeres. Kiderült az is, hogy a vérnyomás az életkorral párhuzamosan fokozatosan növekszik (bár a szisztolés és diasztolés vérnyomás alakulása eltér egymástól, mert a diasztolés vérnyomás 60–70 éves kor után már inkább csökken a merevebbé váló artériák következtében), és ez a növekedés az ipari társadalmakban elsősorban a helytelen életmóddal (sok konyhasót és kevés káliumot tartalmazó étrend, túlzott kalória- és alkoholbevitel, fizikai inaktivitás) áll kapcsolatban. Praehypertóniában tehát mindenkinek az életvitel módosításán keresztül lehet csökkenteni a vérnyomását. Ebből a szempontból az új vérnyomásbeosztás értékes, hiszen a nem gyógyszeres kezelés bevezetését sürgeti. Ez azonban nem a klasszikus értelemben vett orvosi, hanem költségigényes egészségpolitikai feladat. Rengeteg tanulmány bizonyította, hogy az egyének vagy nem töreksenek a helyes életmódra, vagy nem tudják, hogyan kell egészségesen élni, vagy nincs idejük, pénzük, energiájuk betartani az elvárásokat, és ha nincs következtetés támogatás, képzés és ellenőrzés, akkor a nem gyógyszeres kezelés a társadalom legmódosabb, illetve legmagasabbban képzett részéhez tartozó egyéneket kivéve hatástalan.

A kezelés felépítése, célvérnyomás

A vérnyomáscsökkentő gyógyszeres kezeléssel kapcsolatos szemléletet úgy kell átalakítani, hogy önmagában a vérnyomás csökkentése mellett a kardiovaszkuláris kockázat csökkenése is megvalósuljon. Emiatt a kezelés megkezdése előtt fel kell mérni az atheroscleroticus kardiovaszkuláris betegség (ASCVD) fellépésének 10 éves kockázatát is az internetről szabadon letölthető, már pár éve használt AHA/ACC kockázatbecslő program segítségével (<http://tools.acc.org/ASCVD-Risk-Estimator/>). A kezelés felépítését az 1. és 2. ábra mutatja be.



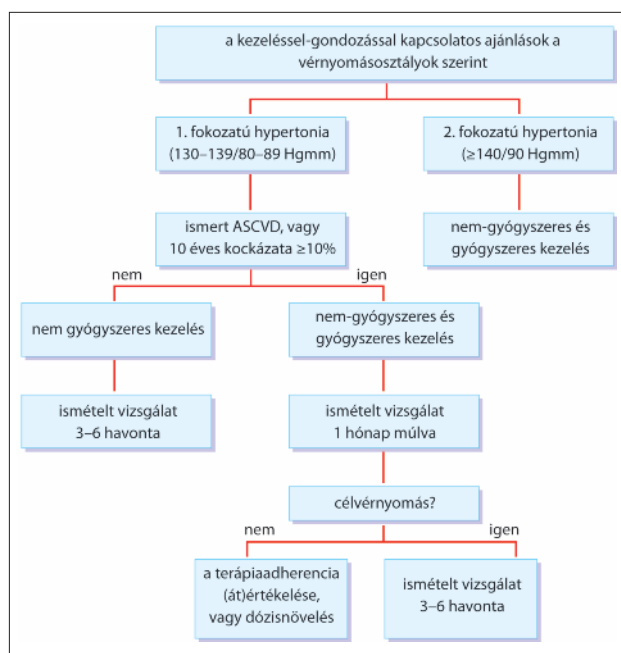
1. ábra. Nem hypertóniás egyének gondozása a vérnyomásosztályok szerint²⁶

A kezelés első lépése mindig az életmód megváltoztatása, hiszen a szakértők véleménye szerint az USA felnőtt lakosságának kb. 80%-át tartósan érinti a hypertonia több súlyos kockázati tényezője, elsősorban az elhízás, a túlzott só- és alkoholfogyasztás, valamint az inaktív életmód.²⁶

A gyógyszeres kezelést illetően új szabályokat léptettek érvénybe:

- ha a vérnyomás $\geq 140/90$ Hgmm, akkor nem gyógyszeres és gyógyszeres kezelés egyaránt szükséges (akkor is, ha nincs szövődmény vagy célszervkárosodás, és a 10 évre előrevetített ASCVD-kockázat $<10\%$, mert a cél a kardiovaszkuláris betegségek elsődleges prevenciója),
- ha a vérnyomás $\geq 130/80$ Hgmm, a nem gyógyszeres kezelés gyógyszerrel való kiegészítése akkor szükséges, ha az ASCVD már fennáll (szekunder prevenció), vagy a 10 évre előrevetített ASCVD-kockázat $>10\%$ (primer prevenció).

Ez tehát azt jelenti, hogy bár az alacsonyabb vérnyomás-határérték jelentős mértékben megnöveli az amerikai hypertóniások számát, de a gyógyszerrel ke-



2. ábra. Hypertóniás betegek gondozása a vérnyomásosztályok szerint²⁶

zeltek aránya ennél várhatóan jóval kisebb mértékben növekszik majd.

A vérnyomáscsökkentő gyógyszer-csoportok közül a diuretikumok, ACE-gátlók, ARB-k és kalciumcsatorna-blokkolók a kezelés elsődleges szerelei, mert nagyszámú bizonyítékkal rendelkeznek a kardiovaszkuláris események számának csökkentését illetően. A béta-receptor-blokkolók esetében az a legnagyobb probléma, hogy speciális kardiológiai indikáció nélküli esetekben nem bizonyított kardiovaszkuláris preventív hatásuk, ezért nem kerültek be az első vonal szereik közé. A második vonal szereik alkalmasak a vérnyomás csökkentésére, bár a tolerálhatóságuk és biztonságosságuk problematikus, és szintén hiányoznak a bizonyítékok a kardiovaszkuláris prevenciót illetően.²⁶

A szakértők az ismert és évtizedek óta követett elveket (elsőnek választandó gyógyszerek, betegspecifikus tényezők, komorbiditás, párhuzamos gyógyszerelés, gyógyszer-interakciók, egyéni és társadalmi költségek) hangoztatva a gyógyszerhűség megtartására és a nagyobb hatékonyság – kevesebb mellékhatás elve alapján a 2-3 hatóanyagot fix kombinációban tartalmazó kezelésre irányítják a figyelmet. Javaslatuk alapján, ha a hypertonia 2. fokozatú, akkor már első lépésként is a két hatóanyagból álló fix dózisé kombinációt (FDC) kell(ene) alkalmazni.²⁶

Tiltott kombinációnak számít az azonos gyógyszer-osztályon belüli kombináció (pl. két béta-receptor-blokkoló, ACE-gátló, nondihidropiridin kalciumantagonista), azonos hatású gyógyszer-osztályok kombinációja (ACE-gátló, ARB, direkt renin-gátló), ugyanakkor javasolható a thiazidok és káliummegtakarító diuretikumok, sőt alkalmanként a kacsdiuretikumok, vala-

mint a dihidropiridin és nondihidropiridin kalciumantagonisták kombinációja.²⁶

Megjegyzések a fejezethez: Az ajánlás egyik legfontosabb újítása és kihívása az alacsonyabb vérnyomástartományban is előírt gyógyszeres kezelés. A szándék egyértelműen jó, hiszen minél magasabb a vérnyomás, annál nagyobb az ASCVD fellépésnek kockázata, a következményesen megnövekvő mortalitás és ez még a praehypertóniás csoporton belül is észlelhető. A kezelés felépítésében szereplő AHA/ACC kockázatbecslő programot azonban nem a vérnyomáscsökkentő kezelés javaslatához fejlesztették ki. A túlzott vérnyomáscsökkentés egyetemes hasznáról azonban nagyon kevés, ugyanakkor ellentmondásos adattal rendelkezünk. Három nagy randomizált, kontrollált prevenció tanulmányt (ACCORD, SPRINT, HOPE-3) végeztek az elmúlt évek során, amelyekben megvizsgálták a hagyományos vérnyomáscsökkentéshez képest az erőteljes vérnyomáscsökkentés kardiovaszkuláris események számára kifejtett hatását.^{2, 19, 24} A három tanulmányba beválasztott betegek kockázatukat illetően eltértek egymástól (5. táblázat). A primer végpont minden esetben a halálos és nem halálos kardiovaszkuláris események különféle kombinációja volt. Az intenzív vérnyomáscsökkentő kezelés mellett csak a SPRINT tanulmányban figyelték meg az elsődleges végpont szignifikáns csökkenését, elsősorban az össz- és a kardiovaszkuláris mortalitást, ezért idő előtt felüggesztették a vizsgálatot.²⁴ A másik két tanulmányban a végpont kockázata 7–12%-kal, nem jelentős mértékben csökkent.^{2, 19} A kombinációs végpontok összetevői közül az ACCORD-ban a különféle szélütéstípusok gyakorisága szignifikáns mértékben csökkent, de ezt a csökkenést a másik két tanulmányban nem észlelték. A SPRINT-ben a mortalitáson kívül a szívelégtelenség kockázata is csökkent. Egy dologban teljes egyezés volt, mindhárom tanulmány intenzíven kezelt betegek között ugrásszerűen és szignifikáns mértékben megnőtt a kezeléshez kapcsolható mellékhatások aránya.^{2, 19, 24}

Mivel a SPRINT tanulmány vezetője és az amerikai hypertoniaajánlás főszerkesztője azonos személy, várható volt, hogy az ajánlásban a SPRINT eredményei nagy hangsúlyt kapnak, és ez egyértelművé vált a hypertonia új határértékei és a kezelés célértékei ismeretében. Egy ajánlás tézisei azonban nem lehetnek részrehajlók, ennek a biztosítéka a bizonyítékok osztályai és ereje, amelyet jó előre meghatározunk. A vérnyomáscsökkentő tanulmányok különféle metaanalízisei szerint a hypertóniások vérnyomásának csökkentése csökkenti a nagy kardiovaszkuláris események kockázatát – általában. Ez a kockázatsökkentés azonban individuálisan már nem homogén, mert nagymértékben függ a kiindulási vérnyomás nagyságától, a vérnyomáscsökkentés nagyságától, az életkortól, a fennálló kardiovaszkuláris betegségektől, ezért egyre inkább valószínű az, hogy a kezelés célját minden betegben egyénileg kell meghatározni.^{9, 10, 25, 27}

5. táblázat. Az ACCORD, SPRINT és HOPE-3 tanulmány főbb adatai^{2, 19, 24}

Jellemző	ACCORD	SPRINT	HOPE-3
Kezelés	Erőteljes vs. hagyományos vérnyomáscsökkentés	Erőteljes vs. hagyományos vérnyomáscsökkentés	Candesartan + thiazid vs. placebo
Betegcsoport	DM és CVD, vagy 2 RF*	≥50 év, SBP:130–180 Hgmm és 1 RF**	férfi ≥55 év, nő ≥65 év és 1 RF***
Betegszám	4733	9361	12705
Életkor (év)	62,2	67,9	65,7
Vérnyomásmérő	Omron Healthcare, Lake Forest, IL felügyelt	Omron Healthcare, Lake Forest, IL felügyelet nélkül	Omron model HEM-711DLXCAN felügyelt
Vérnyomás (start)	139/76 Hgmm	140/78 Hgmm	138/82 Hgmm
Szisztolés vérnyomás (elért)	119,3 vs. 133,5 Hgmm	121,4 vs. 136,2 Hgmm	128 vs. 134 Hgmm
Vérnyomáskülönbség (végén)	14,2/6,1 Hgmm	14,8/7,6 Hgmm	6,0/3,0 Hgmm
Elsődleges végpont	CVD esemény első fellépése (CV halálozás, nem halálos MI, nem halálos stroke)	CVD esemény első fellépése (MI, non-MI ACSy, stroke, HF, CV halál)	CVD esemény első fellépése (MI, stroke, CV halál)
Eredmények			
Elsődleges végpont	0,88 (0,73–1,05) p = 0,2	0,75 (0,64–0,89) p <0,001	0,93 (0,79–1,10) p = 0,40
összmortalitás	1,07 (0,85–1,35) p = 0,55	0,73 (0,60–0,90) p = 0,003	0,98 (0,84–1,14) p = 0,78
kardiovaszkuláris mortalitás	1,06 (0,74–1,52) p = 0,74	0,57 (0,38–0,85) p = 0,005	0,91 (0,73–1,13) p = 0,40
szívinfarktus	0,87 (0,68–1,1) p = 0,25 (nem halálos)	0,83 (0,64–1,09) p = 0,19 (nem halálos)	0,84 (0,58–1,21) p = 0,34 (halálos + nem halálos)
stroke	0,63 (0,41–0,96) p = 0,03 (halálos) 0,59 (0,39–0,59) p = 0,01 (nem halálos)	0,89 (0,63–1,25) p = 0,50 (nem halálos)	0,80 (0,59–1,08) p = 0,14 (halálos + nem halálos)
szívelégtelenség	0,94 (0,70–1,26) p = 0,67 (halálos + nem halálos)	0,62 (0,45–0,84) p = 0,002 (nem halálos)	0,72 (0,41–1,27) p = 0,26 (nem halálos)

* dyslipidemia, hypertonia, dohányzás, obesitas,
** klinikai/szubklinikai CVD (kivéve stroke, diabetes, HF), vesebaj, ha az eGFR: 20–60 ml/min/1,73 m² (kivéve polycystás vese, proteinuria >1 g/nap), Framingham kockázati arány ≥15%, életkor ≥75 év,
*** elhízás, alacsony HDL-koleszterin, dohányzás, kóros vércukorszint, pozitív családi anamnézis, enyhe vesebetegség, ÉS eközben a tervezett gyógyszeres kezelésnek (candesartan + hydrochlorothiazid) nem volt sem speciális indikációja, sem pedig kontraindikációja

A SPRINT tanulmány eredményeit sokan azért támadják, mert a vérnyomásmérés módszertana eltért a megszokottól, a méréseket ugyanis gyakran a betegek önmagukon „ellenőrzés nélkül” végezték a rendelőben. A használt OMRON készülék validált, a mérés tehát technikailag hiteles, a módszer azonban hasonlít az otthoni mérés körülményeihez. A feltételezések szerint ebben az esetben az „ellenőrzött” (orvosi személyzet által végzett) és a „nem ellenőrzött” (beteg által végzett) vérnyomásmérés eredménye között a különbség hozzávetőleg a rendelői vérnyomás és az otthoni vérnyomás különbségével egyezik meg, az pedig szisztolés vérnyomás esetén 5–15 Hgmm. Ha ez igaz, akkor a SPRINT tanulmány standard kezelési karjában a vizsgálat lezárásakor 140 Hgmm felett maradt a szisztolés

vérnyomás, az intenzív kezelési karon pedig 130–140 Hgmm közé került.¹⁷ Ez viszont sem több, sem pedig kevesebb, mint amennyit a jelenleg is használatban levő európai ajánlás előír ... Az „ellenőrzött” és a „nem ellenőrzött” vérnyomásmérések között mások azonban csupán minimális eltérést találtak, ezért még számos kontrollvizsgálat vár a kutatókra.^{3, 22}

Véleményem szerint a vérnyomás csökkentése hasznos, akkor különösen, ha 140/90 Hgmm felett történik. Mennél alacsonyabb azonban a kiindulási vérnyomás, annál veszélyesebb az intenzív kezelés, ez a veszély pedig különösen a súlyosan remodellálódott érrendszerben lehet nagy, ahogyan ezt pl. az ONTARGET tanulmányban megtapasztaltuk.⁵

Szívelégtelenségben szenvedő és posztinfarktusos

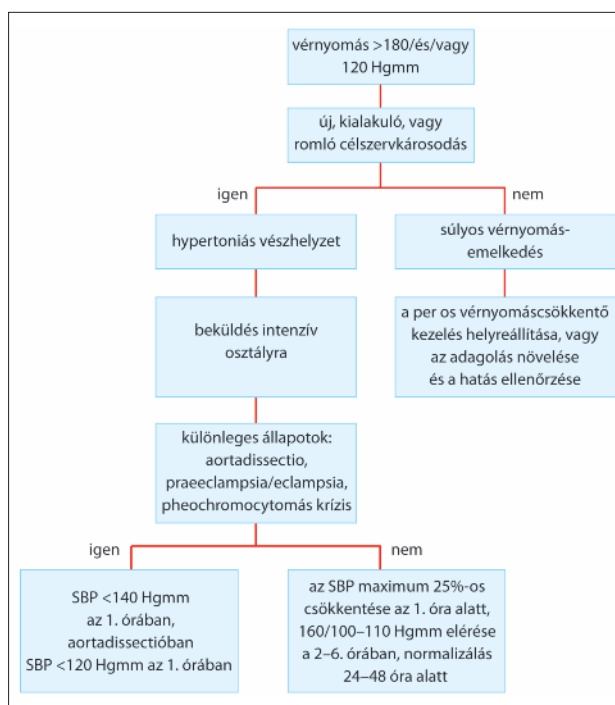
betegeket a szekunder prevenció érdekében vérnyomáscsökkentőkkel kezelünk, és nagyon gyakran a kiindulási vérnyomás eleve a normális tartományba esik. Ezekben a betegekben ún. „szubterápiás” adagokkal kell bevezetni a kezelést, és bár a nagy tanulmányokban alkalmazott adagokat kellene elérni, de a mellékhatások (főleg a várhatóan súlyos hypotonia) miatt ez sokszor lehetetlen. Elgondolkodtató a SPRINT tanulmány végeredménye, de mindenképpen hiányzik még egy hasonlóan eredményes vizsgálat.

Hypertoniás sürgősségi állapotok és társuló kórképek (terápiarezisztencia, agyérbetegségek, perioperatív hypertonia)

A korábbi nézeteket módosítva, kevés összekötő szöveggel, néhány táblázatban és folyamatábrában foglalták össze a hypertoniás sürgősségi állapotokkal kapcsolatos tennivalókat. Ezek ismerete elengedhetetlenül fontos a mindennapi gyakorlatban. A felosztást és a legfontosabb tennivalókat a 3. ábra tartalmazza.

Eszerint, ha a betegek szisztolés vérnyomása >180 és/vagy diasztolés értéke >120 Hgmm, és eközben célszervkárosodás lép fel, illetve a meglevő rosszabbodik, akkor hypertoniás vészhelyzetről van szó, és a vérnyomás azonnali csökkentése szükséges. A beteget késlekedés nélkül parenteralisan kell kezelni, és intenzív osztályra kell szállítani, hiszen a hypertoniás krízishez csatlakozó mortalitás az első évben >79%. A vérnyomás aktuális szintjénél jóval fontosabb a vérnyomás-emelkedés sebessége, mivel a hypertoniás betegek a normális vérnyomásúaknál jobban tolerálják a magasabb vérnyomásértékeket. A tennivaló először ezért nem a túlzott vérnyomáscsökkentés, esetleg a vérnyomás normalizálása, hanem a további emelkedés megakadályozása és a vérnyomás minimális csökkentése. A célvérnyomást az ajánlás a szisztolés vérnyomás maximum 25%-os csökkentéseként határozza meg az első órában, az ezt követő 2–6. órában a beteg állapotát stabilizálni kell, a célvérnyomás pedig 160/100–110 Hgmm. A normális vérnyomást 24–48 óra alatt kell elérni. Ez az óvatosság nagyon kevés összehasonlító tanulmányon, de számos megfigyelésen alapul, a gyorsabb vérnyomáscsökkentés általában megnöveli a maradandó célszervkárosodások arányát. Kiemelnek azonban három különleges állapotot, amelyekben erőteljesebb vérnyomáscsökkentés szükséges: ezek az aortadissectio, a terhességi praeclampsia/eclampsia és a phaeochromocytoma krízis. Aortadissectióban az elérendő szisztolés célvérnyomás <120 Hgmm, a másik két állapotban <140 Hgmm, az első órában.

Ha az SBP 180 és/vagy a DBP 120 Hgmm feletti vérnyomásértékhez nem társul célszervkárosodás, akkor a per os gyógyszeres kezelést kell elkezdeni, újrakezdeni, vagy a gyógyszerek adagját megnövelni. Az ajánlás nem utal semmiféle Magyarországon őshonosnak tekinthető sublingualis gyógyszerelésre. Az ugyanis elég régóta ismert, hogy a krónikus vérnyomás-csök-



3. ábra. A hypertoniás sürgősségi állapotok felismerése és ellátása (SBP: szisztolés vérnyomás)²⁶

kentő kezelés dózisának növeléséhez képest az „urgens, sublingualis vérnyomáscsökkentésnek” semmiféle előnye nincs a szív- és érrendszeri kimenetel szempontjából. A tabletták szétrágatása természetesen megnöveli mind a betegek, mind az orvosok biztonságérzetét, ami nem feltétlenül káros, ám egy remodellált érrendszerben a túlzottan gyorsan csökkenő, majd az eredeti értéket ismét elérő vérnyomás egyáltalán nem tekinthető szerencsés eredménynek, a betegnek pedig elég sok panaszt okoz.

Az amerikai és a magyar gyógyszerforgalmazás különbségei miatt a számos javasolt gyógyszer részletes ismertetése e helyen szükségtelen, a két országban csupán a nitroglicerint, enalaprilat, phentolamin és az ezmolol forgalmazása közös. A hazánkban biztonságosan és eredményesen alkalmazott urapidil viszont az Egyesült Államokban nincs forgalomban. A különféle sürgősségi állapotok ellátásával kapcsolatos legfontosabb ismeretek az 6. táblázatban találhatók meg.²⁶

A hypertoniás sürgősségi állapotokhoz logikailag az ajánlás több fejezete kapcsolódik (terápiarezisztens hypertonia, agyérbetegségek, perioperatív hypertonia).

A terápiarezisztencia meghatározását az új célvérnyomás szerint pontosították: a rendelői vérnyomás $\geq 130/80$ Hgmm, miközben a betegek optimális dózisban szednek ≥ 3 vérnyomáscsökkentőt, amelyek között, ha lehetséges, akkor diuretikum is szerepel; illetve a rendelői vérnyomás <130/80 Hgmm, de a betegek ≥ 4 vérnyomáscsökkentőt szednek.

Szükséges feltételek:

- pszeudorezisztencia kizárása,

6. táblázat. Különböző hypertóniás sürgősségi állapotokban választandó intravénás vérnyomáscsökkentő kezelés²⁶

Klinikai kép	Javasolt gyógyszer	Megjegyzés
Akut aortadissectio	Ezmolol, labetalol	Cél-SBP ≤ 120 Hgmm, 20 percen belül A béta-receptor-blokádnak meg kell előznie az értágító (pl. nicardipin vagy nitroprussid) beadását, hogy megakadályozza a reflexes tachycardia vagy inotrópia hatását
Akut tüdőoedema	Clevidipin, nitroglicerín, nitroprussid	Kontraindikált: béta-receptor-blokkolók
Akut koszorúér szindróma	Ezmolol, labetalol, nicardipin, nitroglicerín	A PDE-5-inhibitorok jelenlétében adott nitrátok súlyos hypotóniát indukálhatnak. Tipikus béta-receptor-blokkoló ellenjavallat: mérsékelt/súlyos LV-elégtelenség tüdőoedemával, bradycardia (<60 /min), alacsony vérnyomás (SBP <100 Hgmm), perifériás áramlászavar, II/III. fokú AV-blokk, obstruktív légúti betegség
Akut veseelégtelenség	Clevidipin, fenoldopam, nicardipin	
Eclampsia vagy praeeclampsia	Hidralazin, labetalol, nicardipin	Gyors BP-csökkentést igényel Kontraindikált: ACE-gátlók, ARB-k, renininhibitorok és nitroprussid
Perioperatív hypertonia (BP $\geq 160/90$ Hgmm, vagy az SBP-növekedés $\geq 20\%$ és ez fennmarad >15 min)	Clevidipin, ezmolol, nicardipin, nitroglicerín	Intraoperatív hypertonia leggyakrabban az anesztézia bevezetése és az intubálás során fordul elő
Akut szimpatikus terhelés, vagy katecholamin-kiáramlás (pl. phaeochromocytoma krízis, carotisendarterectomia utáni állapot)	Clevidipin, nicardipin, fentolamin	Gyors BP-csökkentést igényel
Akut intracerebrális haemorrhagia	Nincs javaslat, kontraindikált a nitroprussid (a cianid neurológiailag toxikus), és a fenoldopam (agynyomás-fokozódás)	Ha az SBP: 150–220 Hgmm, nincs szükség akut vérnyomáscsökkentésre Ha az SBP >220 Hgmm, intravénás kezelés és vérnyomás-monitorozás szükséges
Akut ischaemiás stroke		Fibrinolízis egyéb kontraindikáció hiányában akkor történhet, ha a BP $<185/110$ Hgmm. Fibrinolízis után 24 órán keresztül a célvérnyomás $<180/105$ Hgmm. Ha a fibrinolízis kontraindikált és a BP $>220/110$ Hgmm, akkor a BP-csökkentés 15% az első 24 óra során. Ha pedig a BP $\leq 220/110$ Hgmm, akkor az első 48–72 óra során az akut vérnyomáscsökkentés nem hasznos

- pontosan előírt rendelői vérnyomásmérés,
- gyógyszeresedés az előírásnak megfelelő,
- fehérvérsejt-hypertonia kizárása (otthoni, munkahelyi, 24 órás vérnyomásmérések),
- életmód tisztázása és sz. sz. hatékony életmód-kezelés,
 - elhízás,
 - fizikai inaktivitás,
 - túlzott alkoholfogyasztás,
 - sok sós és kevés rostot tartalmazó étrend,
- gyógyszerhatások (vérnyomásemelő hatóanyagok) felismerése, kiküszöbölése (7. táblázat),
- szekunder hypertonia kizárása.

Terápiarezisztencia esetén a gyógyszeres kezelés fontos szempontjai:

- maximalizált adagú diuretikus kezelés,
- kombináció mineralokortikoidreceptor-antagonistával,
- többféle hatásmechanizmusú gyógyszerek kombinációja,
- krónikus vesebetegségekben kacsdiuretikumok használata,
- erős hatású vazodilatátorok alkalmazása (pl. minoxidil, amely hazánkban tablettaként nincs forgalomban).

7. táblázat. Vérnyomásemelő gyógyszerhatások²⁶

Alkohol	Alkoholfogyasztás korlátozása (férfiakban ≤ 2 ital/nap, nőkben ≤ 1 ital/nap)
Amfetaminok	Megszakítás, vagy az adag csökkentése; gyógyszer helyett viselkedésterápia megfontolása figyelemhiányos/hiperaktivitási kórképekben
Antidepresszánsok (pl. MAOI, SNRI, TCA)	Figyelembe kell venni az alternatív hatóanyagokat (pl. SSRI); MAOI kezelés esetén kerülni kell a tirozint tartalmazó élelmiszereket
Atípusos antipszichotikumok (pl. clozapin, olanzapin)	Megszakítás, vagy az adag csökkentése; gyógyszer helyett viselkedésterápia megfontolása; figyelembe kell venni az alternatív hatóanyagokat, amelyek súlygyarapodás, cukorbetegség és dyslipidaemia kisebb kockázatával járnak (pl. aripiprazol, ziprasidon)
Koffein	Koffeinfogyasztás korlátozása (<300 mg/nap), beállítatlan hypertóniában kerülni kell, hypertóniában a vérnyomás akut emelkedéséhez vezethet, de hosszú távú használata nem növeli sem a vérnyomást, sem a kardiovaszkuláris kockázatot
Érszűkítő orrcseppek (pl. phenylephrin, pseudoephedrin)	Csak a lehető legrövidebb ideig, de súlyos, vagy beállítatlan hypertóniában kerülni kell; figyelembe kell venni az alternatív hatóanyagokat (pl. orr: sóoldat, intranasalis kortikoszteroidok, antihisztaminok)
Gyógynövények, pl. ma huang gyógyfű (ephedrintartalmú), közönséges orbáncfű, vagy Szent János virága (MAOI, COMT-gátlás, yohimbin?)	Használatuk kerülése ajánlott
Immunszuppresszív szerek (pl. ciclosporin)	Tacrolimus használata inkább javasolt, mert kisebb vérnyomásemelő hatása van
Orális fogamzásgátlók	Hatóanyag csökkentése (pl. 20–30 mcg etinil-ösztadiol), csak progesztintartalmú fogamzásgátló, alternatív fogamzásgátlás (pl. IUD); alkalmazásuk kerülendő céltérket el nem érő hypertóniában
NSAID	Szisztémás NSAID-kezelés kerülése, ha lehetséges; alternatív fájdalomcsillapítók használata (pl. acetaminophen, tramadol, lokális NSAID)
Kábítószeres, „partidrogok” (pl. kokain, „Bath Salts”, MDPV stb.)	Használatuk kerülése ajánlott
Szisztémás kortikoszteroidok	Használat kerülése, megszakítása, vagy az adag csökkentése, ha lehetséges; alternatív kezelési módok (inhalálás, krém stb.) választása
Angiogenezisgátlók (pl. bevacizumab) és tirozinkináz-inhibitorok (pl. sunitinib, sorafenib)	A vérnyomáscsökkentő kezelés megkezdése, vagy az adag növelése

Hypertóniával foglalkozó szakembernek kell bemutatni az összes szekunder hypertóniást, illetve azokat a betegeket is, akiknek 6 hónap alatt sem sikerült célértékre csökkenteni a vérnyomását. A terápiarezisztens hypertóniásokkal azért kell kiemelten foglalkozni, mert őket érinti a célszervkárosodások és szövödmények, valamint a hypertóniás sürgősségi állapotok nagy többsége.²⁶

A kritikusan magas vérnyomás hirtelen csökkentése sok szövödményt okozhat. Ebből a szempontból a legérzékenyebb szervünk talán az agy.

Intracerebrális vérzés esetén a túlzott vérnyomás-emelkedés (SBP >220 Hgmm) urgens ellátást igényel parenteralis szerrel, a vérnyomást pedig folyamatosan monitorozni kell. Ha azonban az SBP 150–220 Hgmm közötti, akkor az első hat órában a 140 Hgmm alatti vérnyomás elérése a kimenetelt nem javítja, potenciálisan káros lehet.

Akut ischaemiás stroke-ban a betegek 80%-ának túlzottan magas a vérnyomása, elsősorban természet-

esen a hypertóniásoké. A vérnyomás az akut tünetek fellépése után 90 perc alatt spontán csökkenhet, amelyet be kell számítani a kezelés hatásába. A magasabb vérnyomásértékek megtartják az ischaemiás szövet agyi perfúzióját, minimálisra csökkentik az agyi oedema súlyosbodását és az ischaemiás szövet vérzéses transzformációját. A korai (48–72 óra) parenteralis vérnyomáscsökkentés emiatt általában előnytelen, de fibrinolízis előtt és ha a BP $>220/110$ Hgmm, akkor szükséges.²⁶

A perioperatív szakban fennálló vagy romló hypertonia súlyosságával párhuzamosan megnöveli a kardiovaszkuláris és cerebrovaszkuláris események, valamint a vérzések kockázatát.⁶ Randomizált, kontrollált vizsgálatok hiányában az általános szabályok betartásával, az állapotrosszabbodáshoz potenciálisan hozzájáruló tényezők (só-víz háztartás, volumenexpánzió, fájdalomérzés, szorongás, hiányos oxigénellátás, húgyhólyagfezsülés stb.) rendezésével kell megelőzni a hypertóniás sürgősségi állapot fellépését. Fel kell készülni a re-

bound hypertonia (béta-receptor-blokkolók, centrális szerek hirtelen kihagyása) kivédésre. A krónikus béta-receptor-blokkoló kezelést nem szabad megszakítani, mert a tanulmányok hosszú távon előnyös hatásukat igazolták, miközben a műtét napján és nagy adaggal megkezdett kezelés kockázatos. Korlátozottak és elmentmondások az ACE-gátlók és ARB-k alkalmazásával kapcsolatos ismereteink. Megfontolás tárgya, hogy a műtét kezdete előtt 24 órával adásukat le kell állítani, mert így csökkenthető az intraoperatív hypotonia és ennek következtében a kardiovaszkuláris események (összmortalitás, szívinfarktus, stroke) gyakorisága.

Az SBP nagysága és a műtéti kockázat közötti kapcsolat nem tisztázott, de 180 Hgmm felett elektív műtét nem végezhető el.¹¹ DBP esetén 110 Hgmm tekinthető határvonalnak. Efölött ugyanis igazoltan gyakoribbak a szívritmuszavarok, a szívizom-ischaemia és -infarktus, a neurológiai szövődmények és a veseelégtelenség.¹² A posztoperatív hypertonia carotisendarterectomia után megnöveli a neurológiai deficit gyakoriságát, coronaria-bypassműtét után pedig a kardiovaszkuláris morbiditás kockázatát. Az anesztézia bevezetése a célérték feletti hypertóniásokban erőteljesen megnöveli a vérnyomást és a pulzusszámot, majd műtét közben a vérnyomásesés is túlzott lehet, és ennél jóval (2-3-szor) kisebb reakcióval kell számolni jól beállított vérnyomású betegekben és normotóniásokban. A perioperatív időszakban tehát a per os és intravénás vérnyomáscsökkentők kombinált alkalmazására lehet szükség, a vérnyomás igen pontos monitorozása mellett.²⁶

Megjegyzések a fejezethez: Az ajánlás példamutatóan foglalja össze a hypertonia speciális állapotaival kapcsolatos tennivalókat. A téziseket véleményem szerint át kell venni, úgy ahogy ismertették, és a forgalmazott gyógyszerekkel lehet is alkalmazni. A dolgozatban nem ismertetem az egyéb célszervkárosodásokkal és szövődményekkel kapcsolatos ajánlásokat, mert azok nagymértékben azonosak a hazai és európai ajánlásban leírtakkal.^{1, 20} Talán az atheroscleroticus arteria renalis stenosis/occlusio által okozott renovascularis hypertonia ellátását érdemes megemlíteni. Az ajánlás alacsony szintű, mert szakértői véleményen alapul, de körültekintő kivizsgálás és mérlegelés után a vese revaszkularizációját javasolja.²⁶

Összefoglaló megjegyzések

Az új amerikai hypertoniaajánlás számos tekintetben dogmákat döntött. Az alacsonyabb célvérnyomásértékeket azután hirdette meg, miután a JNC 8¹⁶ és az ESC/ESH2013²⁰ ebben a tekintetben megengedőbb lett, bizonyos esetekben elfogadta a 140/90 Hgmm feletti célértéket. Melyik szakérői csoportnak van igaza? Ennek eldöntéséhez legalább 6–8 év kell, kb. ennyi idő alatt szolgáltatnak eredményt az epidemiológiai vizsgálatok. A biztosítónak a hypertonia kezelése biztosan drágább lesz, a kiegészítő gazdasági területek (sport-szergyártók, szabadidőközpontok, élelmiszerellátók)

forgalma értelemszerűen meg fog nőni. Ha az emberek egészségesebbek lesznek, akkor mindez megéri. Ha viszont éppen a nem gyógyszeres kezelés elterjesztése csorbát szenved, akkor az ajánlás csupán a gazdagok életkilátásait fogja tovább javítani, ők azonban minden társadalomban a kisebbséget képviselik.

Irodalom

1. **A Magyar Hypertonia Társaság Szakmai Irányelv Fejlesztő Munkabizottsága (szerk. Kiss L.):** A hypertoniabetegség ellátása (Az MHT szakmai irányelve 2015.). Hypertonia és Nephrologia 2015; **19** (Suppl 1.): 1-38.
2. **ACCORD Study Group, Cushman WC, Evans GW, Byington RP, Goff DC Jr, Grimm RH Jr, Cutler JA, Simons-Morton DG, Basile JN, Corson MA, Probstfield JL, Katz L, Peterson KA, Friedewald WT, Buse JB, Bigger JT, Gerstein HC, Ismail-Beigi F:** Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med 2010; **362**: 1575-1585. doi: 10.1056/NEJMoa1001286.
3. **Bauer F, Seibert FS, Rohn B, Bauer KAR, Rolshoven E, Babel N, Westhoff TH:** Attended versus unattended blood pressure measurement in a real life setting. Hypertension 2018; **243**-249. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10026.
4. **Beevers G, Lip GY, O'Brien E:** ABC of hypertension. Blood pressure measurement. Part I-sphygmomanometry: factors common to all techniques. BMJ 2001; **322**: 981-985.
5. **Böhm M, Schumacher H, Teo KK, Lonn EM, Mahfoud F, Mann JFE, Mancía G, Redon J, Schmieder RE, Sliwa K, Weber MA, Williams B, Yusuf S:** Achieved blood pressure and cardiovascular outcomes in high-risk patients: results from ONTARGET and TRANSCEND trials. Lancet. 2017; **389**: 2226-2237. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30754-7.
6. **Cheung A:** Exploring an optimum intra/postoperative management strategy for acute hypertension in the cardiac surgery patient. J Card Surg 2006; **21** (Suppl 1): S8-S14.
7. **Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT Jr, Roccella EJ; National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee:** The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. JAMA 2003; **289**: 2560-2572. Epub 2003 May 14. Erratum in: JAMA 2003; **290**: 197.
8. **Crim MT, Yoon SS, Ortiz E, Wall HK, Schober S, Gillespie C, Sorlie P, Keenan N, Labarthe D, Hong Y:** National surveillance definitions for hypertension prevalence and control among adults. Circ Cardiovasc Qual Outcomes 2012; **5**: 343-351. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.111.963439.
9. **Düsing R:** [Treatment targets in hypertension]. Dtsch Med Wochenschr 2017; **142**: 1420-1429. doi: 10.1055/s-0043-107269.
10. **Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, Anderson SG, Callender T, Emberson J, Chalmers J, Rodgers A, Rahimi K:** Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. Lancet. 2016; **387**: 957-967. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01225-8.

11. **Fleisher LA:** Preoperative evaluation of the patient with hypertension. *JAMA* 2002; **287**: 2043-2046.
12. **Howell SJ, Sear JW, Foëx P:** Hypertension, hypertensive heart disease and perioperative cardiac risk. *Br J Anaesth* 2004; **92**: 570-583.
13. http://assets.cardiosource.com/Methodology_Manual_for_ACC_AHA_Writing_Committees.pdf (letöltve 2018. január 5.)
14. <http://guidance.nice.org.uk/CG127/QuickRefGuide/pdf/English> (letöltve 2018. január 5.)
15. **Huang Y, Su L, Cai X, Mai W, Wang S, Hu Y, Wu Y, Tang H, Xu D:** Association of all-cause and cardiovascular mortality with prehypertension: a meta-analysis. *Am Heart J* 2014; **167**: 160-168.e1. doi: 10.1016/j.ahj.2013.10.023.
16. **James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, Lackland DT, LeFevre ML, MacKenzie TD, Oggedegbe O, Smith SC Jr, Svetkey LP, Taler SJ, Townsend RR, Wright JT Jr, Narva AS, Ortiz E:** 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA* 2014; **311**: 507-520.
17. **Kjeldsen SE, Mancia G:** Unobserved automated office blood pressure measurement in the Systolic Blood Pressure Intervention Trial (SPRINT): systolic blood pressure treatment target remains below 140 mmHg. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2016; **2**: 79-80. doi: 10.1093/ehjcvp/pvw002
18. **Kikuya M, Hansen TW, Thijs L, Björklund-Bodegård K, Kuznetsova T, Ohkubo T, Richart T, Torp-Pedersen C, Lind L, Ibsen H, Imai Y, Staessen JA; IDACO investigators:** Diagnostic thresholds for ambulatory blood pressure monitoring based on 10-year cardiovascular risk. *Blood Press Monit.* 2007; **12**: 393-395. doi: 10.1097/MBP.0b013e3282f2b53d.
19. **Lonn EM, Bosch J, López-Jaramillo P, Zhu J, Liu L, Pais P, Diaz R, Xavier D, Sliwa K, Dans A, Avezum A, Piegas LS, Keltai K, Keltai M, Chazova I, Peters RJ, Held C, Yusuf K, Lewis BS, Jansky P, Parkhomenko A, Khunti K, Toff WD, Reid CM, Varigos J, Leiter LA, Molina DI, McKelvie R, Pogue J, Wilkinson J, Jung H, Dagenais G, Yusuf S; HOPE-3 Investigators:** Blood-Pressure Lowering in Intermediate-Risk Persons without Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2016; **374**: 2009-2020. doi: 10.1056/NEJMoal600175.
20. **Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M, Christiaens T, Cifkova R, De Backer G, Dominiczak A, Galderisi M, Grobbee DE, Jaarsma T, Kirchhof P, Kjeldsen SE, Laurent S, Manolis AJ, Nilsson PM, Ruilope LM, Schmieder RE, Sirnes PA, Sleight P, Viigimaa M, Waeber B, Zannad F; Task Force Members:** 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2013; **31**: 1281-1357. doi: 10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc.
21. **Reboussin DM, Allen NB, Griswold ME, Guallar E, Hong Y, Lackland DT, Miller EPR 3rd, Polonsky T, Thompson-Paul AM, Vupputuri S:** Systematic Review for the 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2017. pii: S0735-1097(17)41519-1. doi: 10.1016/j.jacc.2017.11.006.
22. **Rodríguez Padial L, Segura Fragoso A, Alonso Moreno FJ, Arias MA, Villarín Castro A, Rodríguez Roca GC:** Blood pressure differences between one automatic measurement and the mean value of 3 automatic measurements. *SPRINT trial. Med Clin (Barc)* 2017; **149**: 72-74. doi: 10.1016/j.medcli.2017.01.013.
23. **O'Brien E, Parati G, Stergiou G, Asmar R, Beilin L, Bilo G, Clement D, de la Sierra A, de Leeuw P, Dolan E, Fagard R, Graves J, Head GA, Imai Y, Kario K, Lurbe E, Mallion JM, Mancia G, Mengden T, Myers M, Oggedegbe G, Ohkubo T, Omboni S, Palatini P, Redon J, Ruilope LM, Shennan A, Staessen JA, vanMontfrans G, Verdecchia P, Waeber B, Wang J, Zanchetti A, Zhang Y; European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring:** European Society of Hypertension position paper on ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens* 2013; **31**: 1731-1768. doi: 10.1097/HJH.0b013e328363e964. Erratum in: *J Hypertens.* 2013; **31**: 2467.
24. **SPRINT Research Group, Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM, Rocco MV, Reboussin DM, Rahman M, Oparil S, Lewis CE, Kimmel PL, Johnson KC, Goff DC Jr, Fine LJ, Cutler JA, Cushman WC, Cheung AK, Ambrosius WT:** A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med* 2015; **373**: 2103-2116. doi: 10.1056/NEJMoal511939.
25. **Sundström J, Arima H, Jackson R, Turnbull F, Rahimi K, Chalmers J, Woodward M, Neal B; Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration:** Effects of blood pressure reduction in mild hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2015; **162**: 184-191. doi: 10.7326/M14-0773.
26. **Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE Jr, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, DePalma SM, Gidding S, Jamerson KA, Jones DW, MacLaughlin EJ, Muntner P, Oviagele B, Smith SC Jr, Spencer CC, Stafford RS, Taler SJ, Thomas RJ, Williams KA Sr, Williamson JD, Wright JT Jr:** 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2017. pii: S0735-1097(17)41519-1. doi: 10.1016/j.jacc.2017.11.006.
27. **Xie X, Atkins E, Lv J, Bennett A, Neal B, Ninomiya T, Woodward M, MacMahon S, Turnbull F, Hillis GS, Chalmers J, Mant J, Salam A, Rahimi K, Perkovic V, Rodgers A:** Effects of intensive blood pressure lowering on cardiovascular and renal outcomes: updated systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2016; **387**: 435-443. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00805-3.

Levelezési cím: Dr. Nagy Viktor
 Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar, II. Sz. Belgyógyászati Klinika
 1088 Budapest, Szentkirályi u. 46.
 nagy.viktor@med.semmelweis-univ.hu

ANGIOPOETINGÁTLÁS: ÚJ LEHETŐSÉG A DYSLIPIDAEMIÁK KEZELÉSÉBEN?

Dr. Gerő László

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar, I. Sz. Belgyógyászati Klinika, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS: Az elmúlt 25 évben a lipidcsökkentő kezelést világszerte a sztatin dominancia jellemezte. Eszerint az elsőként alkalmazandó szerek a sztatinnak, a terápia elsődleges célja az LDL-koleszterin minél erősebb, legalább 50%-os csökkentése, ami a szív-érrendszeri szövődmények kockázatának 25–40%-os csökkenésével jár. Az LDL-koleszterin hatékony csökkentése ellenére – akár pusztán sztatinnal, akár sztatin plusz ezetimibbel történt a kezelés – a maradék szív-érrendszeri kockázat még mindig jelentős mértékű. Emiatt új, hatékonyabb lipidcsökkentő szerek alkalmazására lenne szükség. A PCSK-9 (proteinkonvertáz szubtilizin kexin-9) elleni monoklonális antitestek az LDL-koleszterin szintjének akár 60%-os csökkentésére is képesek, de ez a kezelés rendkívül költséges. Az MTTP- (mikroszomális triglicerid transzfer protein) gátló lomitapid és az ApoB100-ellenes antiszenz oligonukleotid mipomersen szintén igen hatékony szerek, de mellékhatásukként a triglicerid felhalmozódik a májban, és nő a zsírmáj kialakulásának veszélye. Az ANGPTL (angiotensin-szerű fehérje) vegyületek egy része gátolja a lipoprotein lipázt. E vegyületek aktivitásának gátlása – akár monoklonális antisszal, akár antiszenz oligonukleotiddal – a trigliceridszintet jelentősen, mintegy 80%-kal, az LDL-koleszterint 30%-kal csökkentette. Ezenkívül, e szerek jelentősen csökkentik az inzulinrezisztenciát és a máj triglicerid-tartalmát. Ideális szernek tűnnek a metabolikus szindróma kezelésére. Használhatók kombinációban is, sztatinnal vagy PCSK-9-gátló szerekkel. Klinikai előnyeiket és alkalmazhatóságukat azonban még sikeres II. és III. fázisú vizsgálatokban bizonyítani kell.

Kulcsszavak: lipidcsökkentő kezelés, sztatinnak, PCSK9-gátlók, angiotensin-szerű fehérjék, szív-érrendszeri szövődmények

Gerő L: INHIBITION OF ANGIOPOETIN-LIKE PROTEINS: A NEW POSSIBLE WAY TO TREAT DYSLIPIDEMIAS ?

SUMMARY: Statin treatment has been the prevailing lipid lowering therapy during the last 25 years in the world. Accordingly, the first-line drugs are the statins, the primary goal of treatment is the reduction of LDL-cholesterol level as much as possible but minimum 50 % of the initial value. This therapy resulted in a 25-40 % decrease in the cardiovascular risk. However, the residual cardiovascular risk remains still substantial even after LDL-cholesterol levels have been effectively lowered either with the use of statins alone or in combination with ezetimibe. Therefore, new and more efficacious lipid lowering drugs had to be introduced in the therapy. Monoclonal antibodies to inhibit PCSK-9 (proprotein convertase subtilisin kexin-9) might reduce LDL-cholesterol as much as 60 % but the cost of this treatment is extremely high. Inhibition of MTTP (microsomal triglyceride transfer proteins) with lomitapid or use of an antisense oligonucleotide against ApoB100 are also highly effective treatments but they can increase the triglyceride content of the liver and enhance the risk of steatosis hepatitis. Angiotensin-like proteins (ANGPTLs) inhibit lipoprotein lipase. Inhibition of the activity of ANGPTLs by monoclonal antibodies or antisense oligonucleotides might reduce the level of triglycerides by up to 80 % and LDL-cholesterol by 30 %. Furthermore, these inhibitory drugs can significantly decrease insulin resistance and the triglyceride content of the liver. Thus, they seem to be ideal for the treatment of the metabolic syndrome. They can also be used in combination with statins or the inhibitors of PCSK-9. However, their clinical use and benefit remains to be justified by successful phase II and III studies.

Keywords: lipid lowering therapy, statins, PCSK-9 inhibitors, angiotensin-like proteins, cardiovascular complications

Magy Belorv Arch 2018; 71: 17–25.

Az elmúlt negyedszázad lipidológiai terápiáját a sztatin dominancia jellemezte. Bár a sztatinnal vegyületek már több mint ötven évvel ezelőtt is ismertek voltak, az ak-

kori készítmények használatát sokáig veszélyesnek tartották. Az igazi áttörést a 4S vizsgálat jelentette: a Lancet-ben 1994-ben közölt eredményekkel indult el az a

sztatindiadalút, ami kisebb hullámzásokkal gyakorlatilag ma is tart.

A 4S vizsgálatba (Scandinavian Simvastatin Survival Study) 4444 beteget vontak be, a bevétel feltétele a mérsékelt emelkedett (5,2–8,0 mmol/l) koleszterinszint és egy korábban már elszenvedett kardiovaszkuláris esemény volt. A betegek egyik fele placebót, másik fele napi 20 mg simvastatint kapott (amit szükség szerint 40 mg-ig fel lehetett titrálni. A tanulmány befejezésekor a betegek mintegy kétharmada napi 20 mg, egyharmada napi 40 mg simvastatint kapott). Az öt és fél éves kezelés végére a simvastatint kapó csoportban a kardiovaszkuláris (KV) események (KV halálozás, nem halálos coronariaesemények), valamint az egyéb érrendszeri szövődmények és az összhálózás kockázata szignifikánsan, 30, illetve 42%-kal csökkent ($p = 0,0003 - p < 0,00001$), és ez megalapozta a sztatinterápia mint elsővonalbeli kezelés indikációját a következő évtizedekre.²⁵

A HPS (Heart Protection Study) tanulmány bizonyította, hogy a sztatinkezelés fenti kedvező hatásai a diabeteses betegekre is érvényesek.^{9, 10} Néhány évvel később IVUS- (intravascular ultrasonography) vizsgálatokkal már azt is igazolták, hogy az agresszív sztatinkezeléssel az atheroscleroticus plakk növekedése nemcsak megállítható, hanem a plakk regressziója is elérhető.^{17, 18} Ehhez azonban a kiindulási LDL-K-szintnek legalább 50%-os csökkenésére volt szükség, és ez csak a leghatékonyabb sztatinkészítmények (rosuvastatin, atorvastatin) nagy adagjaival (napi 40, ill. 80 mg) érhető el.

Ugyanakkor, a kétezres évek elején már a fibrátterápiával is szép eredményekről számoltak be. A nagyobb kardiovaszkuláris tanulmányokból csak két fontos vizsgálat: a DAIS vizsgálatban ismételt koronarográfiával igazolták, hogy a napi 200 mg fenofibrát mellett szignifikánsan lelassul a plakkok növekedése,²⁸ a FIELD vizsgálatban pedig szignifikánsan csökkent mind a nem halálos AMI, mind a revaszakularizációs beavatkozások veszélye, s egyúttal szignifikánsan lassult a retinopathia és nephropathia progressziója is.⁵ Mindezek ellenére, a fibrátstudományokban az összhálózás nem csökkent, és plakkregressziót sem sikerült elérni. A két gyógyszer-csoport (fibrátok és sztatínok) alkalmazásával elért legfontosabb eredményeket az 1. táblázat mutatja be.

Ezen eredményeknek megfelelően alakultak ki a dyslipidaemiák kezelésének alapelvei: az elsőként al-

1. táblázat. A fibrátok és a sztatínok hatásának összevetése

Fibrátok

Az LDL-K szintjét 6–10%-kal, a TG szintjét 25–30%-kal csökkentik, kissé emelik a HDL-K szintjét
Szignifikánsan lassítják az atheroscleroticus plakk növekedését (de regressziót nem okoznak)
Csökkentik a mikrovaskuláris szövődmények progresszióját
Csökkentik az KV események/halálozás kockázatát (de: az összhálózást nem csökkentik)
Az eredmények függenek a kiindulási TG-szinttől

Sztatínok

Az LDL-K szintjét 35–55, a TG szintjét 6–10%-kal csökkentik
Nagy adagban plakkregressziót is okoznak
Csökkentik a KV szövődményeket és KV halálozást, valamint az összhálózást is
A klinikai eredmények függetlenek a kiindulási össz- és LDL-koleszterin-szinttől

kalmazandó gyógyszerek a sztatínok, az elsődleges cél az LDL-K erőlyes csökkentése, ehhez elsősorban rosuvastatin vagy atorvastatin adása javasolt, a beteg által még tolerálható maximális dózisban. A célérték a beteg egyéni kardiovaszkuláris kockázatától függ [az egyes rizikócsoportok célértékeivel kapcsolatban a jelen közlemény írásakor éppen folyó VII. Magyar Kardiovaszkuláris Konszenzus Konferencia (MKKK) ajánlásaira utalok]. A lipidcsökkentő kezelés alapelvei gyakorlatilag évek óta nem változtak, de az egyes kockázati szintekhez tartozó betegcsoportok az évek során kibővültek. Így pl. az igen nagy KV kockázatú kategóriába az eredeti betegcsoportok mellé bekerültek a progresszív aortaaneurysmával vagy a súlyos alsó végtagi érszűkülettel („kritikus végtagischaemia”) rendelkező betegek, a nagy kockázatú csoportba bekerültek az egyetlen, de igen nagy kockázati tényezővel rendelkezők (ilyen tényező pl. a 180/110 Hgmm feletti vérnyomás, vagy a 8,0 mmol/l-t meghaladó összkoleszterinszint stb). A jelenlegi hazai irányelvek elsősorban a 2016-os ESC/EAS ajánlást vették figyelembe.³

Az igen nagy kockázatú csoportban az LDL-K szintjét 1,8 mM/l alá kell vinni, vagy a kiindulási szintet legalább 50%-kal kell csökkenteni. Ez a cél természetesen nem minden betegben érhető el. Ilyen esetek-

Rövidítések: ANGPTL: angiopoietin-like protein; ASO: antiszenz oligonukleotid; AUC: area under curve; CAD: coronary artery disease (koszorúér-betegség); CK: kreatinin-foszfokináz; KV: kardiovaszkuláris; ESC/EAS: European Society of Cardiologists/European Atherosclerosis Society; FH: familiáris hyperlipoproteinaemia; HDL-K: high density lipoprotein cholesterol; IDL: intermediate density lipoprotein, IVUS: intravascular ultrasonography; LDL-K: low density lipoprotein cholesterol; Lp(a): lipoprotein(a); LPL-áz: lipoproteinlipáz; LOF: loss-of-function; MKKK: Magyar Kardiovaszkuláris Konszenzus Konferencia; mRNS: messenger-ribonukleinsav; MTTP: mikroszomális triglicerid transzfer protein; OR: odds ratio; PCSK-9: proprotein konvertáz szubtilin kexin-9; sc: subcutan; TG: triglicerid; T2DM: 2-es típusú diabetes mellitus; VLDL: very low density lipoprotein

ben a sztatinkezelést ezetimibbel célszerű kiegészíteni. A koleszterin bélből történő felszívódását egy Niemann–Pick C1L1 nevű transzporter fehérje segíti elő, az ezetimib ezt a fehérjét gátolja. Így szelektíven gátolja a koleszterin, de nem befolyásolja pl. a zsírban oldódó vitaminok felszívódását. A sztatinkezeléshez adott ezetimib további 15–25%-os LDL-K-szint-csökkentést eredményez – és itt fontos hangsúlyozni, hogy az ismert 6%-os szabály miatt az ezetimib nélkül a további 25%-os LDL-K-csökkentéshez a sztatinek adagjának 16-szoros emelésére (négyeszeres duplázásra!) lenne szükség – ami már veszélyes mellékhatásokkal járhat. Az ezetimibkiegészítés természetesen nem csak az LDL-K csökkentését segítette elő: a SHARP, majd az IMPROVE-IT tanulmány eredményei igazolták, hogy krónikus vesebetegségben szenvedő, ill. akut coronaria szindrómán átesett betegekben az ezetimibbel elért további LDL-K-szint-csökkentés egyúttal a KV végpontokat is szignifikánsan csökkenti (a SHARP tanulmányban RR 0,83, 95% CI 0,74–0,94, $p = 0,0021$ vs. placebo és az IMPROVE-IT tanulmányban HR: 0,93; 95% CI 0,89–0,99, $p = 0,016$ vs. placebo).^{1,2}

A sztatinterápia szükség esetén kiegészíthető fibrátkezeléssel. Bár az amerikai kardiológusok által kidolgozott 2013-as irányelv szinte minden kiegészítő kezelést száműzött a sztatinek mellől, az újabb, 2016-ban megjelent ESC/EAS ajánlás a magas TG-szintet is önálló KV kockázati tényezőnek tekinti (és ez kiemelten vonatkozik a postprandialis TG-szintekre), és így a fibrátkezelést (ami jelenleg fenofibratot jelent) a sztatinkezelés kiegészítőjeként ajánlja. Ezek szerint fibrátkezelés javasolt emelkedett TG-szint esetén is. Így 10,0 mmol/l feletti értéknél már a jelentős pancreatitis-veszély miatt is kötelező a fibrátterápia, 2,0 és 10,0 mmol/l között pedig a KV veszély csökkentése céljából ajánlott a fibrátkezelés. A kérdésről a közelmúltban több hazai összefoglaló közlemény is megjelent).^{6, 13, 19}

A jelenlegi kezelés elégtelensége, ill. hátrányai

A fent leírt kezelés az elmúlt két és fél évtizedben sok százezer hyperlipidaemiás beteg életét mentette (vagy hosszabbította) meg, szignifikánsan csökkentve vagy késleltetve az érrendszeri szövődmények kialakulását. A sztatinkezelés maximum 40%-kal csökkentette a KV kockázatot. Bár ez az arány imponáló, kétségtelen tény, hogy a maradék KV kockázat még mindig jelentős. Másrészt figyelembe kell vennünk, hogy a sztatineknek – mint minden hatékony gyógyszernek – nem elhanyagolható mellékhatásaik vannak

A mindennapi gyakorlatban az izomfájdalom a leggyakoribb mellékhatás, a betegek többsége emiatt hagyja abba a gyógyszer szedését. Jelenleg az irodalomban reménytelen vita folyik a myalgia-myositis-rhabdomyolysis valódi gyakoriságáról, de tény, hogy 1 évvel a terápia megkezdését követően már csak a betegek 22%-a szedi a gyógyszert.²⁶ Emiatt a sztatinek valódi KV előnye elmarad az elméletileg várhatótól. A máj-

zimek, a CK és a kreatinin szintjének emelkedése szintén jól ismert, bár nem gyakori mellékhatás.

Az utóbbi években nagy vihart kavart a hír, hogy a sztatinek bizonyítottan növelik a 2-es típusú diabetes kialakulásának esélyét. A kockázatnövekedés nem túl nagy: *Naci és mtsai* 135 tanulmány metaanalízise, összesen 246 955 beteg adatai alapján a diabetes kialakulásának kockázatnövekedését (OR) 1,09-nek találták (95% CI 1,02–1,16) ami ugyan statisztikailag szignifikáns, de klinikailag mégsem tekinthető jelentősnek. A cukorbetegség elsősorban olyan betegekben alakult ki, akik már a praediabetes stádiumában voltak. Emellett csak a nagy hatékonyságú sztatinek bizonyultak diabetogennek. Számos tanulmány igazolta azonban, hogy a sztatinek KV védőhatása többszörösen felülmúlja a sztatindiabetes okozta KV kockázatnövekedést.¹⁶

Az igen gyenge compliance, a még mindig jelentős maradék KV kockázat és a sztatinemellékhatások miatt a kezelési eredményekkel nem lehetünk elégedettek. Számos utólagos vizsgálat eredménye mutatja, hogy a fenti kezeléssel az igen nagy kockázatú betegeknek csak kb. egy ötöde érte el a kívánt 1,8 mmol/l-es LDL-K-célértéket.¹² Úgy tűnik, hogy a sztatinkezelés teljesítette feladatát: számos KV szövődménnyel veszélyeztetett beteg életét mentette meg, a KV kockázat mintegy 25–40%-os csökkenését eredményezte, de ennél többre nem képes. A KV kockázat ennél nagyobb mértékű csökkentéséhez új, hatékonyabb gyógyszerekre van szükség.

Újabb lipidcsökkentő gyógyszerek

A proproteinkonvertáz szubtilizin kexin-9 (PCSK-9) vegyületek (kémiaileg szerin-proteázok) az LDL-receptor metabolizmusát (elsősorban lebontását) irányítják. Miután a májsejt membránján elhelyezkedő receptor a megkötött LDL-K-részecskével belép a májsejtbe, ott a PCSK-9 a receptort a lizoszómába irányítja, ahol a receptor lebomlik. 2005-ben írták le, hogy a PCSK-9-nek létezik ún. funkcióvesztő (loss-of-function, LOF) mutációja. Az ilyen mutációval rendelkező családokban kifejezetten alacsony az LDL-K-szint. Ha a PCSK-9 működése csökkent, akkor a receptor nem bomlik le a májsejtben, hanem változatlan formában visszakerül a májsejt felszínére, ahol újabb LDL-K-t köt meg, és a folyamat így megy tovább. A PCSK-9 ellen kifejlesztett monoklonális antitestek (evolocumab, alirocumab) alkalmazásával mintegy 60%-os LDL-K-csökkentést lehet elérni.

Egy metaanalízisben 2-es típusú diabetesesben szenvedő ($n = 413$) és nem diabeteses betegeken ($n = 2119$) hasonlították össze az evolocumab hatását. A kontroll csoportban a betegek egy része ezetimibet, másik része placebót kapott. A T2DM betegeken az evolocumab a placebohoz képest szignifikánsan, 60%-kal, az ezetimibhez képest 39%-kal csökkentette az LDL-K-szintet. A nem diabeteses betegeken ugyanezek az arányok 66%, ill. 40% voltak.²⁴

A GLAGOV tanulmányban a sztatinkezelés kiegészítése evolocumabbal szignifikánsan nagyobb mértékű plakkregressziót váltott ki, mint a sztatinterápia önmagában. A FOURIER tanulmányban az evolocumabkezelés a sztatinterápiában már részesülő, nagy KV kockázatú betegekben ($n = 27\,649$) 2,2 év alatt 59%-kal csökkentette az LDL-K-szintet, ami az elsődleges kardiovaszkuláris végpontok szignifikáns csökkenésével járt: HR 0,85 0,79–0,92 ($p < 0,001$ a placebokezeléshez viszonyítva).²³

Hasonlóan hatékonyak bizonyult az alirocumab is: az ODYSSEY LONG TERM tanulmány egyik közti értékelése során az LDL-K szintjének csökkenését 61%-nak találták ($p < 0,001$), és a nagy, ill. igen nagy kockázatú betegek 81%-a érte el az LDL-K célértéket. A hetvennyolcadik kezelési hét után a nagyobb KV események kockázata szignifikánsan kisebb volt az alirocumabbal kezelt csoportban (HR: 0,52, 95% CI 0,31–0,90, $p = 0,02$). A mellékhatások közül ki kell emelni a nem ritka helyi injekciós reakciót (5,9%), a myalgia (5,4%), valamint a ritka neurokognitív és szemészeti tüneteket. Új diabetes kialakulását 0,84%-ban észlelték az alirocumabbal kezelt csoportban.²¹

E gyógyszerek alkalmazása elsősorban a familiáris hypercholesterinaemia (FH) eseteiben jöhet szóba. Felmerült, hogy az FH homozigóta eseteiben e gyógyszerek kiválthatnák a drága afereziskezelést. Tény azonban, hogy a fenti gyógyszerek is annyira drágák, hogy tömeges alkalmazásuknak még a gazdag nyugati országokban is korlátai vannak. Az evolocumab hazánkban is forgalomban van, havi költsége egy betegre 160 ezer forint. Adagolása kéthetente javasolt sc. injekcióban.

FH-ban tehát megpróbálható a PCSK-9-gátló kezelés, és ezzel az LDL-K csökkentésének mértéke megközelíti az aferezis kezelését. A PCSK-9-gátlók az Lp(a)-szintet is csökkentik, de az aferezissel nagyobb mértékű, 25–30%-os Lp(a)-csökkenés érhető el. Egy speciális betegcsoportban, az FH-ban szenvedő várandós anyáknak hatékony terápiaként gyakorlatilag csak aferezis ajánlható, mivel a PCSK-9-ellenes monoklonális antitestek is átjutnak a placentán, és hatásuk a magzatra nem ismert [csak a teljesség kedvéért említjük meg, hogy az FH-ban szenvedő várandós anyák ugyan kaphatnak cholestyramint (epesavkötő gyantát) is, de a kis hatékonyság és a számos kellemetlen mellékhatás megkérdőjelezi ennek a gyógyszercsoportnak a használatát].

Előfordulhat, hogy hiányzó vagy nem funkcionáló LDL-receptorok esetén a PCSK-9-gátlók hatástalanok. Máskor a hatás elmaradását blokkoló antitestek kialakulása is okozhatja. Nem szabad megfeledkezni arról sem, hogy a betegek egy része – esetleg lokális bőrreakciók miatt – nem tűri a kezelést. Mindezek a mellékhatások és a kezelés magas költsége korlátokat szab a PCSK-9-gátlók széles körű használatának.

A közelmúltban újabb, erőlyes LDL-K-csökkentő vegyületek jelentek meg: idetartozik az ApoB100-szin-

tézist gátló antiszenz oligonukleotid (mipomersen), amely gátolja az ApoB100-kaszád (VLDL1-VLDL2-IDL-LDL-K) kialakulását. Az így kialakuló lipidstátusz gyakorlatilag mesterséges hypo-betalipoproteinaemiának felel meg. Logikus, hogy ezzel a kezeléssel csökken a TG, ill. a TG-ben dús lipoproteinek és az Lp(a) koncentrációja is – vagyis összességében alacsony lesz az ún non-HDL vegyületek szintje. Ugyanakkor, mivel a TG és a szabad zsírsav nem épül be a fent említett vegyületekbe, a zsír a májban marad, és ezzel jelentősen nő a nem alkoholos zsírmáj kialakulásának gyakorisága.

Egy másik új lipidcsökkentő vegyületsoportot képeznek az MTTP (mikroszomális triglicerid transzfer protein) gátlói (pl. Iomitapid). Az MTTP feladata a TG beépítése az ApoB100-vegyületekbe. Ha ezt gátoljuk, akkor szintén nem alakul ki az ApoB100-kaszád, jelentősen csökken a TG-ben dús VLDL-sor, csökken a TG-szint (akár 60%-kal is), de csökken az LDL-K, és csökken az Lp(a) is.²⁰ Akárcsak a mipomersamkezelés esetén, itt is hangsúlyoznunk kell, hogy a TG beépülésének gátlása ugyan jelentősen csökkenti az LDL-koleszterin-szintet is, de a be nem épült TG és szabad zsírsav a májban felhalmozódik, és fokozza a májsteatosis kialakulásának kockázatát.⁷

Jelenleg a NASH (non-alcoholic steatosis hepatis) a leggyakoribb májbetegség a világon. Progresszív betegségről van szó, ami idővel cirrhosishoz vezet, és így nő a hepatocellularis carcinoma kialakulásának veszélye is. Ezt a mellékhatást nem szabad lebecsülni. Emiatt az utóbbi két gyógyszer alkalmazása csak olyan betegekben ajánlott, akikben a KV kockázat bizonyítottan nagyobb, mint a zsírmáj okozta veszély: jelenleg ezt a két gyógyszert az FH homozigóta eseteiben ajánljuk.

A legújabb lehetőség az angiopoietingátlás

Az angiopoietinek (ANGPTL: angiopoietin-like protein) a májban, valamint a zsírszövetben és kisebb mennyiségben egyéb szövetekben termelődő fehérjék. Amint nevük is mutatja, fő feladatuk az érújdonképződés elősegítése. Kémiaileg a vaszkuláris endothelialis növekedési faktorok családjába tartoznak, legalább nyolc szerkezeti variánsuk (ANGPTL-1–8) ismert. Mindegyik variáns szerkezetére jellemző az N-terminális szignálszekvencia-peptid, amelyhez egy helikális domén csatlakozik. A molekula másik oldalán, C-terminálisan egy fibrinogénszerű peptid helyezkedik el.

Több mint 10 éve ismert, hogy a nyolc variáns közül legalább három (az ANGPTL-3, -4 és -8) az angiogenezis mellett a lipidanycserében is részt vesz. Fő hatásuk a lipoproteinlipáz (LpL-áz) gátlása. Aktivitásuk eredményeként a szervezetben felszaporodnak a trigliceridben dús lipidrészecskék: VLDL-1, VLDL-2, IDL, és kismértékben felszaporodik az LDL-koleszterin (LDL-K) is.^{11, 29, 30}

Néhány évvel ezelőtt derült ki, hogy az ANGPTL-

nek is létezik ún. funkcióvesztő mutációja. Ezekben a betegekben tehát a lipázgátlás nem alakul ki, a TG-ben dús részecskék hidrolízise fokozódik, és így szérumszintjük csökken. Bár kisebb mértékben, de csökken az LDL-K szérumszintje is.^{14, 15, 22}

Mivel genetikai háttérrel eltérő van szó, érthető, hogy a LOF mutáció bizonyos családokban halmozódik, és ezekben a családokban a fent említett lipoproteinek plazmakoncentrációja csökken (a kép megfelel a familiáris hypo-betalipoproteinaemiának). Az eddigi adatok alapján a LOF mutációk gyakorisága a népességben 3-5 ezrelékre becsülhető.^{4, 27} Tekintettel a kedvező lipidszintváltozásokra, joggal volt várható, hogy ezen LOF mutációt hordozó családokban az atheroscleroticus betegségek incidenciája, ill. azok súlyossága is csökkenni fog – és ezt az előzetes vizsgálatok igazolni látszanak. Ha a LOF mutáció előnye nagyobb esetszámon is bizonyítást nyer, akkor érdemesnek látszik az ANGPTL hatását farmakológiai módon is csökkenteni.

A továbbiakban az ANGPTL-3 genetikai és farmakológiai gátlásának lehetőségeit és következményeit tekintjük át. Az alfejezet első részében a genetikai háttérű LOF mutációk metabolikus hatásait tárgyalom, a második részben a az ANGPTL-3 gyógyszeres gátlásának kísérletes és klinikai következményeit foglalom össze.

Az ANGPTL-3 LOF mutációjának hatása a lipidszintekre és az atheroscleroticus szövődményekre

Stitzel és mtsai az ANGPTL-3 LOF mutációjának számos különböző klinikai vonatkozását vizsgálták. Három olyan betegen, akikben a mutáció igazolódott, CT-koronarográfiát végeztek, vizsgálták a coronariákban a plakkok számát, kiterjedését, valamint a kalciumscore-t. Három olyan vérrokonban, akik nem hordozták a fenti LOF-mutációt, szintén elvégezték a CT-koronarográfiát, és a két csoport eredményeit hasonlították össze.

A LOF mutációt hordozó három egyénnek gyakorlatilag nem volt coronariaplakkja. A másik három beteg közül kettőnek részben elmeszesedett, részben nem meszes atheroscleroticus plakkjai voltak, amelyek az egyik betegen a teljes coronariabelfelület 70%-át, a másik betegen kb 55%-át borították be (érdekes viszont, hogy a harmadik betegnek nem volt coronariaplakkja, jelezvén, hogy az atherosclerosis kialakulása számos más tényezőtől is függ). A kalciumscore nulla volt a LOF-mutációt hordozó, de 500 körül volt a mutációt nem hordozó egyik betegen (annak az egyénnek, akinek nem volt plakkja ebben a csoportban, kalciumscore-értéke is 0 volt).

Ezután a szerzők összefüggést kerestek a LOF-mutáció és a lipidszintek között. Összesen 20 092, genetikai analízisen átment betegen (köztük 60 LOF-hordozón) határozták meg az összkoleszterin-, LDL- és HDL-koleszterin, valamint a TG-szinteket. Az össz-

és LDL-koleszterin-szintek átlagosan 11-12%-kal, a TG-szint 17%-kal bizonyult alacsonyabbnak a LOF mutációt hordozó betegekben ($p < 0,04-0,001$). A HDL-K értéke nem különbözött a két csoport között.

Ezt követően megvizsgálták azt is, hogy a coronariabetegség (coronary artery disease, CAD) kialakulásának esélye különbözik-e a LOF mutációt hordozó, és a mutációtól mentes csoportban. A vizsgálat több mint 180 000 egyén bevonásával történt, közülük 21 980 volt igazolt coronariabeteg és 158 200 volt mentes a coronariabetegségtől. Mindkét csoportban figyelembe vették a LOF mutációban szenvedőket, és ezek alapján a mutációban szenvedők esélye (odds ratio, OR) coronariabetegségre 0,66-nak adódott (98% CI 0,44–0,98, $p = 0,04$). A LOF mutáció védőhatása coronariabetegséggel szemben valóban statisztikailag is igazolható volt, hiszen a mutációt hordozók esélye coronariabetegségre jelentősen, 34%-kal csökkent.

A továbbiakban a szerzők tanulmányozták azt is, hogy – a mutációtól függetlenül – kimutatható-e összefüggés a plazma ANGPTL-3-szintje és a coronariabetegség kialakulásának kockázata között. Összesen 1493, a közelmúltban szívizominfarktuson átesett betegen és 3231 coronariabetegségtől mentes kontroll egyénben mérték a vér angiopoetin-3-szintjét, a kapott eredmények alapján a vizsgáltakat tercilisbe sorolták. A legalsó tercilisbe soroltakban a CAD kialakulásának esélye (OR) 0,65 volt a legmagasabb tercilisbe esőkhöz képest ($p < 2,2 \times 10^{-7}$ a két csoport között). Másképpen leírva, az alacsony ANGPTL-3-szint alacsonyabb KV kockázattal is társult – a LOF mutációtól függetlenül is.²⁷

Egy másik, nagy esetszámú vizsgálatban Dewey és mtsai több mint 180 000 egyénben végeztek molekuláris genetikai felmérést exonszekvenálással vagy célzott géntípuszálással.

Tanulmányozták a lipidszinteket a LOF mutációt hordozó ($n = 191$) és a mutációt nem hordozó ($n =$ átlagosan 45 000) egyénekben, vizsgálták a lipidszintek mediánjai közötti eltéréseket. A koleszterin és TG-szintek átlagosan 11,0–27,0%-kal ($p < 0,0001$) voltak alacsonyabbak a LOF mutációt hordozó betegekben – ami közel áll az előző, Stitzel és mtsai által közölt eredményekhez (2. táblázat).⁴

Összehasonlítva a coronariabetegség kialakulását a LOF mutációt hordozó és a mutációtól mentes egyénekben, a CAD esélye 41%-kal volt kisebb a LOF mutációval rendelkező csoportban: OR 0,59, 95% CI 0,41–0,85 ($p = 0,004$).

Kezelés az ANGPTL-3 ellen kifejlesztett monoklonális antitesttel. Állatkísérletes megfigyelések és humán vizsgálatok

Dewey és mtsai ezután az ANGPTL-3 ellen kifejlesztett monoklonális antitest (evinacumab) hatását vizsgálták a lipidszintekre, ill. az atherosclerosis szövődményeire. A vizsgálatok egy része egerekben, a máso-

2. táblázat. Az ANGPTL-3 „loss-of-function” mutációjának hatása a lipidszintekre*

Lipidfrakció	Mutációt nem hordozók		Mutációt hordozók		Különbség p
	betegszám	mmol/l	betegszám	mmol/l	
TG	n = 45 015	1,43	n = 191	1,034	$2,5 \times 10^{-21}$
LDL-K	n = 44 629	3,13	n = 190	2,89	$2,8 \times 10^{-5}$
össz-K	n = 44 877	5,27	n = 191	4,939	$1,7 \times 10^{-17}$
HDL-K	n = 45 036	1,26	n = 190	1,189	0,02

* Dewey et al (NEJM 2017) alapján, módosítva

dik része anyagcsere-betegségtől mentes önkéntesekben történt. Az evinacumab hatására kialakult változásokat egy kontroll (nem specifikus) antitest hatásával vetették össze.

Az állatkísérletekhez genetikailag hyperlipidaemiás egértörzset alkalmaztak. Az állatok hetente egyszer sc. injekcióban evinacumabot vagy kontroll antitestet kaptak, összesen 13 héten át. Ezután vérvétel történt laboratóriumi (lipid) vizsgálatokra, majd az állatokat leölték és felboncolták, az aortagyökből kimetszett atheroscleroticus plakkból szövettani vizsgálatot végeztek.

A lipidmeghatározások eredményeiből kiemelhető, hogy az evinacumabbal kezelt csoportban a koleszterin és a TG-szintek jelentősen csökkentek, 52%-kal, ill. 84%-kal.

A szövettani feldolgozás során az atheroscleroticus plakk nagysága 39%-kal volt kisebb, a plakkból vett mintában a „gyulladásos necroticus törmelék” 45%-kal volt kevesebb az evinacumabbal kezelt állatokban ($p = 0,001$ mindkét esetben) (3. táblázat).

A humán vizsgálatokban az önkéntes személyek ($n = 83$) többsége szintén sc. injekcióban, de kis hányaduk intravénásan kapta az antitestet. A 85 napos kezelés végére a kontroll antitest nem okozott változást a

TG-szintben. Az evinacumabot három különböző dózisban alkalmazva, az antitest dóziszfüggő TG-szint-csökkenést okozott, ami mind a hatás erősségére, mind időtartamára érvényes volt. A maximális TG-szint-csökkenés 76%, az LDL-K-csökkenés 23,2% volt (ezt az intravénásan adott, nagy dózisú evinacumabbal érték el).

A kezelésnek mellékhatása alig volt. A betegek 11%-ában átmeneti, spontán szűnő fejfájás alakult ki. Néhány esetben az ALT kissé megemelkedett (de ezeken a személyeken az ALT már kezdetben is kissé magasabb volt). A laboratóriumi leletek spontán rendeződtek. Egyetlen esetben sem kellett a vizsgálatot mellékhatás miatt megszakítani.

Kezelés ANGPTL3-ellenes antiszenz oligonukleotiddal. Állatkísérletes megfigyelések

Graham és mtsai az ANGPTL-3 ellen kifejlesztett antiszenz oligonukleotid (ASO) hatását vizsgálták különböző egértörzseken (közöttük egy LDL-receptor „knock-out” törzsen is). Tanulmányozták a kezelés során a máj ANGPTL-3 fehérje és mRNS-tartalmát. Vizsgálták ezenkívül a lipidszintek és a májenzimek változását.

A leírt vizsgálatokon kívül a hathetes kezelés végén az állatokon intraperitonealis glükózterhelést végeztek, két órán át követték a glükóz- és inzulinszintek változását, összehasonlították a görbe alatti területek nagyságát az ANGPTL-3 ellenes és a „kontroll” ASO-val kezelt állatokban. A kezelés és a vizsgálatok befejezése után az állatokat leölték és felboncolták, májukból szövettani feldolgozás történt.

Az ASO-t az állatok sc. injekcióban kapták, 25–50 mg/tskg adagban hetente, 6 héten át. Az állatkísérletekben összehasonlításként alkalmaztak még MTTP-ellenes, valamint „kontroll” antiszenz oligonukleotidot is.

A következő eredményeket kapták: az ANGPTL-3-ellenes antiszenz oligonukleotid hatására az egerekben a hepaticus ANGPTL-3-mRNS expressziója szignifikánsan, 69–91%-kal, a plazma ANGPTL-3 fehérje szintje szintén szignifikánsan, 50–90%-kal csökkent. Az ANGTL-4 és ANGPTL-8 szintje nem változott,

3. táblázat. ANGPTL-3 gátlás: a monoklonális antitesttel (evinacumab) előidézett „loss-of-function” állapot hatása a lipidszintekre és egyéb paraméterekre kísérleti állatokban*

Változások a 13 hetes evinacumabkezelés során		
Koleszterinszint	52%-kal csökkent	$p < 0,001$
TG-szint	84%-kal csökkent	$p < 0,001$
Plakk mérete	39%-kal csökkent	$p < 0,001$
Necroticus szövet mennyisége	45%-kal csökkent	$p < 0,001$
Kollagén mennyisége	nőtt	NS

* Dewey et al (NEJM 2017) alapján, módosítva

igazolva, hogy az alkalmazott ASO hatása valóban szelektív az ANGPTL-3-ra. Ezek mellett, a kezelés dózisfüggő lipidszintcsökkentést okozott: az állatok TG-szintje, az alkalmazott gyógyszer dóziséhoz függően 35–85%-kal, az LDL-K-szint 7–64%-kal, a HDL-K 3–23%-kal csökkent. Ez volt látható az LDL-receptor „knock-out” állatokon is, bizonyítva, hogy sem az ANGPTL-3, sem az ellene alkalmazott ASO hatása nem igényel LDL-K-receptor-aktivitást.

A kezelés nem változtatta meg a máj nagyságát vagy szövettani szerkezetét, és nem növelte az ALT szintjét. Ugyanakkor, a kezelés szignifikáns mértékben csökkentette a máj TG-tartalmát, átlagosan 81%-kal. Az LpL-áz-aktivitás 86%-kal nőtt. A kezelés semmiféle lényeges mellékhatással nem járt.

A fentiekkel ellentétben, az MTTP-ellenes ASO az ALT szignifikáns, a kiindulási szinthez képest 150%-os emelkedését váltotta ki, és jelentősen, statisztikailag szignifikáns mértékben növelte a máj zsír- (TG-) tartalmát is (amint erre a mellékhatásra már korábban is utaltunk).⁷

Az intraperitonealis glükózterhelés során 2 órán át követték a glükóz- és az inzulinszintek változását, összehasonlították a görbe alatti területeket (AUC: area under curve) az ANGPTL-3- és a kontroll antiszenz oligonukleotid kezelés mellett. Az eredmények szerint az ANGPTL-3-ellenes ASO-kezelés mellett a glükóz AUC 28%-kal, az inzulin AUC 36%-kal csökkent (p = 0,02 mindkét esetben). Az alacsonyabb inzulinszint mellett kialakuló cukorszintcsökkenés egyértelműen

jelzi az inzulinérzékenység növekedését. Az eredményeket a 4. táblázat foglalja össze.

Kezelés ANGPTL3-ellenes antiszenz oligonukleotiddal. Humán, I. fázisú vizsgálat

Ebben a randomizált, kettős vak, placebokontrollos tanulmányban 44 önkéntes személyben vizsgálták az ANGPTL-3-ellenes antiszenz oligonukleotid hatását a lipidszintekre, az ANGPTL-3-szintre és regisztrálták a kezelés mellékhatásait. A bevitel feltétele az 1,8 mmol/l feletti LDL-K-szint és a TG >1,7 mmol/l szint volt. A betegek egy része egyszeri, másik fele ismételt sc. injekcióban kapta a szert, különböző dózisokban. Az egerekben végzett kísérletekkel ellentétben a humán vizsgálatban kizárólag ANGPTL-3-ellenes ASO-t alkalmaztak.

Összesen 43 napos kezelés után azokban a betegekben, akik ismételt injekciókat, a plazma és a máj fehérje- és mRNS-tartalma több mint 80%-kal, TG-tartalma 63%-kal, az összes egyéb lipid-frakció szintén jelentősen csökkent (5. táblázat). A kezelésnek lényeges mellékhatása nem volt.⁸

4. táblázat. Az ANGPTL-3-ellenes ASO metabolikus hatásai egerekben		
Vizsgált paraméter	Változás	Szignifikancia
A plazma ANGPTL-3 fehérje szintje	50–90% ↓	p <0,001
A máj ANGPTL-3 mRNS tartalma	69–91% ↓	p <0,01
TG-szint	35–85% ↓	p <0,01
LDL-K-szint	7–64% ↓	p <0,001
HDL-K	3–23% ↓	p <0,05
Glükóz görbe alatti terület	28% ↓	p = 0,02
Inzulin görbe alatti terület	36% ↓	p = 0,02
A máj TG-tartalma**	81% ↓	p = 0,03
LpL-áz aktivitás	88% ↑	p = 0,03

Graham et al (NEJM 2017) alapján, módosítva
 * 25–50 mg/tskg ASO hetente sc., hat héten át. A „től-ig” értékek a különböző dózisok mellett észlelt minimum-maximum változásokat mutatják
 ** Egységnyi májszövetre számolt TG-tartalom 45,5 ± 14,6 mg/g volt a kontroll kezelés, és 8,7 ± 2,6 mg/g a 6 hetes ANGPTL-3 ASO kezelés végén (p = 0,03).

5. táblázat. Az ANGPTL-3-ellenes ASO metabolikus hatásai humán önkénteseken*		
Vizsgált paraméter	Változás (csökkenés)	Szignifikancia
ANGPTL-3	84,5 ± 5,1	p <0,001
TG	63,1 ± 10,9	p <0,01
VLDL	60,0 ± 15,5	p <0,01
LDL-K	32,9 ± 10,4	p <0,05
ApoB	25,7 ± 10,8	p <0,001
Non-HDL	36,6 ± 8,9	p <0,001
Apo-C III	58,8 ± 12,3	p <0,001

A 20–60 mg-os adagban adott injekciók hatását a placebokezelés hatásával vetették össze (az eredmények a %-os változásokat mutatják, az átlag és a standard deviáció feltüntetésével).
 *Graham et al (NEJM 2017) alapján, módosítva

Az eredmények összefoglalása

Az elmúlt 25 év belgyógyászati tevékenységének lényeges eleme volt a kardiovaszkuláris szövődmények elleni küzdelem. A feladat komplex kezelést igényel, a gyógyszerek széles palettáján az ACE-gátlók, béta-receptor-blokkolók, modern antidiabetikumok, thrombocitaaggregáció-gátlók stb. mellett kiemelt helyet foglaltak el és foglalnak el ma is a sztatinvegyületek. Fő hatásuk az LDL-K-csökkentése, alkalmazásukkal a KV halálozás 25–40%-os csökkenése érhető el.

A maradék KV kockázat azonban még mindig jelentős. A sztatinvegyületek kombinálása ezetimibbel a kockázatot kissé tovább csökkentette. Az újabb gyógyszerek (PCSK 9 és MTTP-gátlók, ApoB 100 antiszenz oligonukleotidok) LDL-K-csökkentő hatékonysága felülmúlja a sztatinokét, de részben a magas ár (PCSK 9 gátlók), részben a steatosis hepatis kialakulásának növelése (az utóbbi két vegyület esetén) korlátot szab alkalmazásuknak.

Az ANGPTL-3 LOF mutációját hordozó egyénekben a CAD kockázatának 34–41%-os csökkenését észlelték. Az ANGPTL-3 gátló monoklonális antitest és antiszenzitív oligonukleotid akár 80%-kal csökkentette a TG-, és mintegy 30%-kal az LDL-K-szintet. A non-HDL-K mennyiségét 36%-kal, az ApoB-koncentrációt 25%-kal csökkentették. Ellentétben a mipomersennel és a lomitapiddal, nem növelték, hanem szignifikánsan csökkentették a máj TG-tartalmát. Ezenkívül mérsékeltek az inzulinrezisztenciát, így antidiabetogen hatásúak. Ideális szernek tűnnek a metabolikus szindróma kezelésében. Mivel hatásuk független az LDL-receptortól, előnyös kombinációt képezhetnek az olyan lipidsökkentő szerekkel, amelyek hatásmechanizmusa érinti az LDL-receptort (sztatinok, PCSK-9-gátlók).

A számos kedvező tapasztalat azonban egyelőre még csak állatkísérletek eredményein és néhány előzetes humán megfigyelésen alapul, az ANGPTL-gátló gyógyszerek még messze vannak a befogadástól. Ha azonban e szerek beválnának, akkor olyan vegyület kerülhetne a piacra, amelyik vagy kombinációban, vagy – sztatinintolerancia esetén – önmagában alkalmazva is a dyslipidaemia és a KV halálozás eddigénél lényegesen nagyobb mértékű csökkentését eredményezhetné, kombinációban alkalmazva akár megduplázhathatna a jelenlegi lipidsökkentő kezeléssel elérhető maximális KV kockázat csökkenést. Az elkövetkező évek feladata az ANGPTL vegyületek gátlóinak kifejlesztése és terápiás helyük pontos meghatározása.

Irodalom

1. **Baigent C, Landray MJ, Reith C, et al:** The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2011; **377**: 2181-2192.
2. **Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al:** Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *New Engl J Med* 2015; **372**: 2387-2397.
3. **Catapano AL, Graham I, DE Backer G, et al:** Guidelines for the management of dyslipidemias of the European Society of Cardiology (EAS) and European Atherosclerosis Society (EAS) developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2016; **37**: 2999-3058.
4. **Dewey FE, Gusarova V, Dunbar RL, et al:** Genetic and pharmacologic inactivation of ANGPTL3 and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017; **377**: 211-221.
5. **The FIELD study investigators:** Effect of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD Study): a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2005; **366**: 1849-1861.
6. **Gál R, Bajnok L:** A 2016-os „ESC/EAS irányelvek a dyslipidaemiák kezelésére” – A guideline legfontosabb üzeneteiről, a gyógyszeres kezelés újdonságairól. *Metabolizmus* 2017; **15**: 65-68.
7. **Gerő L:** Új terápiás irányzatok a vérzsírszökkentő kezelésben. *Diabetologia Hungarica* 2013; **21**: 215-225.
8. **Graham MJ, Lee RG, Brandt TA, et al:** Cardiovascular and metabolic effects of ANGPTL3 antisense oligonucleotides. *N Engl J Med* 2017; **377**: 222-232.
9. **Heart Protection Study Collaborative Group:** MRC/BHF Heart protection study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; **360**: 7-22.
10. **Heart Protection Study Collaborative Group:** MRC/BHF Heart protection study of cholesterol lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; **361**: 2005-2016.
11. **Kersten S:** The genetics of dyslipidemia – when less is more. *N Engl J Med* 2016; **374**: 1192-1193.
12. **Kotseva K, Wood D, de Baquer D, et al:** A European Society of Cardiology survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic management of coronary patients from 24 European countries. *Eur J Prev Cardiol* 2016; **23**: 636-648.
13. **Márk L, Reiber I:** A fibrátok helye a dyslipidaemia kezelésében a 2017-ben érvényes magyar és európai irányelvek alapján. *Metabolizmus* 2017; **15**: 85-88.
14. **Minicocci I, Montali A, Robciuc MR:** Mutations in the ANGPTL3 gene and familial combined hypolipidemia: a clinical and biochemical characterization. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; **97**: E1266-E1275.
15. **Musunuru K, Pirrocello JP, Do R, et al:** Exome sequencing, ANGPTL3 mutations, familial combined hypolipidemia *N Engl J Med* 2010; **363**: 2220-2227.
16. **Naci H, Bruggs J, Ades T:** Comparative tolerability and harms of individual statins: a study-level network meta-analysis of 246 955 participants from 135 randomized controlled trials. *Circulation Cardiovasc Qual Outcomes* 2013; **6**: 390-399.
17. **Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, et al:** Effect of very high intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: The ASTEROID Trial. *JAMA* 2006; **295**: 1556-1565.
18. **Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, et al:** Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis. *JAMA* 2004; **291**: 1071-1080.
19. **Paragh Gy, Juhász I, Harangi M:** Lipidsökkentő kezelés az evidenciák és ajánlások tükrében. *Metabolizmus* 2017; **15**: 143-149.
20. **Rader D, Kastelein JJ:** Lomitapid and mipomersen: two first-in-class drugs for reducing low density lipoprotein cholesterol in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation* 2014; **129**: 1022-1032.
21. **Robinson JG, Farnier M, Krempf M, et al:** Efficacy and safety of Alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015; **372**: 1489-1499.
22. **Romeo S, Yin W, Kozlitina J:** Rare loss-of-function mutations

- in ANGPTL family members contribute to plasma triglyceide levels in humans. *J Clin Invest* 2009; **119**: 70-79.
23. **Sabatina MS, Giuliano RP, Keech AC, et al:** Evolocumab and clinical outcomes with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017; **376**: 1713-1722.
24. **Sattar PN, Preiss D, Robinson JG, et al:** Lipid-lowering efficacy of the PCSK9 inhibitor evolocumab (AMG 145) in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet (Diabetes-Endocrinology)* 2016; **4**: 403-410.
25. **Scandinavian Simvastatin Survival Study Group:** Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; **344**: 1383-1389.
26. **Simonyi G:** A statin- és fibrátterápia perzisztenciája Magyarországon. *Metabolizmus* 2016; **14**: 100-103.
27. **Stitzel NO, Khera AV, Wang X, et al:** ANGPTL3 deficiency and protection against coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2017; **69**: 2054-2063.
28. **Steiner G, for the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study Investigators:** Effect of fenofibrate on progression of coronary-artery disease in type 2 diabetes: the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study, a randomized study. *Lancet* 2001; **357**: 905-910.
29. **Tall AR:** Increasing lipolysis and reducing atherosclerosis. *N Engl J Med* 2017; **377**: 280-282.
30. **Tikka A:** The role of ANGPTL3 in controlling lipoprotein metabolism. *Endocrine* 2016; **52**: 187-193.

Levelezési cím: Dr. Gerő László
Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar, I. Sz. Belgyógyászati Klinika
1083 Budapest, Korányi Sándor u. 2a
e-mail: gero@bell.sote.hu

TESTEDZÉS – SPORT – VESEMŰKÖDÉS; A VESEBETEGEK EDZÉSE

Dr. Apor Péter,^(1, 2) Dr. Légrády József⁽¹⁾

(1) Országos Sportegészségügyi Intézet

(2) Magyar Testnevelés és Sporttudományi Egyetem, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS: *A fizikai aktivitás sokoldalú pozitív hatásával segít a vesebetegeknek is a testi funkcionális, a minőségi élet fenntartásában, a kardiovaszkuláris-metabolikus kockázati tényezők elkerülésében – feltehetően az élet meghosszabbításában. A mérsékelt intenzitású testmozgás – a „mindenkinek ajánlott” heti legalább 5 × 30 percben – még a dialízisre szorult vesebetegeknek is javasolt. Az izomerő, a metabolikusan aktív izomtömeg, az egyensúlyozó képesség, a hajlékonyság megtartása is feladat. Ez a kardiális rehabilitációban meghonosodott módon otthon is végezhető, elektronikus eszközök, applikációk kontrolljával.*

Kulcsszavak: *akut veseelégtelenség jelei nagy terhelések után; a vesebetegek testedzésének kedvező hatása; edzés dialízis alatt*

Apor P, Légrády J: PHYSICAL ACTIVITY-EXERCISE-KIDNEY FUNCTIONING: TRAINING FOR KIDNEY PATIENTS

SUMMARY: *Physical activity – with its multifaceted positive effects – helps chronic kidney patients sustain their physical functionality, avoiding/decreasing cardiovascular-metabolic risk factors and probably prolongs the life. Moderate intensity activity – at least 5x30 min per week – is recommended also for dialysis-patients. One has to maintain or develop muscle force also and metabolic active muscle mass, balance and flexibility. Exercise program can be performed in the homes, supported by electronic devices, applications – like in cardiovascular rehabilitation.*

Keywords: *acute kidney failure in extreme physical exercise; beneficial effects of training in kidney disease; training in dialysis patients.*

Magy Belorv Arch 2018; 71: 26–28.

Már korábban igyekeztünk felhívni a figyelmet arra, hogy a vesebetegek állapotát javítják a mozgásprogramok, az edzés végrehajtása.^{2, 3, 4, 20, 23}

A nagy fizikai igénybevétel hatása a vesefunkciókra

A hosszú távú, intenzív fizikai igénybevétel és a veseműködés régóta tárgya a sportorvosi megfigyeléseknek. Dél-Afrikában a Comrades Marathon futás résztvevői közül 18 év során 19 személyt kellett felvenni veseosztályra akut veseelégtelenség miatt. A rhabdomyolysis, a dehidráció, a vérnyomás csökkenése, a hyperurikaemia és olykor a nem szteroid gyulladáscsökkentők szedése kombinálódik a kórhelyzet kialakulásakor.²⁵ (A nem szteroid gyulladásgátlók e veszélye közismertté vált sportberkekben.)

Nem mindig, nem mindenki talál azonban ilyen leletet: Irwing, Noakes és mtsai hat futót vizsgáltak hideg környezetben teljesített maratonfutás előtt és öt napig utána.⁹ A kreatinkináz és a C-reaktív protein

magas volt, de a vizeletmennyiség, a kreatininclearance és a fehérjeürítés szabályos maradt, a kreatininclearance nőtt a 3. napra, az ureaürítés csökkent. Proteinuria az első naptól volt. A változások elhúzódását emelték ki, amelyek a katabolizmust követő anabolizmusra utalnak. Ugyanők a 90 km futás után a vizeletmennyiség nagyfokú csökkenését, alacsony ozmoláris clearance-t, alacsony kreatininclearance-t tapasztaltak annak ellenére, hogy két liter folyadékot kaptak intravénásan a futás után a résztvevők.¹⁰

Mingels és mtsai 2006-ban írták le, hogy a cisztatinszint csak feleannyira emelkedik, mint a kreatinin a maratonfutás után.¹⁸ Kallmeyer és Miller a haematuriát az alsó húgyútból származtatták a vörösvértestek morfológiája alapján.¹²

A gyulladással biomarkerek viselkedése a fél- és a teljes maraton során a rekreációs futókban Niemela és mtsai vizsgálatában 3 és 48 órával a futás után az „előtte” értékekhez viszonyítva: az immunaktiváció (szolubilis urokináz típusú plazminogénaktivátor-receptor: suPAR), a soluble endocytic receptor for haptoglobin

complexes (CD163), amely a macrophagaktiváció jelzője, a CRP, a gyulladásos interleukinek és a gyulladásellenes IL-10 három órával a befutás után jelentősen emelkedtek, a kortizol és TNF-alfa szinttel korrelálva.²¹ Később, 48 óra után a CRP tovább emelkedett azokban, akikben az IL-6 és IL-10 a legmagasabb volt, és akik egyúttal a leginkább kimerültnek érezték magukat.

Huszonöt maratonfutóból (38,7 évesek, 256 perces teljesítmény) tízben a befutáskor heveny vesekárosodásnak (acute kidney injury, AKI) megfelelő kreatinin- és azzal egyező cisztatinszintet mértek, a lipokalszint 8,2-ről 47 ng/ml-re, a kidney injury molecule-1 2,6-ről 3,5 ng/ml-re nőtt, de 24 óra múltán ez is normalizálódott. A vena cava átmérője (MRI-vel mérve) nem utalt volumendeplációra.¹⁶

A maratonfutás után a szívbiomarkerek jelentős emelkedése nem járt együtt az echokardiográfiával mért kamrafunkciók romlásával, a befutás után 20 perccel vizsgálva. A cisztatin alapján számított glomerularis filtrációs ráta jelentősen csökkent, akár 51 százalék alá.⁷

Az AKI 1. foka a kreatininszint 1,5–2 mg/dl-nyi vagy 0,3 mg/dl fölé emelkedése, a második fok a 2-3-szorosnál nagyobb emelkedés. A 22 maratonistából tizenhétben első- vagy másodfokú akut veseelégtelenségnek megfelelő állapotot mértek befutáskor vagy egy nap múltán, tizenhétben tubulussérülés jeleit találták, a kreatinínáz két nappal utána is tovább emelkedett.¹⁴ Professzionális kerékpárosok kreatininszinten alapuló eGFR-je alacsonyabb, mint a nem profi biciklistáké, és mint a nem versenyző kontrolloké (98, 109, 113 ml/min/m²).¹³ Ezzel szemben Colombini és mtsai azt találták, hogy az edzettebbek kreatinin-, cisztatin C és eGFR-szintje stabilabb.⁵ Akikben AKI-t észleltek, a verseny közbeni folyadékpótlás növelésére és a NSAID-ok kerülésére hívják fel a figyelmet. A master maratonisták veseműködéséről nem találtunk adatot.

Edzés vesebetegek számára

A fizikai funkcionális és aktivitás nagyon fontos az életben maradáshoz vesebetegek esetén is. Az ezt igazoló irodalmat tekintették át Morashita és mtsai: „az edzés meghosszabbítja az életet”.¹⁹

Milyen a fizikai funkciójuk és aktivitásuk a centrumokban kezelt, fenntartott dialízisben vagy a peritoneális dialízisben részesülőknek? Painter és mtsai mindkét csoportban alacsony fizikai képességet és nagyon csekély fizikai aktivitást találtak, amely a 20–25 évvel idősebbekének felel meg.²² Változtatásra van szükség! Természetesen kis intenzitású és több pihenővel megszokott edzésekkel kell kezdeni, majd fokozatosan emelni előbb a volumet, majd az intenzitást. A dialízisre nem szoruló vesebetegek edzésének indikációi: a funkcionális, a teljesítőképesség javítása, a kardiovaszkuláris kockázat – hypertonia, krónikus gyulladás, oxidatív stressz – csökkentése. Nincs biztos adat, hogy

lassul-e a betegség előrehaladása az edzés nyomán, de ártó hatást nem írtak le. „Nagyobb a kockázat, ha kimaradunk az edzésből.” Az edzés/fizikai aktivitás egy sor betegség megelőzésében és kezelésében kulcs-tényező: „a mozgás: gyógyszer”. A népesség 10%-át érintő krónikus vesebetegség minden szakaszában indokolt ez a „gyógyszer”.²⁵ Otthon és a vesecentrumban is lehet hatásosan edzeni – tudatták Aoike és mtsai Braziliából: a 3. és 4. stádiumban lévő vesebetegek VO₂-peakje és minden kardiopulmonális mutatója egyaránt javult 12 és 24 hét alatt, emellett az életminőségük és az alvásuk is jobb lett.¹

Rogan és mtsai az átlagosan 46 éves vesebetegeket hasonlították össze az 53 éves hypertóniásokkal.²⁴ Az SF-36 score-ok sokkal rosszabbak a vesebetegeken mind a mentális, mind a fizikális mutatókban, és ezek szoros kapcsolatban vannak a VO_{2max}-szal, de nincs kapcsolat az echokardiográfiai adatokkal, az érfal-elaszticitással és a szívbiomarkerekkel.

A különféle edzésprogramokat tekintették át Heiwe és mtsai.⁷ Leginkább az aerob jellegű edzésről számoltak be vesebetegeken is, amely növelte a fittséget, az izmok teljesítőképességét, a kardiovaszkuláris funkciókat, a járásképeséget, javította az életminőséget.

Edzés dialízis alatt

A dialízis előtt elkezdett edzés a kardiovaszkuláris károsodás és izomvesztés ellen védi a beteget, jó hatásokkal és biztonságosan, ezért a vesebetegek ellátásában szerepet kellene kapnia, ahogy a szívbeteg és tüdőbeteg preventív és rehabilitációs edzése is folyik. Gould és munkatársai közleménye az ezt támogató érveket gyűjtötte egybe.⁶ Klaassen és munkatársai a transzplantáción átesett vesebetegek edzéssel és diétával történő rehabilitációs programját tervezik Active Care after Transplantation címmel, három holland kórház részvételével, melynek célja a súlygyarapodás megelőzése, a fizikai funkcionális fenntartása és a kardio-metabolikus egészség őrzése.¹³ Többközpontú vizsgálatban, a gyaloglással végzett edzés fél éve során javult a hatperces járásteljesítmény 328-ról 367 méterre, az ötszöri felállás-leülés teszteredmény 20,5 mp-ről 18,2-re, valamint a kognitív score és a szociális interakció score is. Az egyszerű, otthon végezhető, kis intenzitású gyakorlásra a dialízissteam vette rá a betegeket.¹⁵ A peritoneális dialízis során végzett edzésprogramok áttekintését Thangarassa és mtsai ígéri.²⁶

Irodalom

1. **Aoike DT, Baria F, Kamimura KM:** Home-based versus center-based aerobic exercise on cardiopulmonary performance, physical function, quality of life and quality of sleep of overweight patients with chronic kidney disease. Clin Exper Nephrol 2017 Jun 22. doi: 10.1007/s10157-017-1429-2.
2. **Apor P:** A végstádiumú vesebetegek rehabilitációs edzése. Orv Hetil 2007; **148:** 2047-2050.

3. **Apor P:** Fizikai edzés krónikus veseelégtelenségben. *Hypertonia-Nephrologia* 2017; **21**: 83-84.
4. **Apor P, Rádi A, Babai L:** Sportolhat-e a vesebeteg? *Hypertonia-Nephrologia* 2012; **16**: 52-55.
5. **Colombini A, Corsetti R, Graziani R, Lombardi G, Lanteri P, Banfi G:** Evaluation of creatinine, cystein C and eGFR by different equations in professional cyclists during the Giro d'Italia 3-weeks stage race. *Scand J Clin Lab Invest* 2012; **72**: 114-120.
6. **Gould DW, Graham-Brown MP, Watson EL, Viana JL, Smith AC:** Physiological benefits of exercise in pre-dialysis chronic kidney disease. *Nephrology (Carlton)* 2014; **19**: 19-27.
7. **Heiwe S, Jacobson SH:** Exercise training in adults with CKD: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2014; **64**: 383-393.
8. **Hewing B, Schattke S, Spethmann S, Sanad W, Schroecks S, Schimke I, Hallek F, Peters H, Brechtel L, Locks J, Baumann G, Dreger H, Borges GAC, Knebel F:** Cardiac and renal function in a large cohort of amateur marathon runners. *Cardiovascular Ultrasound* 2015; **13**: 13. doi: 10.1185/s12947-015-0007-6.
9. **Irving RA, Noakes TD, Irving GA, Van Zyl-Smit R:** The immediate and delayed effects of marathon running on renal function. *J Urol* 1986; **136**: 1176-80.
10. **Irving RA, Noakes TD, Raine RI, Van Zyl-Smit R:** Transient oliguria with renal tubular dysfunction after a 90 km running race. *Med Sci Sports Exerc* 1990; **22**: 756-761.
11. **Johansen KL, Painter P:** Exercise in individuals with CKD. *Am J Kidney Dis* 2012; **59**: 126-134.
12. **Kallmeyer JC, Miller NM:** Urinary changes in ultra long-distance marathon runners. *Nephron*. 1993; **64**: 119-121.
13. **Klaassen G, Zelle DM, Navis GJ, Dijkema D, Bemelman FJ, Bakker SJL, Copeleijn E:** Lifestyle intervention to improve quality of life and prevent weight gain after renal transplantation: design of the Active Care after Transplantation (ACT) randomized controlled trial. *BMC Nephrol* 2017; **18**: 296. doi: 10.1186/s12882-017-0709-0.
14. **Lippi G, Banfi G, Salvagno GL, Franchini M, Guili GC:** Glomerular filtration rate in endurance athletes. *Clin J Sports Med* 2008; **18**: 286-288.
15. **Manfredini F, Mallamaci FD, Arrigo G, Baggetta R, Bolignano D, Torino C, Lamberti N, Bertoli S, Ciurlino D, Rocca-Rey L és 26 további:** Exercise in patients on dialysis: a multicenter, randomized clinical trial. *J Am Soc Nephrol* 2017; **28**: 1259-1268.
16. **Mansour SG, Verma G, Pata RW, Martin TG, Perazella M, Parikh CR:** Kidney injury and repair biomarkers in marathon runners. *Am J Kidney Dis* 2017; **70**: 252-261.
17. **Mc Cullough PA, Chinnaiyan KM, Gallagher MJ, Colar JM, Geddes T, Gold JM, Trimax JE:** Changes in renal markers and acute kidney injury after marathon running. *Nephrology (Carlton)* 2011; **16**: 194-199.
18. **Mingels A, Jacobs L, Kleijnen V, Wodzig W, Dieijen-Visser MP:** Cystatin C a marker for renal function after exercise. *Int J Sports Med* 2009; **30**: 668-671.
19. **Morashita S, Tsubaki A, Shirai N:** Physical function was related to mortality in patients with chronic kidney disease and dialysis. *Hemodial Int* 2017; **21**: 483-489.
20. **Nagy J, Apor P, Kiss I:** Fizikai aktivitás, fizikai és testedzés a krónikus vesebetegekkel. *Hypertonia-Nephrologia* 2014; **18**: 12-16.
21. **Niemela M, Kangastupa P, Niemela O, Bloigu R, Juvonen T:** Acute changes in inflammatory biomarker levels in recreational runners participating in a marathon or half-marathon. *Sports Med Open* 2016; **2**: 21.
22. **Painter PL, Agarwal A, Drummond M:** Physical function and physical activity in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 2017; **37**: 589-604.
23. **Radó J, Apor P:** Szakirodalmi válogatás a vízintoxikációról. *Hypertonia-Nephrologia* 2006; **10**: 44-49.
24. **Rogan A, McCarthy K, McGregor G, Hamborg T, Evans G, Hewins S, Aldridge N, Fletcher S, Krishnan N, Higgins R, Zehnder D, Ting SM:** Quality of life measures predict cardiovascular health and physical performance in chronic renal failure. *PLoS One* 2017; **12(9)**: e0183926. doi: 10.1371/journal.pone.0183926
25. **Seedat YK, Aboo N, Naicker S, Parsool:** Acute renal failure in the „Comrades Marathon” runners. *Ren Fail* 1989-1990; **11**: 209-212.
26. **Thangarasa T, Imtiaz R, Hiremath S, Zimmermann D:** Physical activity in patients treated with peritoneal dialysis: a protocol for a systematic review. *Can J Kidney Dis* 2017; **4**: 2054358117695793.

Levelezési cím: Dr. Apor Péter
Országos Sportegészségügyi Intézet
1113 Budapest, Diószegi út 64.
e-mail: p.apor.md@gmail.com

KÉRDŐÍVALAPÚ VÍRUSHEPATITIS-SZŰRÉS TAPASZTALATAI KAPOSVÁRON

Dr. Magyarosi Debora⁽¹⁾, Dr. Haragh Attila⁽¹⁾, Dr. Szinku Zsolt⁽¹⁾, Dr. Makara Mihály⁽²⁾,
Dr. Újhelyi Eszter⁽²⁾, Dr. Hunyady Béla^(1,3)

(1) Somogy Megyei Kaposi Mór Oktató Kórház, Gasztroenterológiai Osztály, Kaposvár

(2) Egyesített Szent István és Szent László Kórház, Budapest

(3) Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, I. Sz. Belgyógyászati Klinika, Pécs

ÖSSZEFOGLALÁS: A HBV- és HCV-fertőzés a súlyos májkárosodás és szövődményeinek kialakulásáig általában tünetmentes. A tünetmentes egyének szűrésével és korai kezelésével megelőzhetők a komplikációk. A HBV- és/vagy HCV-fertőzés (HBsAg, anti-HCV ellenanyag) prevalenciáját, és egy erre a célra kifejlesztett 17 pontos kérdőív (HRAQ) alkalmazhatóságát vizsgálták 1388 járó, illetve fekvő beteg és 192 egészségügyi (eü.) dolgozó önkéntes szűrőprogramjában. Szerológiai pozitívítás esetén PCR-vizsgálat történt az aktuális viraemia kimutatására. A HBsAg-pozitívítás előfordulása a kérdőív alapján nagy versus kis kockázatúak esetében 6/900 (0,67%) versus 2/680 (0,29%), míg az anti-HCV-pozitívításé ebben a sorrendben 15/900 (1,66%) versus 7/680 (1,03%) volt; együttesen 30/1580 (1,9%). A 192 eü. dolgozó közül négyen bizonyultak anti-HCV-pozitívnak (2,08%) – valamennyien a kis kockázati csoportba sorolódtak. A HBsAg-szeropozitívítás 6/8 (75%), az anti-HCV-szeropozitívítás 19/22 (86%) esetben járt aktuális viraemiával (HBV-DNS-, illetve HCV-RNS-pozitívítás). Az igazolt 19 HCV-fertőzött közül tizenhárom vagy nem fogadták el az akkor rendelkezésre álló interferon-alapú kezelést, vagy az ellenjavallt volt. A bevontak körében a HCV-prevalencia kissé magasabb volt a Magyarországon feltételezetténél. Az alkalmazott kockázatbecslő kérdőív hatékonysága növelhető lehet, amennyiben az egészségügyi foglalkozás önmagában nagy kockázatnak minősül.

Kulcsszavak: hepatitis B-vírus, hepatitis C-vírus, májrák, májsugor, vírushepatitis

Magyarosi D, Haragh A, Szinku Zs, Makara M, Újhelyi E, Hunyady B: RISK-ASSESSMENT QUESTIONNAIRE-BASED VIRAL HEPATITIS SCREENING IN A COUNTY HOSPITAL

SUMMARY: HBV and HCV infections remain typically asymptomatic for many years before causing liver cirrhosis with its complication. Screening and early treatment of infected asymptomatic individuals can prevent complications. Prevalence of HBV/HCV infections (HBsAg or anti-HCV positivity), and applicability of a 17-point hepatitis risk-assessment questionnaire (HRAQ) have been analyzed in a voluntary screening program in 1388 in- or outpatients and in 192 healthcare workers (HCW). PCR tests for HBV DNA or HCV RNA for actual viremia have been performed on serology positive samples. Prevalence of HBsAg or anti-HCV positivity amongst high versus low risk individuals by HRAQ were 6/900 (0,67%) versus 2/680 (0,29%), or 15/900 (1,66%) versus 7/680 (1,03%), respectively, 30/1580 (1,9%) combined. Four of 192 (2,08%) HCW were found positive for anti-HCV, all regarded as low risk individuals based on the HRAQ. 6/8 (75%) HBsAg and 19/22 (86%) anti-HCV positive individuals have been found viremic, respectively. 13/19 of HCV RNA positive individuals did not qualify for or did not accept interferon-based therapy. Conclusions. Viremic prevalence of HCV infection was slightly higher in this cohort compared to the estimated values in Hungary. Performance of the HRAQ can be improved by categorizing all HCWs into the high-risk group.

Keywords: hepatitis B-virus, hepatitis C-virus, hepatocellular carcinoma, liver cirrhosis, viral hepatitis

Magy Belorv Arch 2018; 71: 29–33.

A HBV- és a HCV-fertőzés világszerte jelentős probléma, epidemiológiai felmérések alapján ma is több mint

negyed milliárd egyént érint.⁶ Az időben fel nem ismert, kezeletlen HBV- vagy HCV-fertőzés követke-

Rövidítések: HBV: hepatitis B-vírus, HBsAg: hepatitis B-vírus felületi antigén, HCV: hepatitis C-vírus, anti-HCV: hepatitis C-vírus elleni ellenanyag, HCC: hepatocellularis carcinoma

ményei, mint a májcirrhosis és a májelégtelenség, valamint a HCC, hosszú távon az egészségügyi ellátórendszereknek is jelentős anyagi terhet okoznak.⁵

A vérkészítmények szűrése, a széles körű HBV-vakcinációs programok és egyéb higiénés intézkedések következtében a krónikus vírushepatitisek gyakorisága csökkent (a HBV-fertőzöttek száma mintegy 240 millióra, a HCV-fertőzötteké 71 millióra), de a hozzájuk kapcsolódó halálozás továbbra is növekedést mutat.^{5,6} Magyarországon a viraemiás HBV (HBV-DNS-pozitív) hordozók száma kb. 0,4%, a HCV (HCV-RNS-pozitív) hordozóké 0,5% lehet.^{2,3}

A két vírus terjedése hasonló. Korábban a szűretlen vérkészítmények és a nem megfelelő higiénés viszonyok között végzett egészségügyi beavatkozások jelentették a fő veszélyt, valamint – főként HBV esetében – a szexuális átvitel és a vertikális terjedés. Napjainkra a legmagasabb előfordulás az intravénás (vagy felszippantható) kábítószer-használathoz, valamint egyes speciális szexuális magatartásokhoz (főként férfi homoszexualitás) köthető.⁶

Az időben felismert betegségek antivirális kezelése és gondozása révén a kimenetel jelentősen javul.⁴ Napjainkra mind a HBV-, mind a HCV-fertőzés jól kezelhető (utóbbi gyógyítható),¹ amivel jelentősen csökkenthető a miattuk kialakuló májszög és következményeinek veszélye, beleértve a májrákot. A probléma méretének, egyéni és társadalmi terheinek felismerése nyomán a WHO eliminációs tervet fogalmazott meg: cél az incidencia 90%-os, a mortalitás 65%-os csökkenése 2030-ig.⁵ Ehhez elengedhetetlen, hogy az eddig nem diagnosztizált egyének (az érintettek több mint fele) megfelelő szűrőprogramokkal felismerésre és kezelésre kerüljenek.

Munkánkban kórházi járó- vagy fekvőbeteg-ellátásban részesülő betegeknél és az egészségügyben foglalkoztatottnál végeztünk önkéntes HBV- és HCV-szűrővizsgálatot, HBV/HCV kockázatbecslő kérdőív kitöltésével együtt.

Betegek és módszerek

A szerzők 2011–2013 között a Somogy Megyei Kaposi Mór Oktató Kórház járó és fekvő betegei, illetve dolgozói körében végeztek kérdőíves kockázatbecslést a hepatológus szakemberek által korábban kialakított, de nem validált kérdőív hatékonyságának megítélésére, valamint a HBV-, illetve HCV-fertőzések gyakoriságának felmérésére. Vizsgálták továbbá a szerológiai vizsgálatokkal (HBsAg és anti-HCV ellenanyag) pozitívan kiszűrt egyéneknél a tényleges aktív fertőzöttség (nukleinsav-pozitivitás) arányát. A klinikai kutatásban a Somogy Megyei Kaposi Mór Oktató Kórház számos szakterülete vett részt: belgyógyászat, nőgyógyászat, szemészet, bőrgyógyászat, pulmonológia, ortopédia, pszichiátria, urológia, laboratóriumi diagnosztika, idegsebészet, ideggyógyászat, onkológia, sebészet, mozgásszervi rehabilitáció és egyéb szakmák. A résztvevők

a program céljáról és lebonyolítási módjáról szóban és írásban tájékoztatást kaptak, tájékozott önkéntes beleegyezésükről nyilatkozatot írtak alá. Ez magában foglalta, hogy az érintett személyes azonosítóit és elérhetőségét az esetleg szükségessé váló későbbi kivizsgálás érdekében rögzítjük. Mind a résztvevők által kitöltött kérdőíveket, mind a vizsgálatok eredményeit a beteg-tájékoztatásban leírt adatvédelmi szempontok szerint, bizalmasan kezeltük.

A 17 kérdésből álló kérdőívet a 1. táblázat mutatja be. A pozitív válaszok pontértékét a kérdőívet összeállító szakmai csoport állapította meg. Az egyes kérdésekhez tartozó pontszámok összeadásával a betegeket az átlagosnál nagyobb, illetve az átlagosnál nem nagyobb kockázatú csoportba soroltuk. Valamennyi vizsgálatnál a kérdőív kitöltése mellett HBsAg, illetve anti-HCV szerológiai vizsgálat is történt. Pozitív szerológiai eredmény esetén az érintettet szakrendelésünkre hívtuk be, ahol az érvényes szakmai ajánlásoknak megfelelően – egyéb vizsgálatok mellett – minden esetben PCR-technikával nukleinsav-vizsgálatra került sor (HBV DNS vagy HCV RNS). Ezek alapján történt a fertőzöttség előfordulásának felmérése és a kérdőív pozitív és negatív prediktív értékének meghatározása.

A statisztikai értékeléshez szükséges bevonandó személyek számának előzetes becslésére nem került sor,

1. táblázat. A szűrővizsgálatban alkalmazott, HBV/HCV-kockázatot becslő kérdőív, az egyes kockázati tényezők pontértéke, értékelése

Kérdés	Pont
Sárgaság (szemfehérje sárga)	3
Puffadás	1
Jobb bordaív alatti nyomás	1
Ismeretlen eredetű májenzim-emelkedés egyszer	2
Májenzim-emelkedés több alkalommal	5
1993 előtti vérátömlesztés (pl. szüléskor)	5
1993 előtti nagy műtét	5
1993 előtti szervátültetés	5
Kábítószer-élvezet (intravénás vagy kokain)	5
Tetoválás	2
Ismeretlen eredetű vagy vírusos májbetegség a családban	2
Korábban gyógyszeres májkárosodást vélelmeztek	2
Orvosa alkoholfogyasztásról érdeklődött, pedig nem fogyaszt	3
Napi rendszerességgű alkoholfogyasztás	1
Egészségügyben munkavégzés (tartós betegápolás)	3
Véradóként elutasították	5
Műveskezelés	5

Nagy kockázat: 5 vagy annál több összpontszám. Kis kockázat: 5 alatti összpontszám

mert a felmérés méretét a rendelkezésre álló alapítványi támogatás határozta meg.

A klinikai vizsgálat az ETT TUKEB és a helyi Kutatás-Értékelési Bizottság jóváhagyásával, az intézmény engedélyével zajlott. A kutatást a Májbetegségekért Alapítvány (Budapest), a Kaposi Mór Megyei Kórházért Alapítvány (Kaposvár), az Endoprogress Alapítvány (Pécs) és a Roche Magyarország Kft. támogatta.

Eredmények

A tanulmányban 1580 önkéntes egyén vett részt: 525 férfi és 1055 nő, átlagéletkor $53,6 \pm 16,4$ év (medián 55 év), akikből 192 fő volt egészségügyi dolgozó (a szűrt egyének 12%-a, 173 nő, 19 férfi).

Az 1580 résztvevő között összesen 30 (1,9%) személynél igazolódott HBsAg ($n = 8$) vagy anti-HCV-pozitivitás ($n = 22$), amely 25 esetben járt nukleinsav-pozitivitással (1,58%) (1. ábra). Közülük 6/8 (75%) HBsAg-pozitív egyénben volt pozitív a HBV-DNS-, illetve 19/22 (86,4%) anti-HCV-pozitív egyénben a HCV RNS.

A kérdőív alapján nagy kockázatúnak bizonyuló 900 egyén körében összesen 21 (2,33%) esetben igazolódott HBsAg ($n = 6$) vagy anti-HCV-pozitivitás ($n = 15$). A kérdőív alapján kis kockázatúnak tartható 680 résztvevő közül összesen 9 (1,32%) esetben igazolódott HBsAg ($n = 2$) vagy anti-HCV ($n = 7$) pozitivitás. A kérdőív pozitív prediktív értéke viraemia vonatkozásában 2,1% volt, míg negatív prediktív értéke 99,12%.

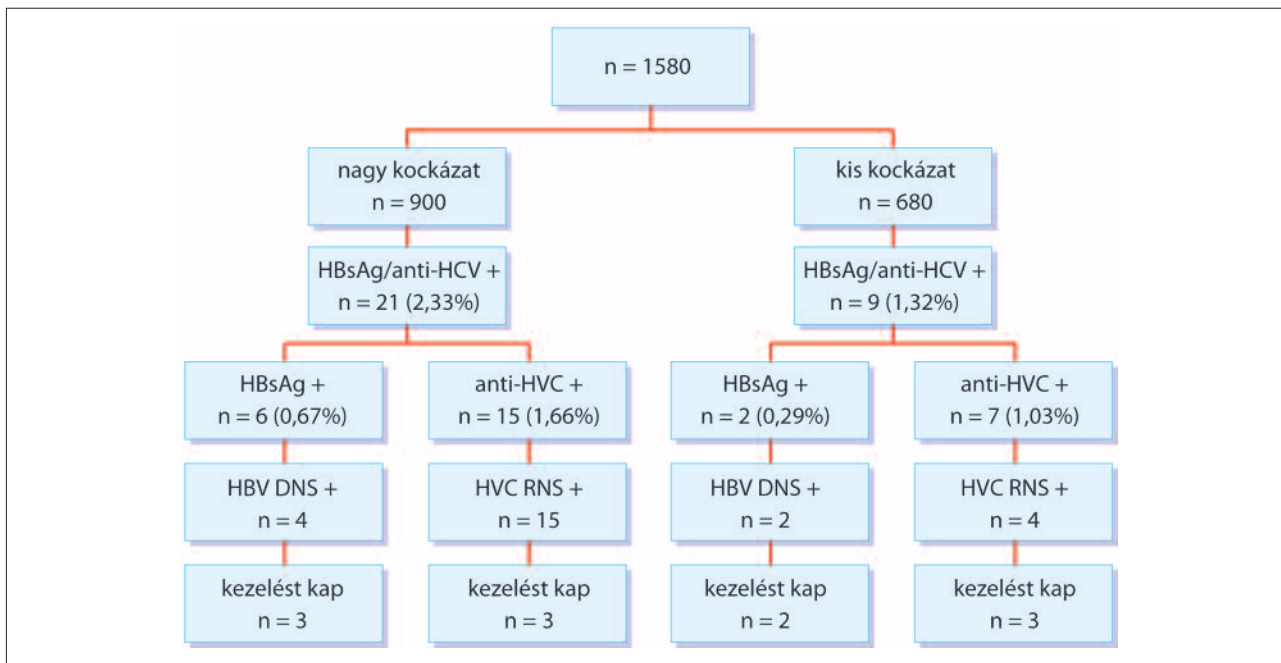
A 192 egészségügyi dolgozó között nem fordult elő HBsAg-pozitivitás, négyen bizonyultak anti-HCV-pozitívnak. Mind a négy anti-HCV-pozitív egészségügyi dolgozónál viraemia volt igazolható (HCV-RNS-pozitív).

Az egyes kockázati tényezőkre pozitív választ adók számát és százalékos arányukat a 2. ábra mutatja be. A HBsAg vagy anti-HCV ellenanyag pozitívnak bizonyulóknál az anamnézisben tendencia jelleggel magasabb arányban fordult elő krónikus társbetegség (hypertonia, diabetes mellitus, malignus daganatos betegségek, krónikus szívbetege), mint a negatívnak bizonyulók esetében (3. ábra).

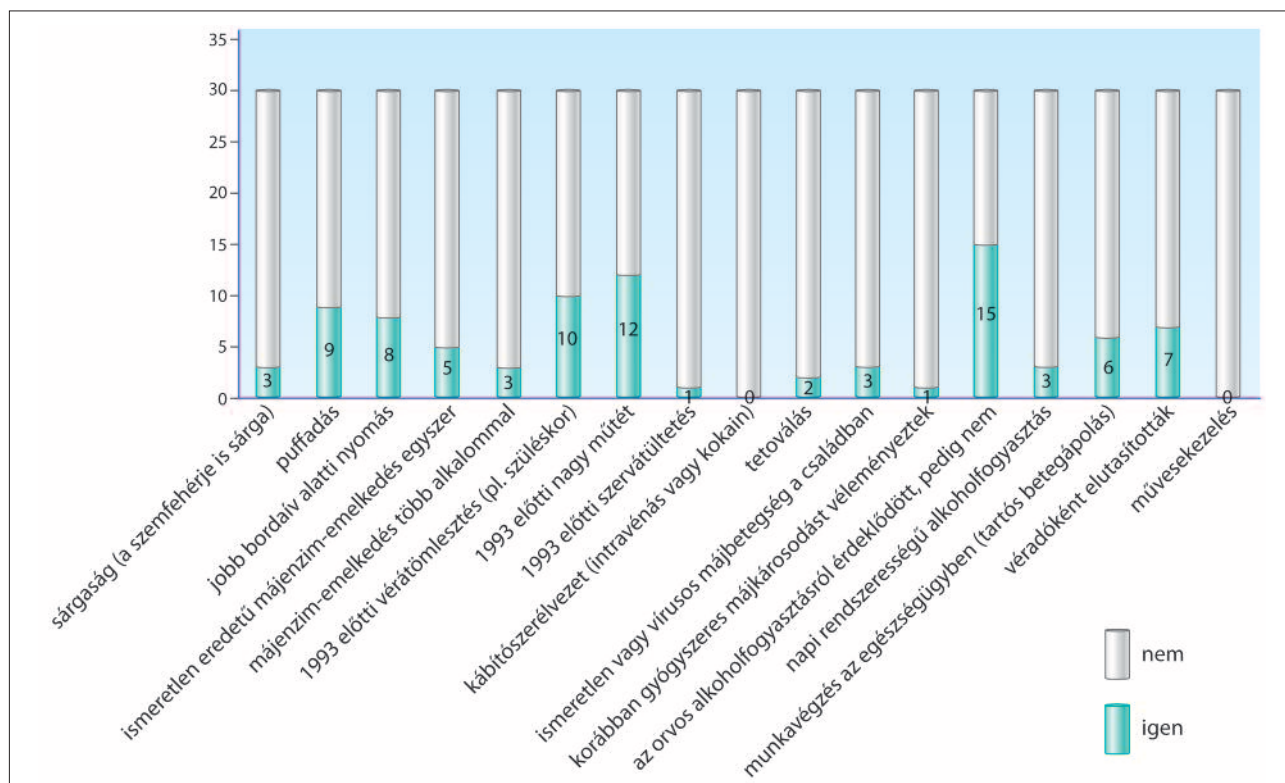
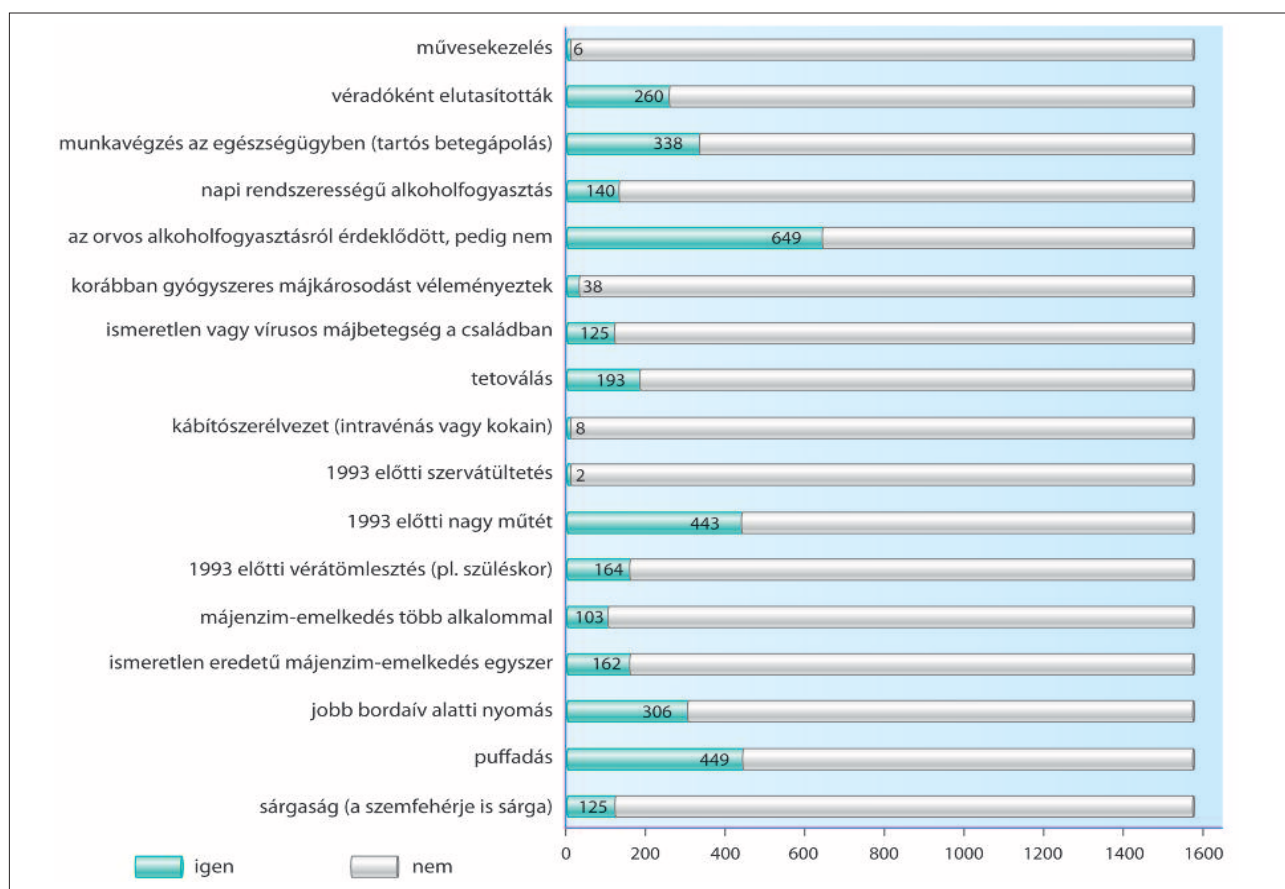
Részletes kivizsgálást követően a 6 HBV-viraemiás közül öten részesültek antivirális kezelésben, ugyanakkor a 19 HCV-viraemiás közül az adatgyűjtés lezárásáig mindössze hatan. A kezelésben nem részesülőknél vagy ellenjavallt volt az akkor elérhető interferon alapú kezelés, vagy az érintett nem vállalta azt.

Megbeszélés

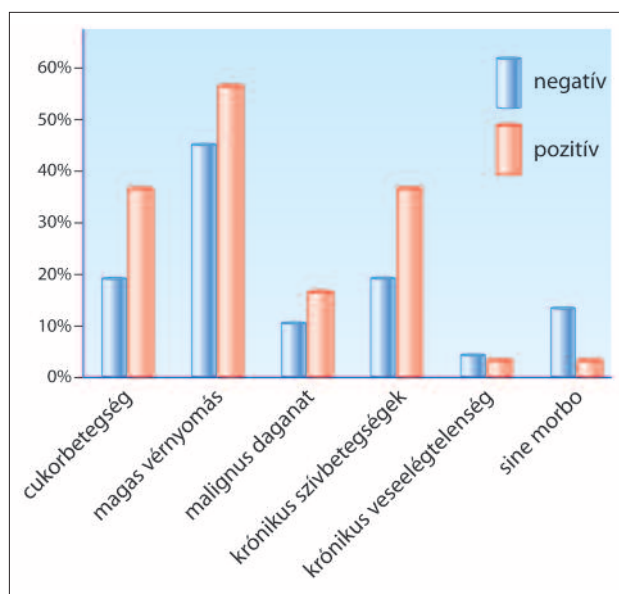
Epidemiológiai adatok és becslések alapján hazánkban a viraemiás HBV-prevalenciát 0,4% körülinek, a viraemiás HCV-prevalenciát 0,5% körülinek tartjuk. Vizsgálatunkban ennél kissé magasabb viraemiás HCV-prevalenciát találtunk (HCV-RNS-pozitivitás: 1,01%). Ennek oka részben az epidemiológiai adatok pontatlansága/változása, részben pedig a szűrőprogramban résztvevők köre lehet: mind az ellátást igénybe vevők, mind az ellátók az átlagosnál fokozottabban veszélyeztetettek lehetnek.



1. ábra. HBsAg, anti-HCV ellenanyag, HBV-DNS-, illetve HCV-RNS-pozitivitás egészségügyi ellátásban részesülő vagy egészségügyben dolgozó személyeknél, a kockázatbecslő kérdőív szerinti nagy, illetve kis kockázati csoportokban



2. ábra. Az egyes kockázati tényezőkre pozitív választ adók száma (A panel) és százalékos gyakorisága (B panel).
Ugyanaz a válaszoló több kérdésre is adhatott pozitív választ



3. ábra. Krónikus betegségek előfordulása HBV- vagy HCV-pozitív, illetve -negatív egyének körében

A hazánkban feltételezett alacsony HBV/HCV prevalencia mellett a lakosság szisztematikus szűrése a potenciálisan májzsugort és szövődményeit (beleértve májrákot) okozó krónikus vírushepatitisek irányában vélhetően nem költséghatékony. Ezért észszerűnek látszik az átlagosnál veszélyeztetettebbek megtalálása kockázatbecslő kérdőív segítségével. Vizsgálatunkban a nagy kockázatúak körében a HBV- vagy HCV-fertőzöttség aránya meghaladta a kis kockázatúaknál találtat (2,33% versus 1,32%, OR: 1,8). A programban részt vevők több mint fele a nagy kockázati csoportba tartozott, a kérdőív pozitív prediktív értéke 2,33% volt. A kis kockázatú csoportban a HBV/HCV szeropozitivitás aránya meghaladta az 1%-ot. Ebben fontos tényező volt, hogy az egészségügyi munkavégzés önmagában nem jelentett nagy kockázatot. Őket leszámítva egyetlen kis kockázatúnak bizonyuló betegnél sem volt HCV-viraemia (HCV RNS) kimutatható (a három nem egészségügyben dolgozó kis kockázatú anti-HCV-pozitív egyénnél HCV RNS nem volt kimutatható), és ebben a csoportban csupán 2 HBV-viraemiás egyén volt. Az egészségügyi dolgozók levonásával a kis kockázatú csoportban mindössze 0,41%-os HBV-, és 0%-os HCV-viraemiát találtunk volna.

A 192 egészségügyi dolgozó körében nem találtunk HBV-fertőzöttet, ami a hosszabb ideje bevezetett HBV-vakcináció hatékonyságát támasztja alá. Ugyan-

akkor egyéb bevallott kockázati tényező nélkül is közülük négy esetben addig nem ismert HCV-fertőzés igazolódott (2,08%). Ez aláhúzza az egészségügyben foglalkoztatottak rutinszerű, rendszeres időközönként ismételt HCV-szűrésének szükségességét.

A HBsAg-pozitivitás 75%-ban, az anti-HCV ellenanyag jelenléte 86,4%-ban járt aktuális viraemiával (HBV-DNS-, illetve HCV-RNS-pozitivitás). Ezek az arányok némiképp meghaladják a más népességekre vonatkozó adatokat/bebecsléseket.^{2, 3} Különösen figyelemfelkeltő, hogy a nagy kockázatú, vagy egészségügyben foglalkoztatott valamennyi anti-HCV-pozitív egyénnél egyúttal HCV RNS is kimutatható volt

Összefoglalva megállapítható, hogy a HBV/HCV fertőzés hazánkban több tízezer személyt érinthet, akiknek jelentős része nem tud fertőzöttségéről, és ebből a szempontból nincs az egészségügyi ellátórendszer látóköreben. A veszélyeztetettség felmérésének jó módszere lehet a pontrendszeren alapuló kockázatbecslés. Az ebben a programban használt kérdőív hatékonysága jelentősen növelhető, amennyiben az egészségügyi foglalkoztatottság önmagában is nagy kockázatnak minősül. A körükben talált HCV-gyakoriság alapján – a jelenleg is általános HBV-vakcináció mellett – indokoltnak látszik ennek a csoportnak a rutinszerű, rendszeres időközönként ismételt HCV szűrése.

Irodalom

1. **Hunyady B, Makara M:** Hepatitis C-vírus által okozott betegségek. In: Tulassay Zs: Klinikai belgyógyászat. 2017. pp. 369-373.
2. **The CDA Foundation:** Hepatitis B – Hungary. Lafayette, CO: CDA Foundation, 2017. <http://polarisobservatory.org/> (Megnyitva: 2017. 12. 21.)
3. **The CDA Foundation:** Hepatitis C – Hungary. Lafayette, CO: CDA Foundation, 2017. <http://polarisobservatory.org/> (Megnyitva: 2017. 12. 21.)
4. **van der Meer AJ, Veldt B J, Feld JJ, Wedemeyer H, Dufour JF, Lammert F, Duarte-Rojo A, Heathcote EJ, Manns MP, Kuske L, Zeuzem S, Hofmann WP, de Knecht RJ, Hansen BE, Janssen HL:** Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis. JAMA, 2012; **308(24)**: 2584-93.
5. **World Health Organization:** Global health sector strategy on viral hepatitis 2016-2021. June 2016. <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/246177/1/WHO-HIV-2016.06-eng.pdf?ua=1>
6. **World Health Organization:** Global hepatitis report, 2017. <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/255016/1/9789241565455-eng.pdf?ua=1>

Levelező szerző: Dr. Hunyady Béla
Somogy Megyei Kaposi Mór Oktató Kórház, Gasztroenterológiai Osztály
7400 Kaposvár, Tallián Gy. u. 20–32.
Tel: +36 82 501344. Fax: +36 82 510076.
e-mail: bhunyady@yahoo.com

A BACHMANN-NYALÁB BLOKKJA

A pitvarfibrilláció nem közismert hajlamosító tényezőjéről egy esetbemutató kapcsán

Dr. Simon András⁽¹⁾, Dr. Kiss Loretta Zsuzsa⁽²⁾, Dr. Járai Zoltán^(1, 3)

(1) Szent Imre Egyetemi Oktatókórház, Kardiológiai Profil, Budapest

(2) Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinika, Semmelweis Egyetem, Budapest

(3) Angiológiai Tanszéki Csoport, Érsebészeti Tanszék, Semmelweis Egyetem, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS: A szerzők egy nagy stroke-rizikójú nőbeteg pitvarfibrillációval járó esetét mutatják be, akinél spontán cardioversiót követően a szabályostól eltérő P-hullám-morfológiát észleltek. A P-hullám alakja a Bachmann-nyaláb blokkjára utalt. Az eset kapcsán összefoglalják, hogy mit érdemes tudni a Bachmann-nyaláb blokkjáról és az ezzel szorosan összefüggő Bayes-szindrómáról.

Kulcsszavak: Bachmann-nyaláb, pitvarfibrilláció, Bayes-szindróma

Simon A, Kiss LZ, Járai Z: BACHMANN'S BUNDLE BLOCK. ABOUT A NOT WELL KNOWN PREDISPOSING FACTOR OF ATRIAL FIBRILLATION IN CONNECTION WITH A CASE REPORT

SUMMARY: The authors present the case of a female patient with atrial fibrillation and high stroke-risk. After spontaneous cardioversion the morphology of the P-wave indicated Bachmann's bundle block. The authors summarize the present knowledge of the Bachmann's bundle block and the associated Bayes-syndrome.

Keywords: Bachmann's bundle, atrial fibrillation, Bayes-syndrome

Magy Belorv Arch 2018; 71: 34–37.

Esetbemutató

A 76 éves nőbeteg kórelőzményében kb. 10 éve ismert és kezelt hypertonia, 8 éve orális antidiabetikummal kezelt, de diétával érdemben nem követett 2-es típusú diabetes mellitus, 3 éve bizonytalan szédüléssel panaszok miatt végzett kivizsgálás során felismert nem szignifikáns, jobb oldali arteria carotis interna szűkület szerepel. Aktuálisan három napja fennálló heves szívdobogásérzés, enyhe gyengeség háttérben EKG szapora kamrafrekvenciával járó pitvarfibrillációt rögzített. A laboratóriumi vizsgálatok az enyhén emelkedett vércukor- és trigliceridszinten kívül kórosat nem mutattak. A TSH euthyreosisra utalt. A mellkas-RTG negatív statust rögzített. Az echokardiográfia jelzetten tágabb bal pitvart, egyebekben normális méretű szívüregeket, körkörös enyhe fokban megvastagodott falú (11 mm), jó globális szisztolés funkciójú (ejekciós frakció: 65%) bal kamrát mutatott falmozgászavar nélkül, I-es típusú diasztolés diszfunkcióval. Érdemi viti-um, intracardialis thrombus, pericardialis fluidum nem ábrázolódott. A beteg CHA₂DS₂-VASc¹³ pontrendszer

(1. táblázat) által jelzett stroke-rizikója nagy volt (CHA₂DS₂-VASc pont = 5).

Tartós orális antikoaguláns-kezelést javasoltunk. Az addig alkalmazott gyógyszerelését (2 × 500 mg metformin, 40 mg atorvastatin, 5 mg perindopril, 100 mg acetilszalicilsav) frekvenciakontroll céljából 5 mg bisoprolollal és a thrombocytaaggregáció-gátló kezelés elhagyása után antikoaguláns-kezeléssel egészítettük ki. Utóbbi céljából a beteg – a lehetőségekről történő részletes tájékoztatást követően – direkt hatású orális antikoaguláns kezelést (edoxaban) választott, a napi egyszeri és étkezéstől függetlenül megoldható gyógyszerelés kényelme miatt. Kezelésének második napján spontán cardioversio következett be. További kórházi megfigyelése során az EKG-n stabil, normofrekvenciás sinusütem volt észlelhető, azonban a P-hullám a szokásostól eltérő morfológiájú volt. Az inferior elvezetésekben pozitív-negatív polaritású volt, a szabályos felső határán lévő pitvar-kamrai átvezetési idő mutatkozott, amelynek nagy részét kitöltötte a P-hullám (1. ábra).

Rövidítések: CPAP: continuous positive airway pressure, folyamatos pozitív légúti nyomás; EKG: elektrokardiogram, elektrokardiográfia; IAB: interatrialis blokk; PF: pitvarfibrilláció; RTG: röntgen; TSH: thyreoideastimuláló hormon

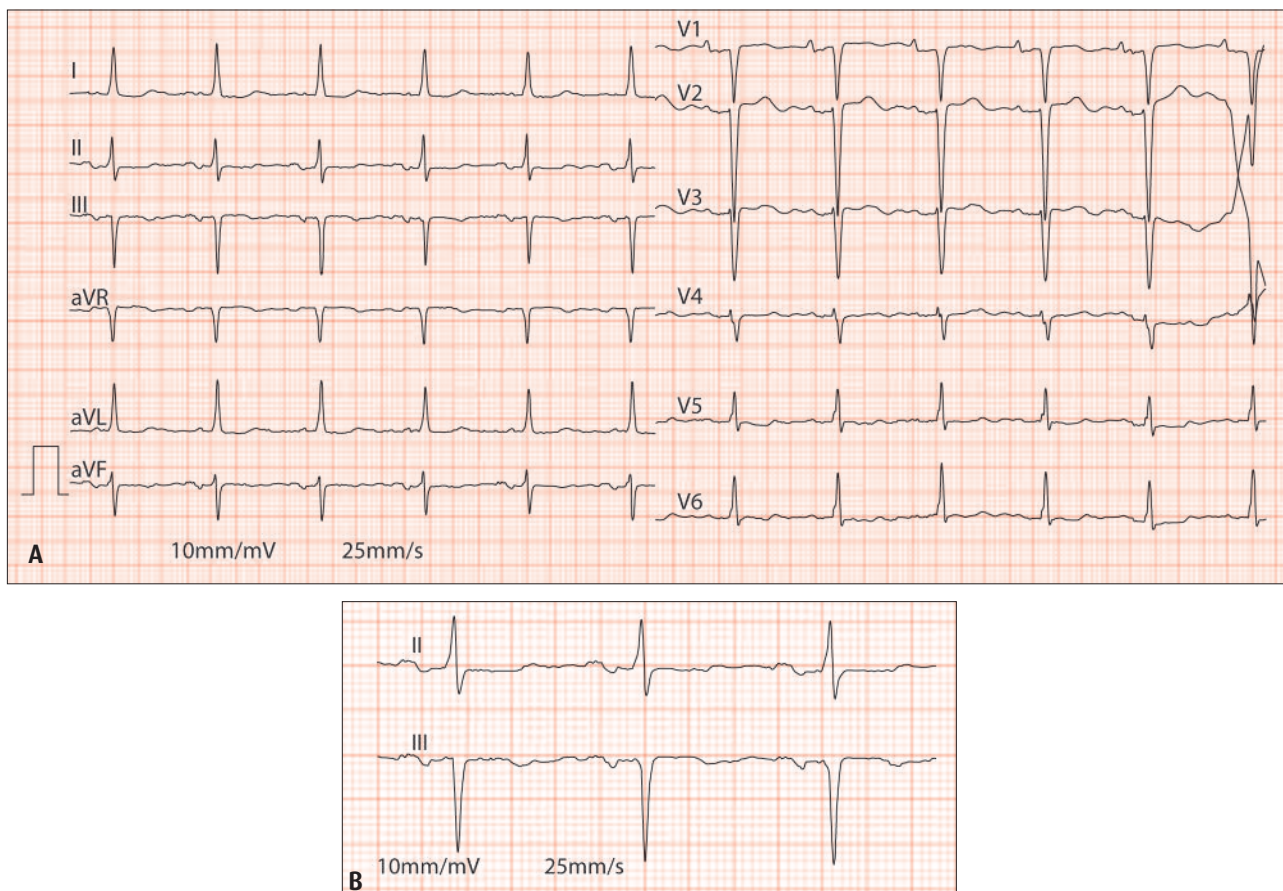
1. táblázat. A CHA ₂ DS ₂ -VASc pontrendszer ¹³	
CHA ₂ DS ₂ -VASc rizikófaktor	Pontszám
Congestiv szívelégtelenség Szívelégtelenség jelei/tünetei vagy bizonyítottan csökkent bal kamrai ejekciós frakció	+ 1
Hipertónia Nyugalmi vérnyomás >140/90 Hgmm min. 2 alkalommal mérve, vagy antihiper- tenzív kezelés	+ 1
75 év feletti életkor	+ 2
Diabetes mellitus Éhomi vércukorszint >7 mmol/l vagy inzulinnal, orális antidiabetikummal kezelt	+ 1
Stroke / TIA / tromboembólia	+ 2
Érbetegség Myocardialis infarktus, perifériás érbetegség vagy aortaplakk az anamnézisben	+ 1
65-74 év közötti életkor	+ 1
Női nem	+ 1

Megbeszélés

A jobb és a bal pitvar közti sövény tetején elhelyezkedő, a két pitvart összekötő prominens izomrostot már 1907-ben leírta Keith és Flack. Az, hogy ezeknek az izomkötegeknek a roncsolása milyen hatással van az ingerület interatrialis terjedésére, 1916-ban kutyákon végzett kísérletei során Jean George Bachmann írta le először.⁴ A róla elnevezett Bachmann-nyalábról azóta bebizonyosodott, hogy sejtjeinek olyan speciális mikroszkopikus geometriai elhelyezkedése és elektrofiziológiai tulajdonságai vannak, amelyek gyorsabb ingerületvezetést tesznek lehetővé a normális pitvari izomszövethez képest.^{9, 12}

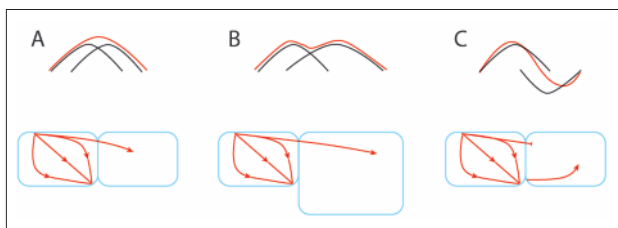
A sinuscsomóból kilépő ingerület az internodalis kapcsolatok közül az anterosuperior traktusból leágazva e nyalábon keresztül vezetődik a leggyorsabban a bal pitvarra.¹¹

Ez a gyors ingerületvezető tulajdonság adja ezen útvonal élettani jelentőségét, miután a jobb és bal pitvar szinkron összehúzódásának ez a biztosítóka. Interatrialis blokkról akkor beszélünk, amikor a jobb pitvarról az ingerület késve jut át a bal pitvarra. Megkülönböztetünk első-, másod- és harmadfokú vagy más néven előrehaladott interatrialis blokkot. E legutóbbit látjuk a Bachmann-nyaláb teljes blokkjakor.



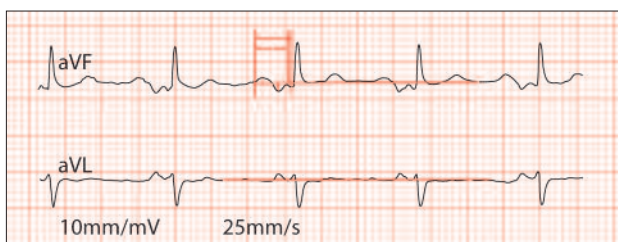
1. ábra. (A) EKG sinusritmusban – 12 elvezetés, illetve (B) kinagyítva az inferior elvezetések közül a II. és III. elvezetést

A Bachmann-nyaláb mesterséges átvágásakor jellegzetes EKG-változások regisztrálhatók.¹⁶ Nemcsak a P-hullám időtartamában, hanem polaritásában is változások következnek be. Míg normálisan a P-hullám időtartama nem haladja meg a 110 ms-ot, a Bachmann-nyaláb blokkjának fennállása esetén ennél hosszabb. A bal pitvar aktivációja késik, ezért a P-hullám 110 ms-nál szélesebbé válik még úgy is, hogy nem feltétlenül van jelen bal pitvari hypertrophia (2. ábra).³



2. ábra. Az interatrialis ingerületterjedés sémás ábrázolása és a társuló P-hullám-morfológiák az inferior elvezetésekben.
(A) Szabályos esetben. (B) Balpitvar-hypertrophiában.
(C) Bachmann-nyaláb-blokk esetében

A Bachmann-nyaláb blokkja esetén az ingerület interatrialis terjedésének iránya is eltér a szabályostól. Bachmann-nyaláb-blokkban leggyakrabban a jobb pitvar alján, ritkábban a foramen ovale környékén jut át az ingerület a bal pitvarra. A bal pitvari aktiváció értelem szerűen a jobb pitvari aktivációt követően, illetve annak végén következik csak be. A bal pitvarban az ingerület tehát a szabályossal ellentétesen, caudocranialis irányban terjed, ami jellegzetes felületi EKG-képet eredményez: az inferior elvezetésekben pozitív-negatív P-t. A pitvari depolarizáció végén, a bal pitvari fázisnál, az ingerület alulról felfelé, jobbról balra halad. Az inferior elvezetésekben terminálisan negatív, aVL-ben pedig pozitív kilengést eredményez (3. ábra).



3. ábra. Bachmann-nyaláb-blokk jellegzetes EKG jelei az aVF és aVL elvezetésekben

A nem mesterségesen létrehozott interatrialis blokk hátterében pitvari fibrosist feltételeznek, amely számos ischaemiás és nem ischaemiás szívbetegség velejárója. A különböző súlyosságú interatrialis blokkok idősebb életkorban gyakoribbá válnak. Kimutathatók a pitvari septum strukturális eltéréseinél (septumdefektus, aneurysma) is, de amyloidosis, kötőszöveti megbetegedé-

sek, dilatatív vagy hypertrophiás cardiomyopathia, lymphoma és billentyűbetegségek is létrehozhatják.¹⁴ Úgy tűnik, hogy a pitvari feszülés növekedése, függetlenül annak etiológiájától, a Bachmann-nyaláb keresztüli vezetés romlását eredményezi.¹ A Bachmann-nyaláb pontos szerepe a pitvarfibrilláció kialakulásában és fenntartásában további vizsgálatot igényel, de strukturális változásai a szomszédos izomrostok vezetésének longitudinális disszociációjához vezethetnek, amely így elősegítheti a pitvarfibrilláció kialakulását.¹⁵

A Bachmann-nyaláb-blokk klinikai relevanciája, a Bayes-szindróma

Bayes és kutatócsoportja egy betegcsoport harminc hónapos utánkövetése során azt figyelte meg, hogy az előrehaladott interatrialis blokkos betegek körében jelentősen nagyobb volt a pitvari flutter és pitvarfibrilláció incidenciája, mint a hasonló echokardiográfias paraméterekkel és társbetegségekkel rendelkező, de előrehaladott interatrialis blokkal nem rendelkező (94% vs. 28%) betegeknél. A Holter-monitorozás alapján ebben a csoportban a pitvari extrasystolék is gyakoribbak.⁵ Azóta számos más tanulmány is megerősítette Bayes de Luna 1960-as évek végén tett megfigyelését, hogy a Bachmann-nyaláb-blokk a supraventricularis tachyarrhythmiák, legfőképpen az atípusos pitvari flutter és pitvarfibrilláció elektroanatómiai szubsztrátja.¹⁵ 1998-ban Bayes de Luna és munkacsoportja közölt egy, az összes a témában korábban megjelent vizsgálat eredményét összefoglaló tanulmányt, amelyek alapján az összefüggést az interatrialis blokk és a pitvari tachyarrhythmiák között külön szindrómaként írják le.⁶ Konszenzus született a diagnosztikus kritériumokról, és a szindrómát leírójáról Bayes-szindrómának nevezték el.¹⁰ Klinikai jelentősége a pitvari tachyarrhythmiákkal járó elektromechanikus diszszinkroniával járó fokozott trombózis- és tromboembólia-hajlam miatt van.² A Bachmann-nyaláb blokkja hajlamosít agyi történések-re, mesenterialis, illetve szívizom-ischaemiára, valamint az obstruktív alvási apnoeában megfigyelhető fokozott trombózishajlamra is.¹⁴

Terápiás következmények

Az előrehaladott interatrialis blokk (IAB) és a pitvarfibrilláció (PF) közötti szoros összefüggés miatt jogosan vetődhet fel a kérdés, hogy szükséges-e antiaritmiás szerek preventív alkalmazása. Egy erre irányuló, kis esetszámú tanulmányban az antiaritmiás szereket placeboval összehasonlítva arra az eredményre jutottak, hogy abban a csoportban, amelyik az aktív szert kapta, szignifikánsan kisebb volt a pitvarfibrilláció előfordulási gyakorisága.⁵ A későbbiekben nagyobb esetszámú tanulmányok szükségesek ennek megerősítésére. Több tanulmányban igyekeztek a pitvarokat reszinkronizálni biatrialis pace-eléssel, ám ennek hatékonysága a pitvarfibrilláció megelőzésében még továbbra is kérdé-

ses.⁸ Alvási apnoe szindrómában szenvedőkben az IAB prevalenciája magasabb az átlagnépességhez képest, ami magyarázhatja körükben a PF gyakoribb előfordulását. CPAP-kezelés reverz remodellinget eredményez a pitvarban, ami az IAB mérséklődéséhez, megszűnéséhez vezet.⁷ Bár bizonyított, hogy az interatrialis blokkal élő betegekben a bal pitvar elektromechanikai diszfunkciója áll fenn, az antitrombotikus terápia esetleges előnyét ebben a csoportban még nem vizsgálták. Így egyelőre dokumentált pitvarfibrilláció, illetve pitvari flutter a feltétele az antikoaguláns-kezelés bevezetésének.

Összefoglaló megjegyzések

Az interatrialis blokk legsúlyosabb formája, a Bachmann-nyaláb-blokk a megnyúlt P-hullám-időtartam és az inferior elvezetésekben látható pozitív-negatív P-hullám-morfológia alapján rendszerint könnyen felismerhető eseti EKG készítésekor. Ennek ellenére egyelőre aluldiagnosztizált állapot. A pitvari tachyarrhythmiaikkal való szoros kapcsolata sem közismert még. Ezt az összefüggést első leírójáról, illetve a témában végzett kimagasló kutatási eredményei okán Bayes-szindrómának nevezték el. A szakemberek figyelmének ráirányítása e klinikai entitásra, az interatrialis blokkok pontosabb megismerése javíthatná a diagnosztizálási arányt. Egy nemzetközi regiszter segítségével és hosszú távú utánkövetéssel tisztázódhat, hogy az ilyen EKG-mintázatú és CHA₂DS₂-VASc pontrendszer által nagy stroke-kockázatúnak tartható betegek profitálnak-e az orális antikoaguláns-kezelés bevezetéséből. Egyelőre a Bayes-szindrómás betegek pitvari tachyarrhythmiaik irányában történő szorosabb kontrollja és dokumentált ritmuszavar esetén az antikoaguláns-kezelés bevezetése javasolható.

Irodalom

1. Ariyaratjah V and Spodick DH: The Bachmann Bundle and interatrial conduction. *Cardiol Rev* 2006; **14**: 194-199.
2. Ariyaratjah V, Apiyasawat S, Najjar H, Mercado K, Puri P, Spodick DH: Frequency of interatrial block in patients with sinus rhythm hospitalized for stroke and comparison to those without interatrial block. *Am J Cardiol* 2007; **99**: 49-52.
3. Ariyaratjah V, Asad N, Tandar A, Spodick DH: Interatrial block: pandemic prevalence, significance, and diagnosis. *Chest* 2005; **128**: 970-975.
4. Bachmann G: The inter-auricular time interval. *Am J Physio – Legacy Content* 1916; **41**: 309-320.
5. Bayés de Luna A, Cladellas M, Oter R, Torner P, Guindo J,

- Marti V, Rivera I, Iturralde P: Interatrial conduction block and retrograde activation of the left atrium and paroxysmal supraventricular tachyarrhythmia. *Eur Heart J* 1988; **9**: 1112-1118.
6. Bayés de Luna A, Guindo J, Viñolas X, Martínez-Rubio A, Oter R, Bayés-Genís A: Third-degree inter-atrial block and supraventricular tachyarrhythmias. *EP Europace* 1999; **1**: 43-46.
7. Bayés de Luna A, Massó-van Roessel A, Escobar Robledo LA: The diagnosis and clinical implications of interatrial block. *Eur Cardiol Rev* 2015; **10**: 54–59.
8. Bayés de Luna A, Platonov P, Cosio FG, Cygankiewicz I, Pastore C, Baranowski R, Bayes-Genis A, Guindo J, Vinolas X, Garcia-Niebla J, Barbosa R, Stern S, Spodick D: Interatrial blocks. A separate entity from left atrial enlargement: a consensus report. *J Electrocardiol* 2012; **45**: 445-451.
9. Childers RW, Meredith J, Moe GK: Supernormality in Bachmann's Bundle. An invitro and in vivo study in the dog. *Circulation Res* 1968; **22**: 363-370.
10. Conde D, Baranchuk A: What a cardiologist must know about the Bayes' syndrome. *Revista Argentina De Cardiologia* 2014; **82**: 220-222.
11. James TN: The connecting pathways between the sinus node and A-V node and between the right and the left atrium in the human heart. *Am Heart J* 1963; **66**: 498-508.
12. Khaja A and Flaker G: Bachmann's bundle: does it play a role in atrial fibrillation? *Pacing and Clinical Electrophysiology. PACE* 2005; **28**: 855-863.
13. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, Castella M, Diener HC, Heidbuchel H, Hendriks J, Hindricks G, Manolis AS, Oldgren J, Popescu BA, Schotten U, Van Putte B, Vardas P, Agewall S, Camm J, Baron EG, Budts W, Carerj S, Casselman F, Coca A, De Caterina R, Devereux S, Dobrev D, Ferro José M, Filippatos G, Fitzsimons D, Gorenk B, Guenoun M, Hohnloser S H, Kolh P, Lip GYH, Manolis A, McMurray J, Ponikowski P, Rosenhek R, Ruschitzka F, Savelieva I, Sharma S, Suwalaki P, Tamargo JL, Taylor Clare J, Van Gelder IC, Voors A A, Windecker S, Zamorano JL, Zeppenfeld K: 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *European Heart J* 2016; **37**: 2893-962.
14. Tse G, Lai ETH, Yeo JM, Yan BP: Electrophysiological mechanisms of Bayés Syndrome: Insights from clinical and mouse Studies. *Frontiers in Physiol* 2016; **7**: 188.
15. van Campenhout MJ, Yaksh A, Kik C, de Jaegere P P, Ho, SY, Alessie MA, de Groot NM: Bachmann's bundle: a key player in the development of atrial fibrillation? *Circulation Arrhythmia Electrophysiol* 2013; **6**: 1041-1046.
16. Waldo AL, Bush HL, Jr., Gelband H, Zorn GL, Jr., Vitikainen KJ, Hoffman BF: Effects on the canine P wave of discrete lesions in the specialized atrial tracts. *Circulation Res* 1971; **29**: 452-467.

Levelezési cím: Dr. Simon András
Szent Imre Egyetemi Oktatókórház, Kardiológiai Profil
1115 Budapest, Tétényi út 12–16.
e-mail: sandris@t-online.hu

MEGHÍVÓ

Magyar Belgyógyász Társaság 47. Nagygyűlése

2018. november 15–17.

Budapest Hotel NOVOTEL Centrum
(Rákóczi u. 43–45.)

A tudományos program kitűnő. Felöleli a belgyógyászat csaknem minden jelentős területét. A fő témák között szerepel a gasztroenterológia, nefrológia, kardiológia, hipertónia, anyagcsere-betegségek, diabétesz, endokrinológia, hematológia, onkológia.

A fenti témákhoz csatlakozó, valamint szabadon választott előadások, posztterek jelenthetők be. Az összefoglalókat elektronikus úton lehet beküldeni. A végleges program ezek figyelembevételével kerül összeállításra.

A szakma kiválóságai tartanak „state of art” előadásokat, referátumokat. Összesen 13 ilyen, aktuális kérdésekkel foglalkozó előadás hangzik majd el.

Az MBT regionális szervezetei külön-külön egyórás blokkot állítanak össze.

A nyitónap délutánján lesz a „Főorvosok fóruma”, ahol az egész országból érkező kollégák tartanak nyílt munkamegbeszélést a hazai belgyógyászat aktuális kérdéseiről, közöttük a képzésről, továbbképzésről, a finansziális szempontokról.

Már hagyomány az elnöki szimpózium, ami ez alkalommal a zene, a szenvedélybetegségek és a táplálkozási zavarok orvosi, belgyógyászati vonatkozásaival foglalkozik.

Interaktív esetmegbeszélések is gazdagítják a programot.

A kitűnő szatellitászimpóziumok és a szakmai kiállítás jó alkalmat nyújt új ismeretek és termékek bemutatására.

A Családorvosi Szekció programja sajátos szempontok figyelembevételével kerül összeállításra, de minden belgyógyász számára értékes.

Az előadás- és poszter-összefoglalók a Magyar Belorvosi Archívumban fognak megjelenni.

Absztrakt beküldés: <https://mbt47ngy.felabor.hu/absztrakt-bekuldes/>

On-line regisztráció: <https://mbt47ngy.felabor.hu/regisztracio-online/>

A konferencia technikai szervezője a Felabor Hungary Kft. felabor.hungary@gmail.com,
telefon: +36-1-215-1224

SZATHMÁRI MIKLÓS
az MBT elnöke

HERSZÉNYI LÁSZLÓ
az MBT főtitkára

GASZTONYI BEÁTA
az MBT titkára

KALABAY LÁSZLÓ
az MBT titkára,
a Családorvosi Szekció elnöke

SZALAY FERENC
az MBT gazdasági titkára

PINTÉR ISTVÁN PÁL FESTŐMŰVÉSZ – A FÉNY FESTŐJE

Szerkesztette: **Dr. Tulassay Zsolt**

Pintér István Pál 1948-ban született Karcagon. A Budapesti Műszaki Egyetemen végzett 1972-ben. Mesterei a Moholy-Nagy László Stúdióban Orvos András, az Óbudai Festőiskolában pedig Gyémánt László és a Ferenczy Körben Molnár József voltak.

A Magyar Alkotóművészeti Közalapítvány, Művészetbarátok Egyesülete, a Művészeti Alap Zichy Galéria, a Magyar Művészek Nemzetközi Szövetsége, a Művészeti Tárló, Karcagi Öregdiákok Egyesülete és a XVI. ker. Corvin Galéria tagja. Főleg városképeket,

portrékat és csendéleteket fest. Tónusai mélyek, sötétek, de nem fénytelenek. Kompozíciói összefogottak. A rendszerezett megjelenítést gazdag érzelmvilág egészíti ki.

A művész festményei megtalálhatók a Képcsarnok Galériában, számos kiállítóteremben és az ország több nagyvárosának galériájában. Több alkotása külföldre került, többek között Svájc, Amerikai Egyesült Államok, Anglia, Japán műgyűjtőinek tulajdonába.



Bach: Cantata



Nagymező utca



József krt.



Váci utca



Gerbeaud



Napraforgók

A művész így vall ars poetikájáról:

„A fény, a mindent meghatározó és éltető fogalom, a napfény, a művészetnek ez a megfoghatatlan illúziója, melynek keletkezését, eredetét kerestem képeim. A fény láttatása, vibrálása és színné válása az alkotás folyamán mintha a megvilágított felületeken keletkezne, s így mint jelenséget ábrázolni a feladatom. Festői szemléletből példát merítettem William Turner természeti erőiből, James Abbott Whistler harmóniáiból, illetve Egry József Nagyfényjátékaiból. Festményeim címét versidézetek jelzik, melyek laza asszociációban állnak a kép témájával.”

Losonci Miklós művészettörténész így ír Pintér István Pál színes képi világáról: „Képzelete nyitott kapujában fogadja az új élményeket, ez az alapja festői frissességének. Kerek a világa, rendezett rendszerességgel folytatja, ami elkezdődött benne, a mű áhitatának ámulásait. Megörökíti a karcagi ház anatómiájában egyik színes emlékét, nyomon követi a Zagyva-híd bensőségét Szolnoknál, a markazi pincsort, Velence vedutáját. Lázasan érdekli a világ megannyi képe, ehhez a megújuló motívumsorhoz csatolja bő poézisét. Mindez átható, csöndes áramlás, az álom és a munka megszakíthatatlan bősége. Vágyai irányítják, fantáziája ezért szabad.



Toscana



Primosten



Rovinj



Karcagi tanya



Karcagi ház



Mátyás templom

Szellemisége egyszerű és független, nem ismeri a korlátozást. Harmóniát árasztó boldog festő Pintér István Pál, széles a skálája, képes festészettel fokozni a Lánchíd építészettel kezdeményezett esztétikumát. Kellemes képi egységeit korrekt szerkesztéssel, emocionális erővel kormányozza úgy, hogy olykor meglóditja, máskor visszafogja a színek áradását. Ízlés és aszkézis vezényli váltakozva eszközeit, az özönlő fény csöndesítő tónusainak élességét. A precíz rajz rejtőző háttérében szabad képzettársításai jelennek meg az ábrázolás és az értelmezés partitúrája. Mindez lehetőséget biztosít számára, hogy virágcsendéletein megjelenjen pazar találásban az évszakok pompája. Egészséget, reményt, derűt hordoz művészete, tárgyi ábráit áthatja az ünneplésség. Lényegtelennek ítélt helyekről bizonyítja jelentőségüket, e szellemben tárja föl a markazi pincesor látványértékét, mely a fogalom képi értelmében egyenrangú a viziváros Velence ringó gondoláival.



Budai vár, terasz

Izgalmas a „Kétezredik év”, mely négyes variációban sűríti önarcképét. Mindez a vorticismus sokszorosított formavariációnak már Ezra Pound által is gyakorolt folytatása, csak Pintér István Pál esetében a közeg nem líra, hanem festészet. Egyenletesen halad előre bőséggel telített képsoraival. Egy lépéssel állandóan előre jut, egyre magasabbra.



Pintér István Pál

A KÉPZŐMŰVÉSZET ÉS A ZENE KÖLCSÖNHATÁSA

Csányi Katalin szobrászművész ars poeticája

Szerkesztette: *Tulassay Zsolt*



Csányi Katalin szobrászművész 2001-ben diplomázott a Magyar Képzőművészeti Egyetem Szobrász szakán, mestere Farkas Ádám volt.

Műveiben vezérlő-elvként a természet, az élet különböző megnyilvánulásai fontos szerepet töltenek be. Foglalkoztatja az emberi figura, test és lélek összefüggései. Ez

különösen a portréábrázolásain figyelhető meg, a karakteren túl a lelki alkat megjelenítésére is törekszik.

Munkáinak másik része olyan téri felvetésekkel foglalkozik, melyek absztrakt megformálást kívánnak. Így alkotásaiban egyszerre van jelen a figuralitás és az absztrakt organikus vonala. Absztrakt szobrai alapvető törekvése, hogy mozgással, növekedéssel bíró képződmények legyenek. Emiatt sosem zártak vagy tömörszerűek. Áttöréseket, üregeket alkalmaz, melyek során érdekes térrétegződés keletkezik.

Rajong a szerkezetekért, legyen az az emberi testé, plasztikáé vagy a zenéé. Ebből kifolyólag szobrai néha testetlen, tömegtelen térbeli rajzokká koncentrálnak.

Az éremtől a köztéri méretű faragványig mindenféle műfajban szívesen tevékenykedik.



Organikus forma II. 1999
drót, papír, 20 x 37 x 27 cm



Kontraforma 2000
drót, papír, 33 x 23 x 24 cm



Térrétegződés 1999
hegesztett vas, papír, 77 x 65 x 105 cm

2008 óta adják át minden évben az általa készített József Attila-díjat, a Makói Fiatal Költők díját.

Életében fontos szerepe van a zenének, zenélésnek. Színesztéziás alkat, így érzékelésében szoros összeköttetés van az akusztikus és vizuális tapasztalat között. Már 2002-ben, tanár szakos szakdolgozatában is ezt a témát fejti ki (Látáselmélet, a színek és a hangok rokon vonásai).



Tone Paths II. 2008
fa, 63 x 73 x 45 cm

2004-ben végzett kutatása a zenei szerkezetek téri megjelenésével foglalkozott, melyben leginkább Ligeti György zongoraetűdjei inspirálták.

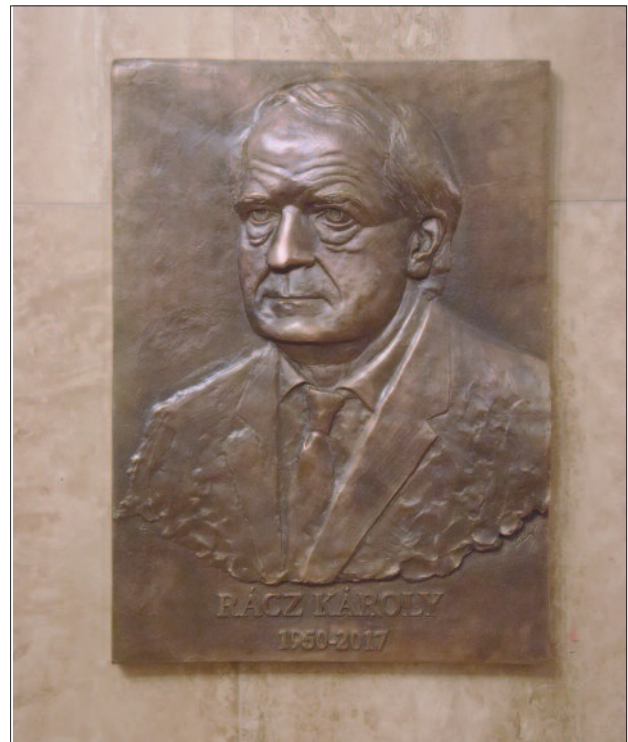
2008-ban Tone Paths (Hangösvények) címmel készült kiállítása a Central European University aulájában. Itt szintén zenei anyaggal dolgozott, a bachi zenei szerkesztés jellemző kontrapunktját, illetve a marimbahangzás vizuális érzetét ötvözte. Kísérletként a kiállítás megnyitóján hallhatóak voltak a plasztikákat ihlető zenék Ben Nirad marimbaművész közreműködésével.

Jelentősebb köztéri művei a Semmelweis Egyetem Tűzoltó utcai elméleti épületében és a II. Belklinikán



található portrédomborművei (Gömöri, Kétly, Rácz, Szentágothai), valamint az Óbudán 2010-ben felavatott Zsigmond király faragott büszt.

Jelenleg oktatással is foglalkozik, a Jaschik Álmos művészeti szakgimnázium szobrász tanára.





Csányi Katalin szobrászművész és Marczai Mariann zongoraművész beszélgetése

M. M.: Ligeti etűdjeinek hallgatása közben gyakran támad térérzetünk. Ez ihlette-e szobraid terveit, vagy a hangzó anyagtól függetlenül a művek struktúrájának kotta alapján történt pontos vizsgálata ösztönözt erre?

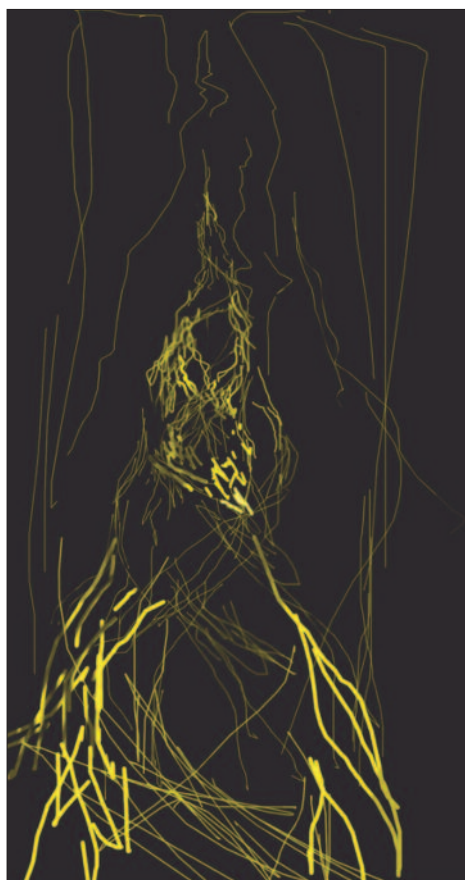
Cs. K.: A kettő együtt. Mikor először találkoztam ezekkel a művekkel, már akkor éreztem, hogy a legplasztikusabb zeneművekkel van dolgom, amit valaha hallottam. Természetesen azonnal a kottát is megnéztem, hogy vajon mitől van ez a térérzet, hogyan éri ezt el Ligeti, milyen zenei elemekkel, fortélyokkal képes ilyen erős vizuálisan ható élményt létrehozni.

Három előadásban hallgattam meg az etűdöket. Voltak köztük olyanok, amelyek megmaradtak pusztán zenei élménynek, de néhány különösen izgatott. Bennük hol a színgazdagság, hol a ritmikai megoldások érdekessége, hol a szerkezet felépítése ragadott meg.

Legelőször nekiláttam rajzolni, mégpedig úgy, hogy hallgattam a zenét és egyszerűen hagytam, hogy a zene vezesse a kezem. Ez egy szinte teljesen kontrollálatlan módszer volt arra, hogy a hallott benyomás



Zsigmond király 2010
algériai mészkő, 200 x 70 x 36 cm



Szoborterv egy Ligeti témára I. 2004
számítógépes grafika

azonnal átmenjen a kezemen keresztül – nem a papírra, hanem egy számítógépes rajzra. Ez egyébként kivételes, most először fordult elő, hogy nem a szabadkézi rajzot választottam, magam sem tudom pontosan hogy miért.

M. M.: Ezek szerint volt teljesen ösztönös része ezeknek az ábrázolásoknak, és volt tudatos vizsgálódás is. Úgy emlékszem, mikor a vázlataidat néztük, hogy egyes hangokhoz egyes színeket rendeltél, s a hangokat pontokkal jelölted, így hangról hangra leképezted a műveket.

Cs. K.: Igen, ez volt a tudatos része az alkotásnak. Főleg azért, mivel én nem vagyok képzett zenész, emiatt csupán a kottát nézve, vagy megpróbálva lejátszani a műveket a zongorán számomra nehezebb volt világosan átlátni a művek struktúráját. Ábrákkal próbáltam magam számára is megmutatni, hogy az egyes szölamok miként illeszkednek egymásba, vagy kerülnek fedésbe.

Például a *Vertige* c. darabnál egész megdöbbentő eredmény született. Egy teljesen párhuzamos vonalrendszer jött ki a pontokból. Egy végtelenül következetes rendszer. Ahogy hallgattam ezt a művet – konkrétan a gépzongorás verziót – létrejött előttem egy kép, amit a vizuális érzéksalódások kutatói „forgókerék-effektusnak” neveznek. Először azt gondoltam, hogy ez csak az én egyéni benyomásom, de később olvastam is valahol, hogy más is egyértelműen felfedezte ugyanezt. Ennek nagyon örültem, ugyanis ez alátámasztja azt a feltevésemet, hogy a zenehallgatás közbeni vizuális élmény nem csupán az egyéni alkat és a személyes asszociációs működés eredménye, hanem talán nyomon követhető bizonyos kollektív észlelet, ami valószínűleg agyunk felépítésének és működésének biológiai meghatározottságából adódik.

Visszatérve a műhöz, a 68. ütem környékén van egy fordulópont. Itt a két kéz eléggé távol van egymástól, majd elkezdnek közeledni a klaviatúrán, egy szakaszon fedik egymást, majd megint távolodnak. Megfigyeltem, hogy egy jellegzetes kromatikus lefelémenetből, ennek az egyszerű „tömondtnak” a megsokszorozásából és egymás fölé rétegzéséből áll az etűd. Olyan ez a kromatikus sor, olyan megbonthatatlan egész, mint ahogy a vezetőhang tonikával lesz teljes. Ezért jöhet létre szerintem a forgás, mert akárhogy is van eltolva egymás felett ez a motívum (előbb csak egy nyolcaddal aztán kettővel stb.), mégis egészben halljuk őket, s úgy viszonyítjuk egymáshoz, hogy mely hangokon érintkeznek egymással a motívum kezdetei és végei.

M. M.: Mely etűdökkel foglalkoztál? Melyek ihlettek meg?

Cs. K.: A már említett *Vertige*, az *Ördöglétra*, a *Végtelen oszlop*, és a *Galamb borong*. Mind más-más szempontból ragadott meg, és az is fontos volt, hogy melyik előadóval hallgattam őket. A térben elképzelhe-

tő szerkezet számomra leginkább a gépzongora-felvétel hallgatásakor jelent meg. Amikor lecsupaszodott a hangzás az előadói (dinamikai, agogikai) finomságoktól, és megmaradt a puszta szerkezet. Ekkor jelent meg igazán a darabok térisége.

M. M.: Kiknek a felvételeit hallgatva mélyültek el benned ezek a darabok?

Cs. K.: Három felvétel került a birtokomba. Pierre Laurent-Aimard felvétele, aztán a gépzongorás felvétel Jürgen Hockerrel és Csalog Gábor felvétele.

M. M.: Különböző mintázatokat is érzékelhetünk a hangzásban, mikor Ligeti etűdjeit hallgatjuk. Mintha a hangzás szövetei igazi szövetek lennének, és ezeknek a szövésmintáit lehetne kihallani a művekben. Ezeknek a mintázatoknak a változásai különböző felületváltozásokat hoznak létre a hangzásban is. Ezek érzékelhetők-e a Te alkotásaidban, vagy ezektől függetlenül dolgoztál?

Cs. K.: Érdekes, hogy „szöveteket” mondasz, mert a *Galamb borong* c. etűdnél a kezdő hangpáros, az asz-f oktávós tremoloszerű vibrálása olyan különös színélményt eredményezett nálam, amit leginkább a moaré selyemhez tudnék hasonlítani, amiben egyszerre két szín van, pl. lila-zöld. Mintha az asz és az f hangok átfedésének és vibrálásának lenne egyfajta kétszínűsége. Ilyet még semmilyen más zenénél nem tapasztaltam.

Más etűdöknél nem igazán vezettek a felületek vagy mintázatok élményei. Sokkal inkább a darabok analitikus megértése, a struktúrák vizsgálata ösztönzött. Legnagyobb problémám az volt, hogy a zenében rövid idő alatt is rengeteg dolgot lehet közölni, s ha ezt mind látványként próbálnám megjeleníteni, az rémes lenne. Tömörítésre kellett tehát törekednem, vagy kiválasztottam egy részt, amit kifejezetten a darab jellegzetességének éreztem. Az *Ördöglétrából* a „staccato e secco” részt emeltem ki. Ennél az etűdnél a gépzongorás felvétel juttatott eszembe egy érdekes képet – ahol víztükrökre esnek esőcseppek, s mintha ezt fordítva látnánk; tehát mintha a cseppek kiszakadnának a víztükrökből. Első benyomásom ez volt a részletről. A másik, ami nagyon tetszett, az akszak ritmusú főmotívum, aminek lopakodó mozgása egy hegesztett vas plasztikát indított el bennem. Itt érződik egyébként nagyon, hogy hatottak Ligeti Escher lépcsős grafikái.

M. M.: Hiszek abban, hogy részletvizsgálatokkal sokat tudhatunk meg egy-egy Ligeti mű egészéről, egy-egy teljes tételről. Ligeti tudatosan és vállaltan dolgozott fraktálszerkezettel; ez a téma őt matematikailag is mélyen foglalkoztatta. Számos esetben kimutatható egy-egy kis elem, ami a nagyobb léptékű formálásban is leképeződik. Ezen Ligeti tudatosan is dolgozott, nem csak ösztönösen alakította így a műveit.

A szobraid elkészítése kötődik benned egy kiállítás tervéhez, vagy inkább szabad utat engedsz ennek az alkotói folyamatnak. Hosszú távon tervezed-e foglalkozni Ligeti műveivel?



Staccato e secco 2005
hullámkarton, 100 x 43 x 38 cm

Cs. K.: Nem szoktam kiállításban gondolkodni. Annyira nem szeretem a műveimet mutogatni, hogy ha nem muszáj, akkor nem is állítok ki. Sokkal fontosabb maga a kutakodás, kísérletezés, megoldások keresése és a bejárt út a munka közben. Gyerekcipőben van még nálam ez a téma, s nemcsak nálam, hanem másutt is. Olvasgattam sokat erről. Például az érzékelépszichológia terén a szinesztéziás kísérletekről, idevágó kérdésekről. Igazán jól használható adalékot sajnos nem találtam. Még zenetudományi írásokban sem. Bizonyára olyasvalaki tudna erről jól írni, aki maga is szinesztéziás alkotó, és mindehhez még zenével és vizualitással is egyaránt foglalkozik.

Érdekes ez, hiszen a művészettörténetben volt pár egyéniség, aki zenélt és festett is. Pl. Kandinsky és Klee már foglalkoztak ilyen dolgokkal. Ők egy-egy hangot egy-egy színnek feleltettek meg, amit én legkevésbé szoktam. Az elemző rajzaimon én is ezt teszem, de annak semmi köze a „színeshalláshoz”, csupán az érthetőség kedvéért, hogy ha ránézek, azonnal tudjam, hogy pl. a piros-zöld távolság (felfelé), az tiszta kvint.



Ördöglétra 2004
hegesztett vas, 176 x 62 x 43 cm

Nekem inkább a hangzatok, akkordok adnak szí-nélményt, semmint egyes hangok. Sőt nem is csak hangzatok, hanem a hangzatok váltásai. Ami még nagy élmény volt nekem, azok a fényváltozások. Talán az egy általános észlelet, hogy nagytercről kistercre váltani mindig fénycsökkenést eredményez, de ez jobban megfigyelhető a hagyományos tonalitású zenékben.

A térbeli leképeződés során pedig a mély és magas hangoknál a látvány függőleges kiterjedése úgy határozódik meg, hogy valóban lentebb érzem a mély hangokat és fentebb a magasakat. Az ábrázolás horizontális kiterjedése pedig az idővel függ össze. A harmadik dimenzió pedig úgy keletkezik bennem, hogy pl. a kis szekundok súrlódásokat hoznak létre és ezek mentén elkanyarodik bennem a hangzás képe. De hasonló elkanyarodást eredményeznek a hangzatváltások is.

És hogy másik kérdésre is válaszoljak, biztosan több esetben vissza fogok térni Ligetihez, ugyanis az a fajta szerkesztésmód (a ritmikai és szólambeli egymásba illeszkedések), amivel egymásra rétegezi a dolgokat, s ezzel egy új összefüggést teremt, nagyon közel áll az én gondolkodásmódomhoz.

M. M.: Tulajdonképpen pont olyan etüdöket választottál – akár a *Végtelen oszlopra* gondolunk, akár az *Ördöglétrára* – amik nagyon jól kiaknázzák a mély regisztertől a magasig, vagy ezeket egyszerre alkalmazva a zongorahangzást.

Cs. K.: Igen. S nemcsak azon múlik ez, hogy a zongora összes billentyűt kihasználják ezek a művek, hanem a dinamikán is. Például forte jelből Ligeti gyakran akár nyolcat is egymás mellé ír a kottában, egyáltalán, a végletekig feszíti a dinamikák használatát. Ezekből is adódik, hogy rettentő monumentális képzeteket keltenek ezek az etűdök.

Sőt, a hangsűrűség is hozzátesz ehhez. Az, hogy véletlenszerűséggel változtatja a hangközöket, amelyek sűrűn kerülnek egymás mellé, tehát nem kirajzolódó dallamok keletkeznek, hanem valamiféle tömött struktúra, ami nem is igazán befogadható, szinte megszedül tőle az ember. Mindehhez jön még a rendkívül gyors tempó, amiben ezek a hangok sűrűn záporoznak ránk. Szinte elveszítjük a talajt, a tájékozódást ebben. Ez is hozzájárul a térképzet kialakulásához.

M. M.: Igen, így a zene szinte átolvad egy másik nem zenei, hanem vizuális érzékelésbe a hallgatóban.

Cs. K.: Első rajzom teljesen sötét alapon készült. Egy meghatározhatatlan méretű tér, akár a világűr, a semmiből indul, és ebben a sötét alapon rajzolódik ki a *Végtelen oszlop*, fényszerű vonalakkal. Ebből az etűdből Csalog Gábor felvételét hallgattam, nála a pedállal

gazdagon átzengetett előadás még sűrűsített a darab hangzásán, s ettől a képi élmény még robusztusabb lett.

Az időbeliségre visszatérve: igazán ez adja a nagy feladatot. A zene időben megy végbe, valamennyire az emlékezetre van bízva az, hogy a darab elejét hogyan értékeljük a darab végénél. Megváltozik a viszonyrendszer az idő telésével a mű közben. Ha térben akarom ezt ábrázolni, akkor az időbeliség problémát jelent. Nem is lehet az időt így megragadni, hacsak nem egy mozgó szobrot készít az ember. Éppen ez is az egyik oka, hogy az anyagot nem találom még igazán a szobraimhoz. Talán a hologram az, ami annyira anyagtalan, illékony hatású, hogy alkalmas lehetne erre. De még ott egy másik probléma. A zene a szoborral szemben „egynézetű”. Ha sikerülne is hangról hangra tonalitással együtt leképezni a térben egy zenét, csak egyetlen nézőpontból emlékeztetne arra. Ugyanis más irányból nem tudjuk hallgatni, hacsak nem visszafelé lejátszva. Persze az is lehet, hogy ettől lenne csak igazán érdekes ez a térbeli leképezés.

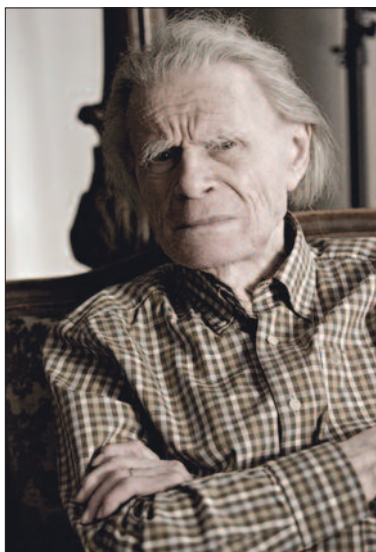
Az interjú szövege Marcsi Mariann zongoraművész weblapján is olvasható.

EXPRESSZÍV A KIFEJEZÉSBEN

Hajnal János a Kiscelli Múzeumban

Mészáros Ádám

Ádám, az első emberpár férfi tagja ásójára támaszkodva pihen, és talán éppen a jövőről gondolkodik. Robusztus testét első pillantásra mintha páncél borítaná, pedig csupán erőteljes izomkötegek hurkásodnak rajta. Nem csoda, hogy a festő, Hajnal János így ábrázolja a férfit, hiszen a Paradicsomból való kiűzetés után bizony sok erőre és energiára van szüksége az embernek az életben maradáshoz. E hatalmas, életnagyságnál is nagyobb méretű, kartonra festett kép a milánói dóm üvegablakához készült tervezet. A katedrális pályázata, azaz három, az Egyházat, a Szentháromságot és az Őszövetséget ábrázoló ablak tervezésének jogát Giovanni Hajnal, a fent említett Hajnal János nyerte el 1953-ban. Majd később, 1988-ban a Boldog Schuster és Ferrari bíborosokat megjelenítő Kardinálisok ablakával bővült a megrendelések sora.



Hajnal János otthonában (Róma, 2007)

A budapesti Kiscelli Múzeum gyűjteményes kiállítást rendezett az egykor Rómában élt magyar származású festőművész festményeiből, üvegablakterveiből, rajzaiból és egyéb grafikai munkáiból. A nálunk kevésbé ismert mester életének csupán egyharmadát töltötte Magyarországon. Aztán nem is tért haza többé, hosszú életének nagy részében, 1948-tól 2010-ig, egészen kilencvenhét évesen bekövetkezett haláláig az olasz fővárosban lakott és alkotott. Hajnalt igazi egyházművészként tartják számon. Nem csak a milánói dómban tevékenykedett, a világ legalább ötven más, jelentős

templomában vannak üvegablakai. Munkái megtalálhatók Európán kívül az Amerikai Egyesült Államokban és Dél-Amerikában is.

Hajnal János a külföldön karriert csinált legjelentősebb magyar művészek közé tartozik. A XIX. század nagyjaitól, Markó Károlytól Munkácsyn keresztül egészen a XX. században alkotó Amerigo Totig vagy Victor Vasarelyig, illetve a szintén sokoldalú képzőművészként ismert Szász Endréig jelentős a névsor.

Hajnal kvalitásos művész, bravúrosan bánt nemcsak az ecsettel, a krétával és a festékkel, hanem a ceruzával és a tollal is. Alkotásai nagyvonalúak, kompozíciói határozottak, képeiről látszik, hogy tudta, mit akar. Pályájának fontos állomását jelentette az a vatikáni építkezés, amelyet VI. Pál pápa kezdeményezett 1963-ban. 1971-ben a Pier Luigi Nervi által tervezett audienciaterem két ablakának elkészítésével bízták meg. Eleinte Marc Chagallra gondoltak, de Nervi javaslatára végül Hajnal kapta meg a feladatot. A monumentális épület minden szempontból lenyűgöző, hatalmas termébe a festő elnyúló ovális ablakokat tervezett. Az audienciaterem adottságaihoz jól illeszkedő, a fény és a színek kapcsolatát, valamint az épület szerkezetét hangsúlyozó ablakai eredeti – és zenei harmóniakra utaló – elképzelést tükröznek (1. 2).



Tervek a pápai Audienciaterem üvegablakaihoz

A kiscelli kastély kiállításának különleges darabjai a Sao Paolo-i katedrális üvegablaktervei, fekete-fehér fotókon, kartonra kasírozva. A hosszú, rendkívül keskeny, álló téglá formájú mezőkben tervezett képek különleges hatást keltenek. A Bibliából és a szentek élet-

éből vett jelenetek szuggeszív, kissé „kiszögletesített”, rajzos expresszivitása teszi mindenképpen figyelemre méltóvá készítőjük ábrázolásmódját.

Hajnal János eleinte, 1929 és 1931 között a kecskeméti művésztelepen tanult Révész Imrétől és Imre Gábortól. A csoportos kiállításokon mindig részt vett, sikerrel. Az ott alkotó fiatalok művei rendre elkeltek a közönség körében, és némi pénzt is hoztak a fiataloknak (3, 4). 1939 és 1944 között a Magyar Képzőművészeti Főiskola hallgatója volt, Aba-Novák Vilmos tanítványa, majd tanársegédje. Szegeden és Székesfehérváron segédjeként dolgozott. A mester halála után színvázlatok alapján elkészítette a pannonthalmi Szent István kápolna kartonjait, valamint a székesfehérvári mauzóleum falfestményeit.

Aba-Novákhöz különösen jó kapcsolat fűzte: „Én a Kecskeméti Művésztelepen ismertem meg a két Aba-Novák növendékét. Ők sok jót mondtak a mesterükről, hogy milyen megértő meg minden. Csomó batikmunkát készítettem, nem florealis mintákat festettem, hanem nagyméretű figurákat. Meg volt sok rajzom. Gondoltam egy merészet, és fölmentem Pestre, meglátogattam Aba-Novákot. Telefonáltam előtte, megkérdeztem, hogy fölmehetnek-e. Erre azt mondja, hogy jól van, Atya, csak jöjjön. Így, Atya. Azután később is mindig Atyát mondtott, nemcsak nekem, minden növendékének (...). Aba-Novák mester szabadon hagyott bennünket. Adott jó tanácsokat a tónusokra, a valőrökre, a színekre. Bár ő nem volt kolorista, mégis



Gesztenyesütő, 1933



Kisfiú, 1933

igen jó, értelmes segítséget adott. A szommáris látást dirigálta, hogy az egész formát, amin a részletek vannak, kissé szkematikusan vázolni, és a vízszintesekre és függőlegesekre vigyázni” – mondta a Giovanni Hajnal. Római találkozás Hajnal Jánossal című riportfilm-ben Dékány István rendező kérdéseire válaszolva.

Hajnal kísérletező kedvű alkotó volt, nem könnyen maradt meg a már megszokott műfajokban. Új utakat keresett, és a szakrális művészet terén is tudott a szó legjobb értelmében modern lenni, a hagyományok megtartása mellett.

A Kiscelli Múzeum tárlata megmutatja az Itáliába emigrált magyar mester sokoldalúságát. Az 1960-as években készült állatos sorozata érdekes kísérletnek bizonyult (5, 6). Nagyméretű színes papírra festett, egyes technikával készített állatportrék – majmok, gyöngybaglyok, tigrisek és egyéb jószágok – néznek ránk egykedvűen a folyosón kiállított képekről.

A politika is megérintette, és a maga módján reagált is rá egy-egy képével. Például a Fekete ezredesek puccsa, 1967 című kollázsával a korabeli görögországi eseményekre utalt. A képen egy hatalmas majom formájú lény tapos agyon maga körül mindent (7). Újságkivágások, betűk és egyéb ragasztott elemek teszik meglehetősen brutálissá az ábrázolást. A mi világunk, 1962 című alkotásával egyenesen az állatkertbe helyezi mondanivalójának lényegét. A képen nagy, színes



Állatok sorozat

kavalkádban egy hatalmas ketrecben a rácsokat feszegetve ordítanak mindenféle ember- és majomszerű lények. Nem éppen megnyugtató alkotások ezek.

Hajnal kiváló mestere volt a rajznak is. 1945 és 1948 között, a koalíciós időkben járta a fővárost, és rajzolt, gyakorolt, ahol csak lehetett. Ezeket a háború pusztításait bemutató lavírozott tusrajzait, amelyeknek fő témái a lebombázott budai utcák és házak, valamint



Fényképek üvegablakról

az állatkert, a Szabadság, a Csillag és a Budapest című folyóiratok között.

Remek illusztrációkat készített Dante Isteni színházához. Kedvenc könyve volt a Gulliver utazásai, amely több mint háromszáz rajzra ihlette. A kiállításon illusztrációiból is láthatunk egy szép kis kollekciót.

A pesti Fészek Klub számára dekorációkat is készített, melyeket levélben köszönt meg Herman Lipót festőművész. Más érdekes dokumentumok mellett ez is látható a tárlaton. Sokoldalúságát mutatja, hogy bélyegeket, sőt egész sorozatot tervezett a Vatikánnak. A kiállítás ezekből a munkáiból is megmutat néhányat.



Fekete ezredek puccsa, 1967

A Kiscelli Múzeumban látható portréi közül különösen figyelemre méltó a Fotelben, Barna című, egyes technikával papírra festett képe, amely 1949 körül készült, és egy bájos gyermeket ábrázol.

Sok szempontból méltathatnánk még Hajnal János művészetét, ám itt csupán a leglényegesebb pontok kiemelésére nyílt lehetőségünk. A Kiscelli Múzeum tárlata, amelynek törzsanyagát Hajnal Milánóban őrzött hagyatéka adja, bemutatja a mester életművének, alkalmazott és autonóm munkáinak kivételes műfaji gazdagságát.

Megjelent a Mértékadó 2017. szeptember 4-i számában. Másodközlés a Kiadó és a Szerző engedélyével.

Veroval®

VÉRNYOMÁSMÉRŐ

HARTMANN



A Tensoval® új generációja



Új Veroval® automata felkaros vérnyomásmérő a HARTMANN-tól

- jelzi a helytelen mandzsetta-felhelyezést • mért értékek besorolása színsáv alapján
- ergonomikus kialakítású univerzális mandzsetta • szívritmuszavar felismerése



Az adatok egyszerű kezelése és tárolása



www.veroval.hu

Keresse a gyógyszerterekben, vagy hívja közvetlenül a HARTMANN vevőszolgálatát!

HARTMANN-RICO Hungária Kft.
2051 Biatorbágy
Paul Hartmann u. 8.

Telefon: +36 (23) 530 935
Telefax: +36 (23) 530 905
veroval.hu | hartmann.hu



RÖVIDÍTETT ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS:

▼REVLIMID® (lenalidomid) 2,5mg; 5mg; 7,5mg; 10mg; 15mg; 20mg; 25mg kemény kapszula

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A gyógyszer rendelése előtt bővebb információért olvassa el az Alkalmazási Előírást (Alk. El.).

[illegible]

NYILATKOZAT

További információk állnak rendelkezésre, és azokat a forgalomba hozatali engedély jogosult magyarországi képviselője, kérésére az Ön rendelkezésére bocsátja. Illetve azok megtalálhatók a gyógyszer Alkalmazási Előírásában, Betegájékoztatójában és a gyógyszerkészítmény monográfiájában a www.ogyei.gov.hu vagy a www.ema.europa.eu internetes oldalon.



Jóváhagyási szám: HU/MKT/REV/2018/001
Lezárás dátuma: 6/Feb/2018

AZ ÖN TÖRŐDÉSE,

AZ Ő JÖVŐJÜK

**TÉTELES FINANSZIROZÁSSAL
RENDELHETŐ**

**9/1993. NM RENDELET 7/A. PONTJA ALAPJÁN
RELABÁLÓ VAGY REFRAKTER
MYELOMA MULTIPLEX KEZELÉSÉRE!**

**A Myeloma Multiplexszel
élőkért**


Revlimid® ▼
(lenalidomid)

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást A gyógyszer rendelése előtt bővebb információért olvassa el az Alkalmazási Előírást (Alk. Ei.).



INDIKÁCIÓK:

- Stroke és szisztémás embolizáció megelőzésére NVPF-BAM
- VTE és PE kezelésére**
- Ismétlődő VTE és PE megelőzésére

NAPI EGYSZERI DOAC KEDVEZŐ VÉRZÉSES PROFILLAL¹



EGYEDÜL A LIXIANA KÉPES AZ ALÁBBI ELŐNYÖK KOMBINÁLÁSÁRA:

- ✓ BIZONYÍTOTT HATÉKONYSÁG
– LEGALÁBB OLYAN HATÉKONY, MINT A JÓL BEÁLLÍTOTT WARFARIN^{1,2}
- ✓ SZIGNIFIKÁNS MÉRTÉKBEN CSÖKKENTETTE A SÚLYOS VÉRZÉSEK ELŐFORDULÁSÁT
A JÓL BEÁLLÍTOTT (TTR MEDIÁN: 68,4 %) WARFARIN TERÁPIÁHOZ VISZONYÍTVA*¹
- ✓ NAPI EGYSZERI ADAGOLÁS MINDKÉT INDIKÁCIÓBAN³

LIXIANA: Hatóanyag: 15 mg, 30 mg, 60 mg edoxabán (tabletta formájában). A készítmény csak vényre adható ki. Egy doboz 15 mg (10 db / doboz), 30 mg (30 db / doboz), ill. 60 mg (30 db / doboz), tabletták sorrendben 7 419 Ft (ajánlott patikai ár), 6 054 Ft, ill. 6 054 Ft-ért kapható (teljes árak: 7 419 Ft, 20 179 Ft, ill. 20 179 Ft, a tb-támogatás: 0 Ft, 14 125 Ft, ill. 14 125 Ft [az érvényes EÜ-pontok alapján; esetleges változásokat ld.: www.oep.hu]). **Javallatok:** a stroke és a szisztémás embolizáció megelőzése az edoxabán ajánlott napi adagja 60 mg. NVAF-ban szenvedő betegeknek hosszú távú edoxabán-kezelést kell alkalmazni. DVT, PE kezelése és ismétlődő DVT és PE (VTE) megelőzése: az edoxabán ajánlott adagja 60 mg naponta egyszer a parenterális antikoaguláns legalább 5 napon keresztül történő kezdeti alkalmazását követően. Egyéb adagolási szempontok: ld. alkalmazási előírás (AE) 4.2. **Ellenjavallatok:** a készítmény hatóanyagával vagy bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység; aktív, klinikailag jelentős vérzés; vérértelmezési zavarok és klinikailag releváns vérzési kockázattal járó májbetegség; olyan laesio vagy állapot, amelyet a major vérzés jelentős kockázatának tartanak; kezeletlen súlyos hypertonia; bármely más antikoagulánsal való együttes kezelés, kivéve abban a speciális esetben, ha orális antikoaguláns terápia-váltás történik (lásd 4.2. pont), vagy ha az UFH (unfractionated heparin)-t olyan dózisban adják, amely egy centrális vénás vagy artériás kanál átjárhatóságának fenntartásához szükséges (lásd 4.5. pont); terhesség és szoptatás. **Figyelmeztetések:** a kezelési időszak teljes időtartama alatt az antikoagulációs gyakorlatnak megfelelő klinikai megfigyelés javasolt. A Lixiana 15 mg monoterápiában nem javallott, mivel ez csökkent hatékonyságot eredményezhet. A Lixiana alkalmazását abba kell hagyni, ha major vérzés lép fel. A potenciálisan magasabb vérzési kockázat miatt idős betegeknek a Lixiana és acetilszalicilsav kombinációt óvatosan kell alkalmazni. **Nem javasolt:** végstádiumú vesebetegségben szenvedő vagy dialízist kapó betegeknek; súlyos májbetegségben szenvedő betegeknek. Az edoxabán nem vizsgálták mechanikus műbillentyűs betegeknek, bioprotetikus szívbíltető beültetését követő első 3 hónapban pitvarfibrillációval vagy anélkül, illetve közepesen súlyos – súlyos mitralis stenosisban szenvedő betegeknek. Emiatt az edoxabán alkalmazása ezeknél a betegeknek nem javasolt. A Lixiana nem javasolt a nem frakcionált heparin alternatívájaként olyan pulmonális embóliában szenvedő betegeknek, akiknél hemodinamikai instabilitás áll fenn, illetve akiknél thrombolysisre vagy pulmonális embolectomiára van lehetőség, mivel az edoxabán biztonságosságát és hatékonyságát ezekben a klinikai helyzetekben nem igazolták. Bár az edoxabán-kezelés alatt nem szükséges a rutinszerű monitorozás, a véralkémia ellenőrzése gyakorolt hatás kalibrált kvantitatív anti-Xa faktor teszttel becsülhető, ami bizonyos helyzetekben segíthet a klinikai döntésekben, pl. túladagolás és sürgős műtét esetén. **Gyógyszerinterakciók:** edoxabán és ciklosporin, dronedarone, erlotinib vagy ketokonazol egyidejű alkalmazásakor az adagot napi egyszer 30 mg-ra kell csökkenteni. Az edoxabán kinidinnel, verapamilal vagy amiodaronnal való együttes adagolása a klinikai adatok alapján nem szükséges az adag csökkentése. Az edoxabán alkalmazását más P-gp-inhibitorokkal (beleértve a HIV proteáz-inhibitorokat) nem vizsgálták. Az edoxabán óvatosan kell alkalmazni fokozott vérzésveszéllyel járó állapotokban; P-gp-induktorokkal való együttes adagoláskor; enyhe-közepesen súlyos májbetegségben szenvedő betegeknek; azoknál a betegeknek, akiknél a májenzimek szintje emelkedett (ALT/AST 2-szer magasabb, mint a normálérték felső határa), vagy az összbilirubin szintje legalább 1,5-szer magasabb, mint a normálérték felső határa; idős betegeknek a Lixiana és acetilszalicilsav kombinációjakor. NSAID-ok és edoxabán tartós egyidejű alkalmazása nem javasolt. Bővebben lásd 4.5. pont. **Terhesség, szoptatás:** a Lixiana alkalmazása a terhesség és a szoptatás alatt ellenjavallt. **Főbb mellékhatások:** Gyakori: laboratóriumi vizsgálattal kimutatható káros májfunkciók értékek, bőr- vagy bőr alatti vérzés, vérsebezékenység, orrvérzés, hüvelyi vérzés, kiütés, vérzés a bélrendszerben, vérzés a szájban és/vagy torokban, véres vizelet, sérülést (szúrás) követő vérzés, gyomorvérzés, hányinger, viszketés. Nem gyakori: egyéb típusú vérzések, vérzés a szemekben, műtétet követő vérzés a műtét helyéből, köhögés után érkező köpetben, vérzés az agyban, allergiás reakció, csalánkiütés. Ritka: vérzés az izmokban, vérzés az ízületekben, vérzés a hasüregben, vérzés a szívben, vérzés a koponyán belül, sebészeti beavatkozást követően jelentkező vérzés.

Felírás előtt kérjük, olvassa el a teljes alkalmazási előírást, különös tekintettel a pontos indikációkra (4.1), adagolásra és alkalmazásra (4.2), ill. a figyelmeztetésekre (4.4)! 23/09/2016/EMEA

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást.

Referenciák: 1. Giugliano RP et al. NEJM 2013;369(22):2093–2104. 2. The Hokusai-VTE Investigators. NEJM 2013;369(15):1406–1415. 3. LIXIANA® alkalmazási előírás.

* Az elsődleges biztonságossági végpont NVPF-ban szenvedő betegeknek az ENGAGE AF-TIMI 48 vizsgálatban az első megerősített major vérzés gyakorisága volt a jól beállított warfarin kezeléssel szemben.¹ Az elsődleges biztonságossági végpont VTE (DVT és PE) betegekben a Hokusai-VTE vizsgálatban a megerősített klinikailag releváns vérzés (major vagy klinikailag releváns, nem major) gyakorisága volt a jól beállított warfarin csoporttal szemben² az International Society of Thrombosis and Hemostasis definíciója szerint.

** Parenterális antikoaguláns legalább 5 napon keresztül történő kezdeti alkalmazását követően.

DOAC: direkt hatású orális antikoaguláns; DVT: mélyvéna thrombózis; NVPF: nonvalvuláris pitvarfibrilláció; PE: pulmonális embólia; TTR: Terápiás tartományban eltöltött idő; VTE: Vénás thromboembólia.



MSD Pharma Hungry Kft.
1095 Budapest, Lechner Ödön fasor 8., Telefon: 06-1-888-5300, Fax: 06-1-888-5388,
hungary_msd@merck.com, Lezárás dátuma: 2017. június 13., CARD-1222445-0001



A termék a Daiichi Sankyo Europe GmbH engedélyével hozható forgalomba.