



Együttműködésben
a MOTESZ-szel



29. ÉVFOLYAM 4–5. SZÁM



2019. MÁJUS

LEGEARTIS MEDICINAE

ORVOSTUDOMÁNYI FOLYÓIRAT

Fizikai inaktivitás és
aktivitás. Cardiovascularis
kár és haszon

Hibás perinatalis
hormonális imprinting

Az alvási apnoe szindróma
kezelésének módjai

Rifaximin- α
– több mint antibiotikum

A krónikus vesebetegek
hypertóniájának kezelése

Az art brut és
a spiritisza festészet

Bájos portrék,
véres háborúk,
pusztító járványok



HELICOBACTER PYLORI



SZERKESZTŐBIZOTTSÁG:

BALOGH SÁNDOR	KOMOLY SÁMUEL
BALOGH ZOLTÁN	KOVÁCS TIBOR
BÁNFALVI ÁTTILA	LAKATOS GERGELY
BLASKÓ GYÖRGY	LUKOVICH PÉTER
CSEH KÁROLY	MAGYAR ANNA
CSERNI GÁBOR	NÉMETH ISTVÁN
DANK MAGDOLNA	PINCZÉS ISTVÁN
DEMETER PÁL	RÁCZ ISTVÁN
FALUS ANDRÁS	ROMICS IMRE
FRECSKA EDE	SALAMON DÁNIEL
FUSZEK PÉTER	SÁNDOR JUDIT
GÉHER PÁL	SCHAFF ZSUZSA
HAJNAL FERENC	SINGER JÚLIA
HARKÁNYI ZOLTÁN	SOMLAI ZSUZSANNA
HEGEDŰS KATALIN	SZILASI MÁRIA
HÓDI GABRIELLA	TORNAI ISTVÁN
HOLLÓ GÁBOR	TÓTH EDIT ÁGNES
KALÓ ZOLTÁN	TÚRY FERENC
KERPEL-FRONIUS SÁNDOR	VARGA FATIMA
KIS ADRIÁN	VOKÓ ZOLTÁN
WINKLER GÁBOR	

A LAM teljes tartalma
ingyenesen elérhető:



LEGE ARTIS MEDICINAE

FŐSZERKESZTŐ:

KAPÓCS GÁBOR

EMERITUS FŐSZERKESZTŐ:

FARSANG CSABA, NEMESÁNSZKY ELEMÉR

FELELŐS SZERKESZTŐ:

KAPITÁNY KATALIN

SZERKESZTŐK:

AMBRUS CSABA, BENCZÚR BÉLA,
BRYZ ZOLTÁN, TORZSA PÉTER, VÁLYI PÉTER

KULTURÁLIS SZERKESZTŐ:

RÉVÉSZI VALÉRIA

TUDOMÁNYOS

TANÁCSADÓ TESTÜLET:

BEDROS J. RÓBERT, BEREZCKI DÁNIEL,
CSIBA LÁSZLÓ, FÜLESDI BÉLA,
JERMENDY GYÖRGY, KOVÁCS JÓZSEF,
OLÁH EDIT, PARAGH GYÖRGY,
ZÁMOLYI KÁROLY, ZEHER MARGIT

NEMZETKÖZI TANÁCSADÓ TESTÜLET

(INTERNATIONAL ADVISORY BOARD):

ANTONIO COCA (BARCELONA)
SERAP ERDINE (ISZTAMBUL)
PETER GLOVICZKI (ROCHESTER)
STEPHANE LAURENT (PÁRIZS)
GIUSEPPE MANCIA (MILÁNÓ)
LUIS MARTINS (PORTO)
PETER METZGER (BÉCS)
PETER NILSSON (MALMÖ)
TIHAMER ORBAN (BOSTON)

TUDOMÁNYOS FŐMUNKATÁRS:

BALÁZS PÉTER

SZERKESZTŐSÉGI TITKÁR:

KAPÓCS PANKA

LAM (LEGE ARTIS MEDICINÆ)

Orvostudományi folyóirat

ALAPÍTVÁ 1990-BEN A MAGYAR ORVOSLÁS
TUDOMÁNYOS ÉS MŰVÉSZI SZÍNVONALÁNAK
EMELÉSÉRE, A NEMZET EGÉSZSÉGI
ÁLLAPOTÁNAK JOBBÍTÁSÁRA.

Alapítók: dr. Bula Zoltán, dr. Frenkl Róbert,
dr. Kapócs Gábor

Felelős kiadó: Cserni Tímea
Borítótér és tipográfia: Sándor Zsolt
Tördelőszerkesztő: Boldog Dániel
Korrekció: Kulcsár Gabriella
Hirdetésfelvétel: Kapócs Panka
(kapocs.panka@lam.hu)
Pénzügyi vezető: Gál Csongor
(gal.csongor@lam.hu)
Vevőszolgálat: vevoszolgalat@lam.hu

A szerkesztőség és a kiadó címe:
1021 Budapest, Hűvösvölgyi út 75/A.
Postacím: 1539 Budapest, Pf. 603
Telefon: 316-4556, 316-4598, fax: 316-9600
E-mail: lam@lam.hu

Megjelenik évente tízszer. A pontos kézbesítés
érdekében a lakcímváltozást, kérjük, posta-
címünkön jelentsék be, a régi és az új lakcím
feltüntetésével.

A szerzőinknek szóló útmutató elérhető a
www.elitmed.hu honlapon. A tudományos
közlemények kéziratára vonatkozóan az
Orvosi Folyóiratok Szerkesztőinek Nemzetközi
Bizottsága által elfogadott követelményeket
tartjuk irányadónak (Uniform Requirements for
Manuscripts Submitted to Biomedical
Journals). A folyóiratban megjelent közlemé-
nyek a szerzők véleményét tükrözik, amellyel
a szerkesztőség nem feltétlenül ért egyet.
A hozzászólásokat, leveleket rövidítve, szer-
kesztve közöljük.

© LITERATURA MEDICA 2019,

a LifeTime Media Kft. egészségügyi divíziója
Minden jog fenntartva.

A folyóiratban megjelent valamennyi eredeti
írással és képi anyaggal közlési joga a kiadót illeti.
A megjelent anyagnak – vagy egy részének –
bármely formában való másolásához, felhasz-
nálásához, ismételt megjelentetéséhez a kiadó
előzetes írásbeli hozzájárulása szükséges. A
kiadó a LAM-ban közölt hirdetések tartalmáért
– sem a kereskedelmi, sem a magánjellegű hir-
detések esetében – nem vállal felelősséget.

A „Lege Artis Medicinæ”, „LAM”,
„Literatura Medica” nevek, valamint az újság
címlapján látható szoboremléke védett.

ISSN 2063-4161 (elektronikus változat)
ISSN 0866-4811 (nyomtatott változat)

Nyomdai munkálatok:

Pauker Nyomdaipari Kft.

Felelős vezető: Varga Szilárd
kereskedelmi igazgató

Terjeszti: Magyar Posta Zrt.

1138 Budapest, Dunavirág utca 2–6.



TABLE OF CONTENTS

LAM 2019;29(4–5):177–256.

LAM-SCIENCE

REVIEW ARTICLES

- Physical inactivity and activity.
Damage and benefit 183

DR. EDE KÉKES, DR. PÉTER APOR

- Perinatal faulty hormonal imprinting:
early impact, late consequences 191

DR. GYÖRGY CSABA

- Treating methods
of obstructive sleep apnea syndrome
and related difficulties in daily practice 199

DR. MÁRTON MOLNÁR, DR. DALMA CSATLÓS,
DR. CSERGE HARGITTAY, DR. ANDRÁS MOHOS,
DR. ATTILA TERRAY-HORVÁTH,
DR. MAGDOLNA DOMBOVÁRI

- Rifaximin- α :
more than antibiotic 209

DR. ANDRÁS TALLER

- Notes on the management
of hypertension in chronic
kidney disease 217

DR. CSABA AMBRUS

- Immuno-oncology therapy
in patients with non-small
cell lung cancer 229

DR. ESZTER CSÁNKY

MOTESZ-PAGES

- The new presidency
Association of Hungarian
Medical Societies 237

ASCLEPION

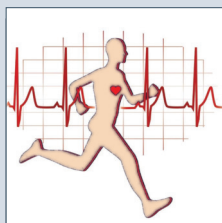
ART

- Charming portraits,
bloody wars, devastating
epidemics 242

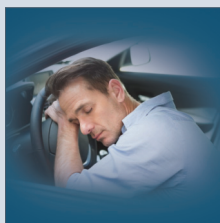
ISTVÁN NÉMETH

- Art brut and spiritualist
painting 247

DR. ISTVÁN HÁRDI



A fizikai inaktivitás számos kóros egészségi állapot (ischemiás szívbetegség, 2-es típusú diabetes, mellrák, coloncarcinoma) megjelenési kockázatát növeli és csökkenti a várható élettartamot.

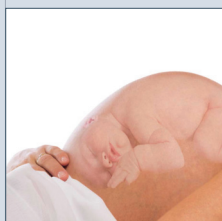


A törvényi módosítások miatt a háziorvosoknak és a foglalkozás-egészségügyi orvosoknak kötelességük a jogosítvány kiállításakor és meghosszabbításakor mérleget készíteni az OSAS jelenlétéről a betegnél.

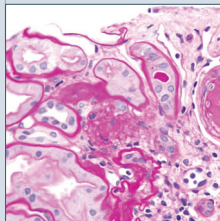
LAM – TUDOMÁNY

ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNYEK

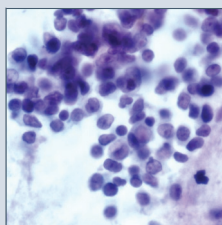
- 183 Fizikai inaktivitás és aktivitás. Cardiovascularis kár és haszon
dr. Kékes Ede,
dr. Apor Péter
- 191 Hibás perinatalis hormonális imprinting: korai hatások, késői következmények
dr. Csaba György
- 199 Az alvási apnoe szindróma kezelésének módjai és az ezzel kapcsolatos nehézségek a mindennapi gyakorlatban
dr. Molnár Márton, dr. Csatlós Dalma,
dr. Hargittay Csenge, dr. Mohos András,
dr. Terray-Horváth Attila,
dr. Dombóvári Magdolna
- 209 Rifaximin- α – több mint antibiotikum
dr. Taller András
- 217 Gondolatok a krónikus vesebetegek hypertóniájának kezeléséről
dr. Ambrus Csaba



A hibás imprinting, ami felnőttkorban megmutatkozó betegségek, vagy arra való hajlam kialakulásához vezet, az egész élet folyamán megmarad és transzgenerációsán, valamint epigenetikus módon az utódgenerációkra öröklődik.



A hypertónia a cardiovascularis betegségek és a vesebetegség egyik fő oka, ugyanakkor a szekunder hypertóniák leggyakoribb oka a vesebetegség, mely fokozza a cardiovascularis betegségek rizikóját és a cardiovascularis mortalitást.



A hörgőrák vezető tényező a daganatos halálozási statisztikában, de ami még szomorúbb, hogy hazánk világviszonylatban is az első helyen áll a hörgőrák okozta halálozásban.



A közelmúlt kulturális szenzációjának számít, hogy a Szépművészeti Múzeum birtokába került Anthonis van Dyck Stuart Mária Henriettát ábrázoló híres festménye.

- 229 Immunonkológiai
terápia a nem
kissejtes tüdőrákban
szenvedő betegeknél
dr. Csánky Eszter

MOTESZ-OLDALAK

- 237 A Magyar
Orvostársaságok
és Egyesületek
Szövetségének
új elnöksége

ASZKLEPION

KÉPZŐMŰVÉSZET

- 242 Bájós portrék,
véres háborúk,
pusztító járványok
Németh István

- 247 Az art brut
és a spiritiszta
festészet
dr. Hárdi István



Hivatalba lépett a MOTESZ új elnöksége, akik az ország vezető gyógyító-, oktató- és kutatóintézményeit, a népegészségügyi és egészségpolitikai szakterületeket reprezentálják.



Bámulatos, hogy művészileg képzetlen személyek egyik napról a másikra, minden alap nélkül elkezdnek rajzolni, festeni.

Fizikai inaktivitás és aktivitás. Cardiovascularis kár és haszon

Kékes Ede, Apor Péter

PHYSICAL INACTIVITY AND ACTIVITY. DAMAGE AND BENEFIT

A szerzők a világszerte érvényesülő elégtelen fizikai aktivitás kérdésével foglalkoznak közleményükben, melyben elemzik kapcsolatát a cardiovascularis betegségekkel, valamint az általános mortalitással. Az inaktivitási „világtérképen” látható, hogy a fizikai aktivitás (FA) hiánya nagyon gyakori a gazdaságilag fejlett országokban (amiben etnikai, regionális tényezők is szerepet játszanak), és ami nőknél szignifikánsan gyakoribb. Hazánkban is magas a fejlett civilizációval, komputerizációval együtt járó jelenség. 2000-től 2015-ig a magas jövedelmi populációkban a fizikai inaktivitás (FI) tendenciája folyamatosan emelkedő. Meggyőző bizonyítékok utalnak arra, hogy az FI számos kóros egészségi állapot – beleértve az ischaemiás szívbetegséget, a 2-es típusú diabéteszt, a mellrákot és a coloncarcinomát – megjelenési kockázatát növeli és csökkenti a várható élettartamot. Ezen négy népbetegség vonatkozásában az FI előfordulása az esetek körülbelül 1/3-ában, az általános halálozás 35%-ában van jelen. Népegészségügyi értéke (PAF) 10–18% között mozog. A nem rendszeres testmozgás családi előzménnyel vagy a nélkül növeli a hypertonia kialakulását. A közepes és intenzív fokozatú fizikai aktivitást végző egyéneknek szignifikánsan alacsonyabb a halálozás és a főbb cardiovascularis (CV) betegségek megjelenési aránya, szemben az alacsonyabb fokozatú FA-t végzőkkel. A fizikai aktivitás kedvező befolyása mögött többszörös és bonyolult mechanizmus áll, mely megnyilvánul az érrendszerben, a szív fiziológiás adaptációjában és más anyagcsere-, valamint celluláris hatásban.

Authors address the issue of inadequate physical activity worldwide and analyze their relationship with cardiovascular diseases and total mortality. In the inactivity "world map" it can be seen that in economically developed countries it is very common but other ethnic and regional factors also play a role and it is significantly more frequent at women. In our country this phenomenon due to combination of advanced civilization and computerization is also frequent. From 2000 to 2015, the trend of the presence of physical inactivity (FI) in the high income populations is steadily rising. Convincing evidence suggests that FI increases the risk of many common, serious diseases, including ischaemic heart disease, type 2 diabetes, breast cancer and colon carcinoma, and reduces the life expectancy. For these four diseases, the incidence of FI occurs in about 1/3 of cases and 35% of total mortality. Its health value (PAF) ranges from 10 to 18%. Low (non-regular) exercise increases the risk of hypertension with or without family history. In subjects with moderate and intensive levels of physical activity (FA), there is a significantly lower mortality rate and the rate of occurrence of major cardiovascular (CV) diseases compared to those with lower grade FA. Behind the positive effect of physical activity there is a multiple and complicated mechanism that manifests itself in the vascular system, in the physiological adaptation of the heart and in other metabolic and cellular effects.

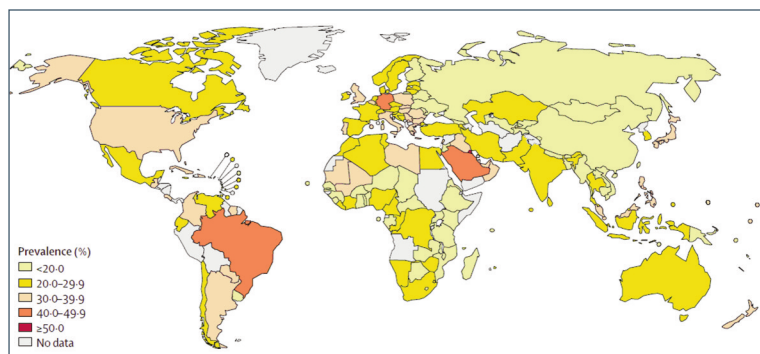
**fizikai inaktivitás, fizikai aktivitás, egészségállapot, népbetegségek, cardiovascularis halálozás, összhála-
lozás, hypertonia, fizikai aktivitás kedvező hatásának mechanizmusa**

physical inactivity, physical activity, health status, common popular diseases, cardiovascular mortality, total mortality, hypertension, mechanism of the benefits of physical activity

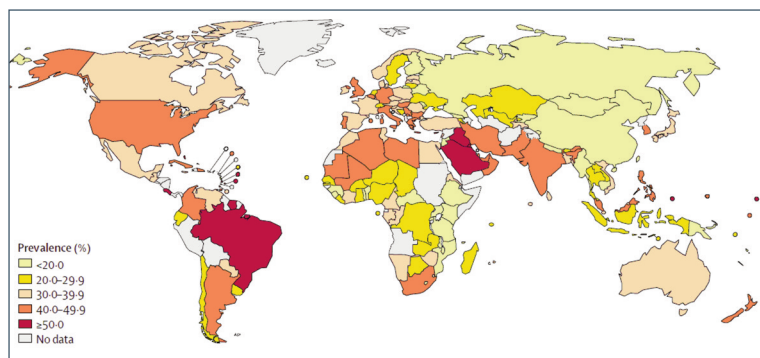
prof. dr. KÉKES Ede (levelező szerző/correspondent):
Pécsi Tudományegyetem, I. Sz. Belgyógyászati Klinika/University of Pécs Medical School;
H-7624 Pécs, Szigeti str. 12. E-mail: kekesede@gmail.com
dr. APOR Péter: Testnevelési Egyetem/University of Physical Education, Budapest

Érkezett: 2018. november 16. Elfogadva: 2018. december 9.

<https://doi.org/10.33616/lam.29.019>



1.a. ábra. Az elégtelen fizikai aktivitás prevalenciája a 18 éven felüli férfi populációban, 2016



1.b. ábra. Az elégtelen fizikai aktivitás prevalenciája a 18 éven felüli női populációban, 2016

Az eddigi legnagyobb, az egész világra kiterjedő felmérést a fizikai aktivitással kapcsolatban 2018-ban közzétették, melynek keretében 168 országban 1,9 millió egyénre kiterjedő adathalmazt gyűjtöttek össze (1). Ebben az elemzésben a fizikai aktivitás definíciójánál a 2010. évi

WHO-ajánlást (2) vették figyelembe: legalább 150 perc mérsékelt intenzitású testmozgás/hét, vagy 75 perces erőteljes intenzitású aktivitás, vagy a kettő egyenértékű kombinációja. Azonban alkalmaztak az adatfelvételnél egy régebbi meghatározást is: mérsékelt intenzitású fizikai aktivitás (FA) naponta 30 percig legalább egy héten 5×, vagy erőteljes FA naponta 15 percig legalább a hét öt napján (3). A két megfogalmazás mögött azonos energiafelhasználás van. Ezen értékelési forma azért is hasznos, mert egyezik a 2016. évi európai cardiovascularis (CV) prevenciók javaslatokkal (4). Az adatfelvételnél az „International Physical Activity Questionnaire” (IPAQ) általánosan elfogadott rendszerét használták (5, 6).

Az adatok a teljes populáció 95,8%-át (87,6–100% között) fedték le, ami igen nagy megbízhatóságot jelent. A két nemet külön értékelték, és a feldolgozásnál életkori korrekció is történt. Ennek alapján az elégtelen fizikai aktivitás (FI) globális prevalenciája 27% (25–32,2). Nőknél szignifikánsan nagyobb az előfordulás [31,7% (28,6–39)], mint a férfiaknál, akiknél 23,4% (21,1–30,7). A világrészek és az egyes országok közötti különbséget „inaktivitási világtérképen” tudjuk a legjobban szemléltetni (1.a és 1.b ábra).

A két térképen jól látszik a férfiak és a nők közötti különbség, valamint az egyes régiók, országok közötti lényeges eltérések. Ezeknek az eltéréseknek a jellemzésére néhány ország szám szerű adatait is bemutatjuk az 1. táblázatban.

A térképeken és a táblázaton is látszik, hogy a kiemelten magasabb jövedelmű országokban nagyobb az aktivitási arány, de természetesen egyéb szocioetnikai-éghajlati szempontok is befolyásol-

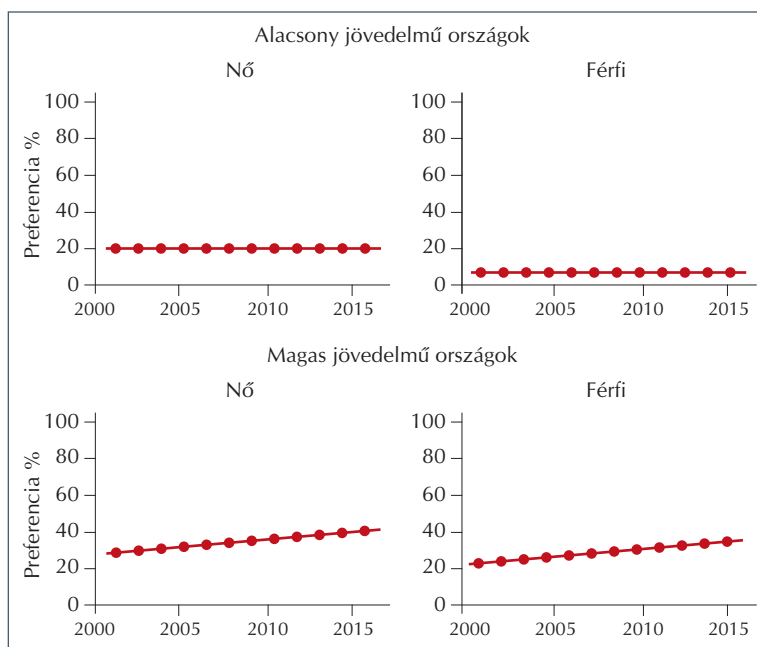
1. táblázat. Az elégtelen fizikai aktivitás néhány általunk kiemelt országban, az adott ország populációjának százalékában nemek szerinti bontásban és együttesen

Ország	Elégtelen fizikai aktivitás %-ban (átlag)	Elégtelen fizikai aktivitás %-ban (átlag)	Elégtelen fizikai aktivitás %-ban (átlag)
	Mindkét nem	Férfiak	Nők
Bulgária	38,5	35,6	41,4
Csehország	31,1	28,1	33,9
Franciaország	29,3	24,3	34
Németország	42,2	40,2	44,1
Magyarország	38,5	33,1	43,3
Olaszország	41,4	36,2	46,2
Finnország	16,6	17,6	16
Oroszország	17,1	16,6	17,6
Szaúd-Arábia	53,1	44,9	65,1
Svédország	23,1	21,5	24,7
Anglia	35,9	31,5	40
USA	40	31,7	48

ják az adatokat. Paradox módon hazánk is azon országok közé tartozik, ahol igen nagy – különösen nőknél – az inaktivitás aránya. Az elemzésben átlagosan a magasabb jövedelmű országok esetében sokkal nagyobb a fizikai inaktivitás aránya (36,8%, 35,0–38,9%), szemben a „szegény” országokkal (16,2%, 14,2–17,9%). Ilyen összeállítás mellett is az FI aránya a nőknél nagyobb. Ezt legjobban úgy tudjuk szemléltetni, hogy jellemezzük a 2001–2016 közötti változásokat. Erre az időperiódusra ez globálisan stabil, de a „gazdag” és a „szegény” országok összehasonlítása azt mutatja, hogy az előbbieknél az inaktivitás folyamatosan növekszik, az utóbbiaknál stabil (2. ábra).

Az inaktivitás összefüggése a krónikus és életet veszélyeztető betegségekkel és az általános mortalitással

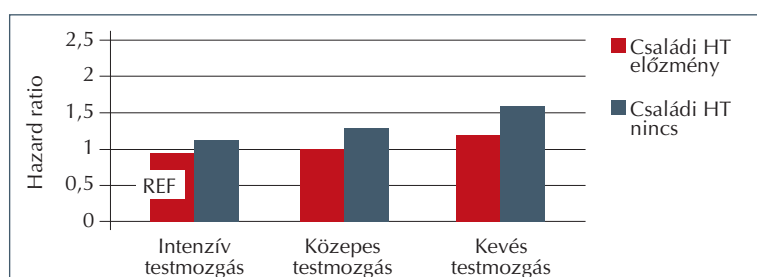
Az utóbbi évek vizsgálataira utalnak, hogy a CV betegségek kialakulásáért, illetve azok progressziójáért felelős számos rizikófaktor közül vezető szerepet az ülő életmód dominanciája játszik, vagyis az FI. Ma inkább azt mondanánk, hogy nagyban felelős a lakosság rossz egészségügyi állapotáért (7). Egyértelmű bizonyítékok utalnak arra, hogy az FI számos betegség – köztük az ischaemiás szívbetegség, a 2-es típusú diabetes, mellrák és a coloncarcinoma – megjelenési kockázatát növeli és csökkenti a várható élettartamot (8). A legjelentősebb és megfelelő szintű elemzés és értékelés ebben a vonatkozásban a Lee és munkatársai által közzétett metaanalízis, melyből két adatfeldolgozást emelünk ki: a becsült FI-prevalenciát (%) és a Population Attributable Fractiont (%) (PAF-et), illetve utóbbinak a relatív rizikó által korrigált formáját. Ennek képlete a $PAF \% = P_d (RR_{kor} - 1) / RR_{kor} \times 100$, ahol $PAF \% = P_d (RR_{kor} - 1) / RR_{kor} \times 100$, és P_d az inaktív egyének aránya a vizsgált esetekben. Az RR_{kor} az adott betegségnél az FI relatív rizikója, amikor a testmozgásban inaktív és aktív egyéneket összehasonlítják az egyéb zavaró tényezők szerinti korrigálással. Általában ezzel jellemezhető az adott tényező (jelen esetben az FI) nép-



2. ábra. Az inaktivitás prevalenciája 2001–2016 között az alacsony és a magas jövedelmű országokban

egészségügyi értéke egy vizsgált betegség szempontjából (2. táblázat).

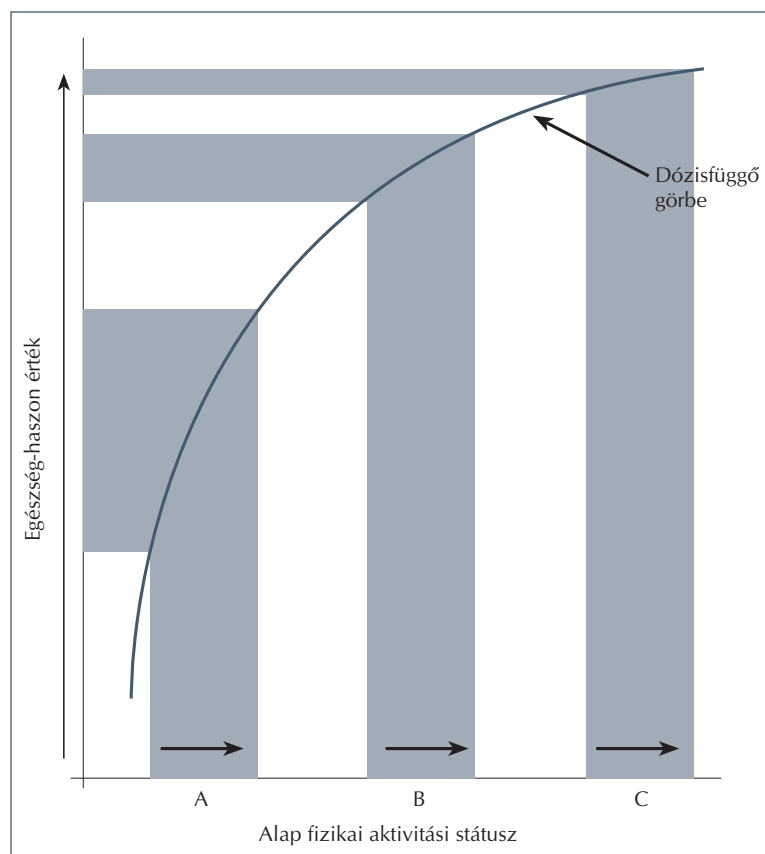
Az elemzés alapján úgy vélték, hogy a népbetegség vonatkozásában az FI előfordulása az esetek körülbelül 1/3-ában, a teljes halálozás 35%-ában van jelen. Népegészségügyi szempontból az FI fontossági értéke – egyéb tényezők korrigálása nélkül – 10% (ISZB), 18% (DM2T), 11% (mellrák), 12% (coloncarcinoma), illetve a teljes



3. ábra. Az állandósult hypertonia kialakulásának veszélye különböző mértékű testmozgás esetében. Az összes kockázati tényező, kor, nem, megfigyelési idő, alap szisztolés vérnyomás szerint korrigált értékek (13) a családi HT-előzmény figyelembevételével

2. táblázat. Világméretű elemzés a fizikai inaktivitás prevalenciájáról és népegészségügyi értékéről négy népbetegség és az összhaltalosság szempontjából

	ISZB	DM2T	Mellrák	Coloncarcinoma	Összes halálozás
FI prevalencia % (átlag)	35,2	35,2	38,8	35,2	35,2
FI PAF RR_{kor} % (átlag)	5,8	7,2	10,1	10,4	9,4
FI PAF $RR_{nem-korr}$ % (átlag)	10,4	18,1	11,6	11,8	14,2



4. ábra. Összefüggés a fizikai aktivitás mértéke és az egészségre kifejtett kedvező hatás között. A = kismértékű aktivitás, „ülő” életmód, B = közepes mértékű testmozgás, C = rendszeres erőteljes mértékű testmozgás

halálozásnál 14,2%. Természetesen az egyes betegségek esetében az összefüggést számos más tanulmány is alátámasztotta (10–13).

Külön foglalkozunk az FI és a hipertónia (HT) kapcsolatával. Shook és munkatársai (14) 6278 egyént (30%-ban családi előzményben hipertónia) figyeltek meg 4,7 éven keresztül a hipertónia kialakulása szempontjából. A betegeket három csoportba osztották: kis, közepes és erőteljes testmozgást végzőkre, valamint felbontást végeztek a családi HT alapján is. A megfigyelési idő alatt kialakuló hipertónia nagyságát veszélyarányral (hazard ratio, HR) fejezték ki (3. ábra). Meg-

állapításuk szerint alacsony fokú testmozgás családi előzménnyel vagy a nélkül növeli a HT kialakulását. Ha családi előzmény is fennáll, akkor a kialakulás veszélye kis testmozgásnál 70%-os.

Az FI és HT kapcsolatát a legtöbb közlemény és metaanalízis abból a szemszögből vizsgálta, hogy a különböző méretű fizikai aktivitás milyen mértékben képes megakadályozni a hipertónia kialakulását, illetve gátolni annak progresszióját. A 2010-ben (15) és 2013-ban (16) publikált két részletes elemzés arra utal, hogy a fizikai inaktivitásnak értékelhető szerepe van a HT kialakulásában. Arra a kérdésre, hogy az aktivitás mértéke és a HT kialakulása között szabályos lineáris és kvantitatív összefüggés lenne, nem bizonyosodott be teljes mértékben Lee és munkatársai közötti elemzése ellenére sem (15, 16).

Nagyon valószínű, hogy az FI-t és az ülő, irodai és otthoni kényelmes életvitelt nem lehet szétválasztani az ezzel együtt járó testsúlynövekedéssel, elhízással, mely melegegáya nemcsak a hipertóniának, hanem a metabolikus szindrómának és a 2-es típusú diabetesnek is (17, 18).

A fizikai aktivitás mértéke és az egészségre kifejtett hatása közötti összefüggést legjobban egy régi amerikai sportorvoslástanai ajánlásból vettük (19) (4. ábra).

Ennek alapján mondhatjuk, hogy általában a testmozgás az egészségre hatásos, de a fizikai terhelés fokozásával a kedvező válasz csökken.

A fizikai aktivitás kedvező CV hatása a teljes és CV halálozásra, illetve a fő CV betegségek előfordulására

Közismert és számtalan feldolgozás jelzi évtizedek óta, hogy a rendszeres FA széles körű és jelentős kedvező hatást fejt ki az egészségre, szignifikánsan csökkenti a CV betegségek megjelenésének kockázatát, csökkenti az általános mortalitást és hatással van a várható élettartam növekedésére is. A PURE tanulmány egyik része (20) külön foglalkozott a fizikai aktivitásnak

3. táblázat. A különböző fokozatú testmozgás hatása a CV eseményekre és a halálozásra. Az arányszámok a kor- és nemkorrigált előfordulást /1000 lakos / év jelzik

FA mértéke	Mortalitás	Jelentős CV betegség	CV mortalitás	Myocardialis infarktus	Stroke	Szívelégtelenség
Kis FA n=23 549	6,37	5,13	1,75	2,64	2,09	0,42
Közepes FA n=492 450	4,23	4,13	1,12	1,86	1,93	0,34
Intenzív FA n= 57 725	4,11	3,53	0,87	1,58	1,68	0,3

az összmortalitásra és a CV betegségekre kifejtett hatásával. 2003–2010 között 17 ország 141 945 lakosánál az IPAQ felhasználásával történt a megfigyelés, azonban az elemzést csak 130 843 egyén adatai alapján végezték el, akiknél a kikérdezés előtti időszakban nem volt CV betegség a kórelőzményben. Szeparáltan elemezték a kis, közepes és intenzív testmozgás hatását. Az FI különböző mértékének definiálásánál a WHO definícióját alkalmazták (2). Az országok kiválasztása során a WHO-régiók, valamint az átlagos jövedelem szerinti csoportosítást használták. Az egyének átlagos követése 6,9 év volt (20). A tanulmány legfontosabb elemeit mutatjuk be. A különböző méretű FA hatását az általános és CV mortalitásra, illetve a nagy CV betegségekre a 3. táblázat mutatja.

A közepes és intenzív FA lényegesen csökkenti az általános és CV mortalitást, valamint a jelentős CV események előfordulását. A halálozás vonatkozásában még meggyőzőbb bizonyítékot szolgáltatott a veszélyarány (hazard ratio) kiszámításával, ahol a kor és nem, valamint minden számításba vehető tényezővel történő korrigálást is végeztek (5. ábra).

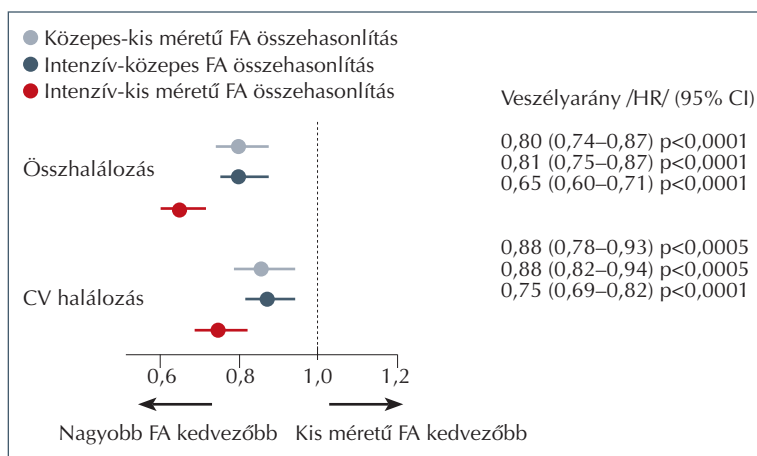
Ennek alapján egyértelmű, hogy a mérsékelt és az intenzív FA csökkenti a teljes és a CV halálozást. Az intenzív FA nagyobb mértékű kedvező hatást fejt ki, mint a közepes méretű FA. Az FA kedvező hatása érvényesül hypertóniában, 2-es típusú diabetesben és elhízott egyéneknél egyaránt (20).

A fizikai aktivitás kedvező hatásának mechanizmusa

Annak ellenére, hogy az FA jótékony hatása az általános egészségre és a CV betegségben szenvedő egyénekre kedvező hatást gyakorol, illetve elősegíti a cardiorespiratoricus fitneszállapotot, az ezek mögött álló folyamatok és mechanizmusok nem teljesen ismertek. Erre a választ leginkább Nystoriak és Bhatnagar ez évben írt összefoglalójában (21) olvashatunk, akik az FI hatását komplexitásában vizsgálták a „CV egészségre”, ezen belül a vérlipidprofilra, az atherosclerosisra, a magas vérnyomásra és az artériás falmerevségre. Elemzésük azért is fontos, mert összefoglalójukban csak a strukturált, tervezett, rendszeres és folyamatos fizikai aktivitást vették figyelembe.

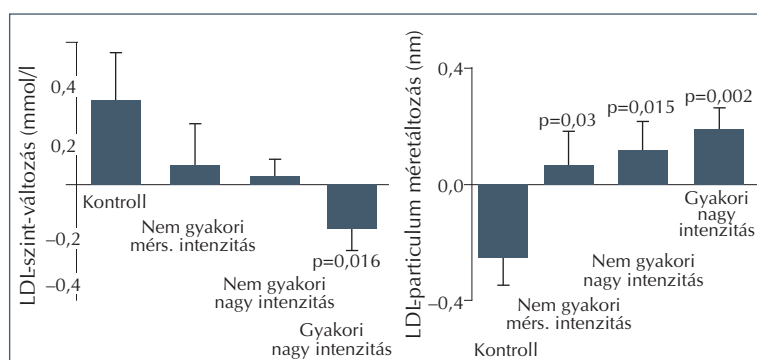
A lipidprofilra gyakorolt hatás

A 2000 előtti tanulmányokat nem vettük figyelembe, csak a teljesen megbízhatóbbnak ítélt, későbbi néhány tanulmányt. Krausz és munkatársai (22) különböző szintű – pontosan definiált – FA-t végző egyének hat hónapos megfigyelése kapcsán a testedzés gyakoriságát és annak mennyiségét elemezték 12 lipoprotein-frakció vonatkozásában, köztük az LDL-HDL-VLDL koleszterin, trigliceridszint, valamint az egyes LDL- és HDL-particulumok méretét is beleértve. Precíz vizsgálatukból négy adatot mutatunk be (6. és 7. ábra).



5. ábra. A kis mértékű, közepes és intenzív fizikai aktivitás hatása az általános és CV mortalitásra. Összehasonlítás a veszélyarány (hazard ratio) felhasználásával

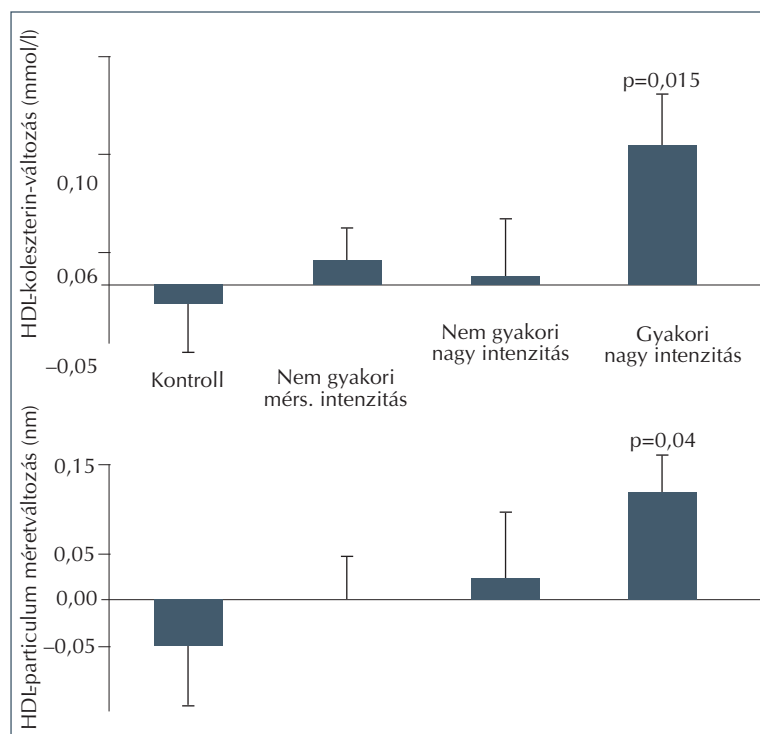
FA: fizikai aktivitás, HR: hazard ratio



6. ábra. Az LDL-koleszterin-szint és -particulum változása a kontrollhoz képest különböző típusú terhelésnél

társai (22) különböző szintű – pontosan definiált – FA-t végző egyének hat hónapos megfigyelése kapcsán a testedzés gyakoriságát és annak mennyiségét elemezték 12 lipoprotein-frakció vonatkozásában, köztük az LDL-HDL-VLDL koleszterin, trigliceridszint, valamint az egyes LDL- és HDL-particulumok méretét is beleértve. Precíz vizsgálatukból négy adatot mutatunk be (6. és 7. ábra).

Vizsgálataik és mások további megfigyelései alapján (23, 24) mondhatjuk, hogy az FA képes a teljes lipidprofil kedvező befolyásolására, annak mélyebb értelmezésében is. Egyértelmű – amit az erre vonatkozó nemzetközi ajánlások is jeleznek –, hogy döntő jelentőségű a rendszeres és folyamatos testedzés, önmagában az intenzitás növelése csak kisebb mértékben vagy alig befolyásolja a hatást. Ez jól látható a bemutatott két ábrán, hogy önmagában az edzés nagyobb intenzitása nem befolyásolja az egyes lipidkomponenseket.



7. ábra. A HDL-koleszterin-szint és -particulum változása a kontrollhoz képest különböző típusú terhelésnél

Fizikai aktivitás és atherosclerosis

Adatok utalnak arra, hogy az FA közvetlen hatást gyakorol az artériák falának homeosztázisára, hogy antagonizálja az atherosclerosis progresszióját coronariabetegségben (25). Stabil ischaemiás szívbetegségben négyhetes rendszeres napi kerékpározás után acetilkolinra megnőtt vasodilatatorválaszt kaptak, mely az eNOS (endothelialis nitrogén-oxid-szintáz) aktivációjához és fokozott protein kináz B foszforilációhoz vezetett (26). Állatkísérletben nitrogén-oxid (NO) termelésének stimulálását igazolták (27). Természetesen ezen adatokat még további vizsgálatoknak kell alátámasztania, hogy „tényként” elismerjük.

Az inzulinszenzitivitásra gyakorolt hatás

Számos vizsgálat utal arra, hogy inzulindependens és nem inzulindependens diabetesben kontroll fizikai tréningek után javul az inzulinszenzitivitás és a glykaemiás kontroll (28). Állatkísérletes tréningmodellben kimutatták, hogy a fokozott FA javítja az inzulinérzékenységet a zsírszövetben, a vázizomzatban és az endotheliumban

és ezzel magyarázható a jó hatás 2-es típusú diabetesben is (29).

A folyamatos FA csökkenti az inzulinszintet, a gyakran kontrakcióra kényszerített vázizom gátolja a nagyobb glükózfelvételt, a GLUT4 glükóz transzporter fokozott inzulinfüggő sarcolemmás transzlokációját (30). Az extrém erőltetett intenzitású FA ugyanakkor izomkárosodást okoz, mely paradox módon fokozza az inzulinrezisztenciát a TNF- α -mediált PI3K-aktivitás csökkenésével (31). Ne felejtjük el, hogy ezen alapvető megfigyeléseket már az 1980-as évek végén végezték.

A fizikai aktivitás hatása a vérnyomásra

A testedzés alatt a szisztolés volumen és a szívfrekvencia emelkedése növeli a perctérfogatot, a perifériás vascularis rezisztencia és az átlagvérnyomás átmeneti ideig magasabb lesz. Ugyanakkor a folyamatosan végzett FA hosszabb távon a nyugalmi vérnyomás csökkenését eredményezi. A tréning hatására bekövetkező változások jellemzésére Fagard (32) 68 vizsgálatot magába foglaló elemzést mutatjuk be. Az egyes vizsgálatokban folyamatos gyakorisággal (átlagosan 3–5 alkalom/hét) közepes és intenzív tréninget alkalmaztak. Minden egyes tréning 30–60 percig tartott, sétát, tempós sétát, vagy laza futást tartalmazott. A megfigyelési idő négy és 52 hét közötti (átlag 16) volt. Az átlagos terhelést a maximális terhelési kapacitás 65%-ára becsülték. Az összesített jellemző adatokat, illetve a tréning hatására bekövetkező változást a 4. táblázatban mutatjuk be.

A változások kicsinek látszanak, azonban a pontos számítások szerint a szisztolés nyomás 1 Hgmm-rel történő csökkentése 13,3-szer kisebb szívelégtelenséget jelent/100 000 lakos/évre számítva (33). A vérnyomás csökkentésével az életvitel, étrend, testsúlycsökkentés mellett az FA-nak is jelentős szerepe van a hypertóniás betegek nem gyógyszeres kezelésében, mindez pedig hatást gyakorolt a CV betegségek prevalenciájára is (33, 34). Igazolták, hogy a folyamatos testedzés csökkenti a szisztémás perifériás rezisztenciát. Ezek mögött az endotheliumból kiáramló NO és prosztaciklin áll, melyek simaizom-vasodilatációt eredményeznek (35). Ami különösen fontos, hogy NO-produkció-növekedés érvényesül hypertóniás betegeken is folyamatos hosszan tartó FA mellett (36). Hazánkban Pavlik (37), valamint Apor (38) ismételten hangsúlyozta az FA kedvező hatását a hypertonia megelőzésében és kezelésében. Apor összefoglalójában – saját tapasztalatai alapján is – írja, hogy

4. táblázat. A Fagard (32) metaanalízis adatai

Jellemzők	Vizsgálatok száma	Alapértékek Átlag (95% CI)	Tiszta változás Átlag (95% CI)	Érték	Változás p
Szisztolés BP	68	126,2 (123,3–129)	–3,4 (–4,5 –2,3)	Hgmm	<0,001
Diasztolés BP	68	79,9 (77,9–82)	–2,4 (–3,2 –1,6)	Hgmm	<0,001
Maximum VO ₂	59	31,4 (29,6–33,2)	+3,7 (+3,2 +4)	ml/perc/kg	<0,001
Szívfrekvencia	48	71,1 (69,3–72,9)	–0,4,9 (–5,9 –3,9)	ütés/perc	<0,001

a rendszeresen aerobik testmozgást végzőknél 5–6/4–5 (szisztolés/diasztolés) Hgmm-rel csökken a vérnyomás. Hangsúlyozta, hogy az edzés hatása azonban nemcsak a vérnyomás csökkenésében, hanem számos metabolikus, keringésszabályozási, izomműködés-beli javulásban is megnyilvánul (39). Az Európai Hypertonia Társaság (ESH) 2018. évi irányelve két megbízható metaanalízis adatait (40, 41) rögzíti, hogy a folyamatos közepes és nagy intenzitású, aerobik típusú FA hypertoniás betegekben átlagosan 8,3/5,3 (szisztolés/diasztolés) Hgmm-rel csökkenti a vérnyomást és ez legalább 15%-os mortalitáscsökkenést eredményez.

A fizikai aktivitás hatása a szívizomzatra és a cardialis adaptációra

Testedzés alatt – a szív az intermittáló hemodinamikai stressz hatására – nyomás- vagy volumen-terhelés (akár együttesen is) alakul ki. A szív az ismétlődő testedzésekre morfológiai adaptáción

megy keresztül és növeli a szívizommasszát, mely a kamrafal vastagságnövekedésében nyilvánul meg. Háttérben a myocyták méretének növekedése áll (42). Mindez fokozza a kontrakciós erőt. Ez fiziológias adaptív remodelizáció és nem patológias remodelling (például aortastenosis, vagy hypertonia esetén), és nem vezet szívelégtelenséghez (43). A kettő közötti jelentős különbség még az is, hogy – szemben a patológiával – a fiziológias hypertrophia gátolja az elektromos instabilitás (ritmuszavarok) kialakulását (44).

Összegezve, a fizikai inaktivitás a modern civilizációs ártalmak szerves része és világjelenség. A mozgásszegény életvitel, a folyamatosan ülő tevékenység szorosan összefügg a cardiovascularis betegségek kialakulásának kockázatával, a CV és az általános mortalitás növekedésével, emiatt népegészségügyi szempontból kiemelt jelentőségű, mely ellen az egyénnek, a társadalomnak és a szakpolitikának egyaránt fontos feladatai vannak. A rendszeres fizikai aktivitás egészségi állapotunkra gyakorolt kedvező hatása bizonyított, és ennek összetett, bonyolult mechanizmusát igyekeztünk megvilágítani.

Irodalom

- Guthold R, Stevens GA, Riley LM, Bull FC. Worldwide trends in insufficient physical activity from 2001 to 2016: a pooled analysis of 358 population-based surveys with 1.9 million participants. *Lancet Glob Health* 2018;6:e1077-86. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(18\)30357-7](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(18)30357-7)
- WHO. Global recommendations on physical activity for health. Geneva: World Health Organization, 2010.
- Pate RR, Pratt M, Blair SN, et al. Physical activity and public health. A recommendation from the Centers for Disease Control and Prevention and the American College of Sports Medicine. *JAMA* 1995;273:402-07. <https://doi.org/10.1001/jama.1995.03520290054029> <https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.2008.00136.x>
- Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al., ESC Scientific Document Group. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2016; 37:2315-81. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw106>
- Ainsworth BE, Macera CA, Jones DA, et al. Comparison of the 2001 BRFSS and the IPAQ Physical Activity Questionnaires. *Med Sci Sports Exerc* 2006;38:1584-92. <https://doi.org/10.1249/01.mss.0000229457.73333.9> aPMID: 16960519
- Ekelund U, Sepp H, Brage S, et al. Criterion-related validity of the last 7-day, short form of the International Physical Activity Questionnaire in Swedish adults. *Public Health Nutr* 2006;9:258-65. <https://doi.org/10.1079/PHN2005840>
- Powell KE, Blair SN. The public health burdens of sedentary living habits: theoretical but realistic estimates. *Med Sci Sports Exerc* 1994;26:851-6. PMID: 7934758 Issn Print: 0195-9131
- Roth GA, Forouzanfar MH, Moran AE, et al. Demographic and epidemiologic drivers of global cardiovascular mortality. *N Engl J Med* 2015;372:1333-41. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1406656>
- Lee IM, Shiroma EJ, Lobelo F et al. Effect of physical inactivity on major non-communicable diseases worldwide: an analysis of burden of disease and life expectancy. *Lancet* 2012;380: 219-29. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61031-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61031-9)
- Sattelmair JR, Perma J, Ding EL, et al. Dose-response between physical activity and risk of coronary heart disease: a meta-analysis. *Circulation* 2011;124:789-95. Epub 2011 Aug 1. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.010710>

11. Jeon CY, Lokken RP, Hu FB, van Dam RM. Physical activity of moderate intensity and risk of type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetes Care* 2007;30:744-52. <https://doi.org/10.2337/dc06-1842>
12. Wolin KY, Yan Y, Colditz GA, Lee IM. Physical activity and colon cancer prevention: a metaanalysis. *Br J Cancer* 2009; 100:611-6. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6604917>. Epub 2009
13. Friedenreich CM. Physical activity and breast cancer: review of the epidemiologic evidence and biologic mechanisms. *Recent Results Cancer Res* 2011;188:125-39. https://doi.org/10.1007/978-3-642-10858-7_11
14. Shook RP, Lee DC, Sui X, et al. Cardiorespiratory fitness reduces the risk of incident hypertension associated with a parental history of hypertension. *Hypertension* 2012;59:1220-4. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.191676>
15. Warburton DE, Charlesworth S, Ivey A, Nettlefold L, Bredin SS. A systematic review of the evidence for Canada's Physical Activity Guidelines for Adults. *Int J Behav Nutr Phys Act* 2010;7:39. <https://doi.org/10.1186/1479-5868-7-39>
16. Diaz KM, Shimbo D. Physical activity and the prevention of hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2013;15(6):659-68. <https://doi.org/10.1007/s11906-013-0386-8>
17. Lee DC, Sui X, Church TS, Lavie CJ, Jackson AS, Blair SN. Changes in fitness and fatness on the development of cardiovascular disease risk factors hypertension, metabolic syndrome, and hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:665-72. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.11.013>
18. González K, Fuentes JM, Márquez JL. Physical inactivity, sedentary behavior and chronic diseases. *Korean J Fam Med* 2017;38:111-5. <https://doi.org/10.4082/kjfm.2017.38.3.111>
19. Pate RR, Pratt M, Blair SN, et al. Physical activity and Public health. A recommendation from the Centers for Disease Control and Prevention and the American College of Sports Medicine. <https://doi.org/10.4082/kjfm.2017.38.3.111>
20. Lear SA, Hu W, Rangarajan S, et al. The effect of physical activity on mortality and cardiovascular disease in 130 000 people from 17 high-income, middle-income, and low-income countries: the PURE study. *Lancet* 2017;390:2643-54. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31634-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31634-3)
21. Nystoriak MA, Bhatnagar A. Cardiovascular Effects and Benefits of Exercise. *Front Cardiovasc Med* 2018;5:135-6. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2018.00135>
22. Kraus WE, Houmard JA, Duscha BD, et al. Effects of the amount and intensity of exercise on plasma lipoproteins. *N Engl J Med* 2002;347:1483-92. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa020194>
23. Sarzynski MA, Ruiz-Ramie JJ, Barber JL, et al. Effects of increasing exercise intensity and dose on multiple measures of HDL (High-Density Lipoprotein) function. *Arterioscler. Thromb Vasc Biol* 2018;38:943-52.
24. Leon AS, Sanchez OA. Response of blood lipids to exercise training alone or combined with dietary intervention. *Med Sci Sports Exerc* 2001 m33(Suppl. 6):S502-15. PMID: 11427777 Issn Print: 0195-9131
25. Thompson PD, Buchner D, Pina IL, et al. Exercise and physical activity in the prevention and treatment of atherosclerotic cardiovascular disease: a statement from the Council on Clinical Cardiology. *Circulation* 2003;107:3109-16. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000075572.40158.77>
26. Hambrecht R, Adams V, Erbs S, et al. Regular physical activity improves endothelial function in patients with coronary artery disease by increasing phosphorylation of endothelial nitric oxide synthase. *Circulation* 2003; 107:3152-8. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000074229.93804.5C>
27. Pynn M, Schafer K, Konstantinides S, Halle M. Exercise training reduces neointimal growth and stabilizes vascular lesions developing after injury in apolipoprotein e-deficient mice. *Circulation* 2004;109:386-92. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000109500.03050.7C>
28. Trovati M, Carta Q, Cavalot F, et al. Influence of physical training on blood glucose control, glucose tolerance, insulin secretion, and insulin action in non-insulin-dependent diabetic patients. *Diabetes Care* 1984;7:416-20. <https://doi.org/10.2337/diacare.7.5.416>
29. Zheng C, Liu Z. Vascular function, insulin action, and exercise: an intricate interplay. *Trends Endocrinol Metab* 2015; 26:297-304. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2015.02.005>
30. Richter EA, Mikines KJ, Galbo H, Kiens B. Effect of exercise on insulin action in human skeletal muscle. *J Appl Physiol* 1989;66:876-85. <https://doi.org/10.1152/jappl.1989.66.2.876>
31. Kirwan JP, del Aguila LF. Insulin signalling, exercise and cellular integrity. *Biochem Soc Trans* 2003;31:1281-5. PMID: 14641043.DOI:10.1042/
32. Fagard RH. Exercise characteristics and the blood pressure response to dynamic physical training. *Med Sci Sports Exerc* 2001;33(Suppl. 6):S484-92. <https://doi.org/10.1097/00005768-200106001-00018>
33. Hardy ST, Loehr LR, Butler KR, et al. Reducing the blood pressure-related burden of cardiovascular disease: impact of achievable improvements in blood pressure prevention and control. *J Am Heart Assoc* 2015;4:e00 2276. <https://doi.org/10.1161/JAHA.115.002276>
34. Bacon SL, Sherwood A, Hinderliter A, Blumenthal JA. Effects of exercise, diet and weight loss on high blood pressure. *Sports Med* 2004;34:307-16. <https://doi.org/10.2165/00007256-200434050-00003>
35. Fagard RH. Exercise is good for your blood pressure: effects of endurance training and resistance training. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2006;33:853-6. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1681.2006.04453.x>
36. Zago AS, Park JY, Fenty-Stewart N, et al. Effects of aerobic exercise on the blood pressure, oxidative stress and eNOS gene polymorphism in pre-hypertensive older people. *Eur J Appl Physiol* 2010;110:825-32. <https://doi.org/10.1007/s00421-010-1568-6>
37. Pavlik G, Bánhegyi A, Olexo Zs, Sídó Z, Frenkl R. A rendszeres edzés szerepe a hypertonia prevenciójában és kezelésében *Hypertonia és Nephrologia* 2002;6:77-85.
38. Apor P. Hypertonia és a fizikai aktivitás az Amerikai Sportorvosi Kollégium 2004-es állásfoglalása alapján. *Hypertonia és Nephrologia* 2004;8:67-71.
39. Apor P. Obesitas - hypertonia - mozgásprogramok Várható előnyök a hypertóniások/elhízottak edzésétől. *Hypertonia Nephrologia* 2017;21:83-4.
40. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Journal of Hypertension* 2018;36:1953-2041. 7.4.6 Regular physical activity p. 1983. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001940>
41. Cornelissen VA, Smart NA. Exercise training for blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc* 2013;2:e004473. <https://doi.org/10.1161/JAHA.112.004473>
42. Breisch EA, White FC, Nimmo LE, et al. Exercise-induced cardiac hypertrophy: a correlation of blood flow and microvasculature. *J Appl Physiol* 1986;60:1259-67. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.36.3.343>
43. Borlaug BA, Lam CS, Roger VL, et al. Contractility and ventricular systolic stiffening in hypertensive heart disease insights into the pathogenesis of heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2009, 54:410-8. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.05.013>
44. Yang KC, Foeger NC, Marionneau C, et al. Homeostatic regulation of electrical excitability in physiological cardiac hypertrophy. *J Physiol* 2010;588(Pt 24):5015-32. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2010.197418>

Hibás perinatalis hormonális imprinting: korai hatások, késői következmények

Csaba György

PERINATAL FAULTY HORMONAL IMPRINTING: EARLY IMPACT, LATE CONSEQUENCES

A hormonális imprinting, majd hibás imprinting felfedezése és vizsgálata volt az első abban a kutatási sorozatban, ami a perinatalis korban elszennyezett kémiai behatások késői (felnőttkori) manifesztációjának felismeréséhez vezetett. Ma már világos, hogy igen sok, felnőttkorban jelentkező betegség, kóros állapot a perinatalis károsodás következményének tekinthető, ilyenek például a metabolikus imprinting által kiváltott obesitas és az immunrendszer kóros (hipoaktív vagy hiperaktív autoimmun) állapotai. A perinatalis hormonális (kémiai) imprinting a fejlődő hormonreceptor és a célhormon első (akár egyszeri) találkozásakor jön létre és életre szólóan beállítja a receptor kötési képességét. Az egyedfejlődés kritikus periódusaiban – a perinatalis időszakon kívül az elválasztási és serdülőkorban, valamint a folyamatosan osztódó és differenciálódó sejtekben – bármikor létrejöhet hibás imprinting, melyet a fizioiógias hormon nagy mennyiségi eltérései, vagy a hormonszerű rokon molekulák jelenléte válthat ki.

A hibás imprinting, ami felnőttkorban megmutatókozó betegségek, vagy arra való hajlam kialakulásához vezet, az élet folyamán megmarad és transzgenerációsan, valamint epigenetikus módon az utódgenerációkra öröklődik. Hibás perinatalis hormonális imprinting mindig is létezhetett, de előfordulása az endokrin diszruptorok ipari, kommunális, táplálkozási és medicínai felszaporodásával és felhasználásával hatalmas mértékben nőtt és növekszik. Mindez károsnak tűnik az endokrin-, immun- és idegrendszerre, azonban hosszú távon lehetséges pozitív hatása is az endokrin rendszer evolúciós jellegű átalakulásával. A metabolikus és immunológiai imprintingben, illetve a DOHaD-ban (Developmental Origins of Health and Disease) az elsőként felismert hormonális imprinting köszön vissza más-más külsőben.

The description and basic study of hormonal imprinting were the first in the series of research, which led to the recognition of the role of perinatal chemical effects in the late (adult age) manifestation of some diseases and inclination to diseases. Today it is clear, that certain pathological states, as obesity or diabetes, hypo- or hyperactivity (autoimmunity and allergy) of immune system can be deduced to perinatal (hormonal or metabolic) imprinting. The perinatal hormonal (chemical) imprinting takes place at the first encounter between the developing hormone receptor and the target hormone which sets the binding capacity of the receptor for life. In the critical periods of ontogeny (in addition to the perinatal imprinting) it can be developed at weaning, in adolescence and in continuously dividing and differentiating cells during the whole life. It is provoked by considerable quantitative differences of the physiological hormone or the presence of strange target-hormone-like molecules.

The faulty hormonal imprinting leads to the adult-age diseases at any time of life and is inherited epigenetically to the progeny generations. Faulty hormonal imprinting always could be present in earlier times however, at present, because of the erroneous multiplication of endocrine disruptors in the environment, nutrition and medicine, its importance is continuously growing. The effects of faulty hormonal imprinting seem to be dangerous however, it can be imagined in the far future also a positive effect by the transformation of the human endocrine system at an evolutionary route. In the metabolic or immunological imprinting as well, as in the DOHaD (Developmental Origins of Health and Disease) the foremost recognized hormonal (chemical) imprinting is materialized.

funkcionális teratogenezis, magzati kor, hormonális rendszer, környezetszennyezés, endokrin diszruptorok

functional teratogenesis, fetal period, hormonal system, environmental pollution, endocrine disruptors

prof. dr. CSABA György (levelezési cím/correspondence): Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Genetikai, Sejt- és Immunbiológiai Intézet/Department of Genetics, Cell- and Immunobiology, Semmelweis University, Faculty of Medicine; H-1089 Budapest, Nagyvárad tér 4.
E-mail: csaba.gyorgy@med.semmelweis-univ.hu

Érkezett: 2018. augusztus 12.

Elfogadva: 2019. február 26.

<https://doi.org/10.33616/lam.29.020>

Mindig maradnak olyan szervek, szervrendszerek, vagy sejtcsoportok, melyekben a hibás imprinting bekövetkezik.

A megtermékenyített petesejt, a zigóta totipotens, azaz a szervezet minden részletének információját tartalmazza a végrehajtási utasítással együtt. Az egyedfejlődés folyamán a potenciák fokozatosan szűkülnek be, vagyis a sejtosztódásokkal párhuzamosan a sejtek és a belőlük alkotott képletek már csak a potenciák egy részét tartalmazzák. Ezzel a beszűkülési (differenciálódási) folyamattal együtt változik a képletek (sejtek) *teratológiai* érzékenysége, azaz hajlamuk a kóros fejlődés bekövetkeztére. Ha a zigótát éri károsodás, rendszerint elpusztul, abortálódik. Ennek valószínűsége annál kisebb, minél

előrehaladottabb a differenciálódás, míg végül eléri azt a szintet, amikor a teratológiai érzékenység megszűnik (1). Az egyedfejlődés korai (embrionális) szakaszában történő sérülésekre tehát nagy, majd egyre korlátozottabb morfológiai változásokkal járó fejlődési rendellenességek jellemzőek, melyek a későbbi fejlődő szervek esetében még a késői (magzati, foetalis) periódusra is jellemzőek lehetnek, majd ezek beszűkülésével, illetve eltűnésével a funkcionális teratogenitás jelenik meg (2, 3). Míg a morfológiai rendellenességek már születéskor észlelhetők és jelentőségük felmérhető, addig a funkcionális teratogenitás hatásai csak jóval később, esetleg csak felnőtt- vagy időskorban észlelhetők, de visszavezethetők az egyedfejlődés alatt történt eseményekre. Vannak olyan esetek is, amikor valamely foetalis behatás vegyesen, morfológiai és funkcionális elváltozást hoz létre (például hypospadiasis és a spermiogenezis csökkenése), de a késői időszakra, a perinatalis periódusra leginkább a tisztán funkcionális zavarok fellépése jellemző.

Hormonális imprinting és funkcionális teratogenitás

Az embrionális és korai foetalis időszakban a magzati képletek működésének szabályozása elsődlegesen az anyai endokrin rendszer segítségével történik. A magzati hormonreceptorok a túlsúlyban lévő anyai hormonok felismerésére vannak beállítódva, hiszen még nincs szükség a fejlődőben lévő magzati endokrin rendszer szabályozó tevékenységére. Mennél inkább közeledik azonban a születés ideje, annál inkább előtérbe kerül az önálló magzati szabályozás szükséglete, tehát a saját, magzati hormonok felismerése és receptorális megkötése, ami a születés után

egyedülállóvá válik. A perinatalis (késői magzati, neonatalis, korai csecsemőkori) időszak tehát döntő jelentőségű az egyed endokrin szabályozásának kialakulásában. Ekkor történik meg a hormonális imprinting, amely életre szólóan meghatározza a hormonreceptor és a célhormon együttműködését, amely beállítódás döntő a normális endokrin rendszer működése szempontjából (4–7). Ebben a periódusban tehát a hormon és a receptor találkozásának lebonyolításához szükséges fejlődési ablak nyitva van. A szervezetben azonban a fejlődő receptor és a célhormon nincs egyedül, a hormonhoz hasonló molekulák is jelen vannak mint adott hormonszervek tagjai, de kívülről is bekerülhetnek hormonszerű (hormonokhoz hasonló) molekulák, melyeket a még kialakulatlan receptor nem tud megkülönböztetni a tényleges célhormontól. Ezért ezeket is mint valódi célhormonokat ismeri fel, melyek éppúgy zavarokat (átprogramozást) okozhatnak, mint a célhormon túlsúlya, vagy a találkozás időbeli eltolódása. Létrejöhethet tehát egy *hibás hormonális imprinting*, mely bármely szervrendszert vagy szervet érinthet (8–10). Mivel a fiziológias hormonális imprinting feltétlenül szükséges a későbbi normális receptor-hormon kapcsolathoz és az imprinting életre szóló, ugyanez történik hibás imprinting esetében is, tehát az utóbbi tartós zavart okoz a hormon által befolyásolt funkció(k)ban.

A hormon és a receptor kapcsolódása génszinten meghatározott folyamat, mint ahogy az is, hogy a szervezet egyik helyén megfelelő receptor, a másik helyén megfelelő hormon termelődjék. Ahhoz, hogy ez megváltozzék, elvileg mutáció volna szükséges, azaz a DNS bázissorrendjének megváltozása. A hormonális imprinting azonban nem mutagén, hanem gének feletti, azaz epigenetikus változást hoz létre. Míg a bázissorrend stabil, addig a gének kifejeződése (génexpresszió) változó és változtatható, van tehát egy szabályozás, ami meghatározza, hogy mely gének milyen mértékben, milyen szervekben és mikor nyilvánuljanak meg. Ez az epigenetikus szabályozás, amely a bázissorrend megváltoztatása nélkül örökletesen változtatja meg a gének által meghatározott folyamatok létrejöttét, azaz a gének expresszióját. Ez sejtről sejtre és egyedről egyedre (transzgenerációs) öröklődik és nyilvánul meg. Ennek jellegzetes példái a szexuális képességek, vagy akár irányultság megváltozása, a csontok denzitásának eltérései, illetve akár idegrendszeri elváltozások (10–12) is. Mindezek kimutathatók laboratóriumi állatkísérletekben, de az emberen végzett megfigyelések is alátámasztják.

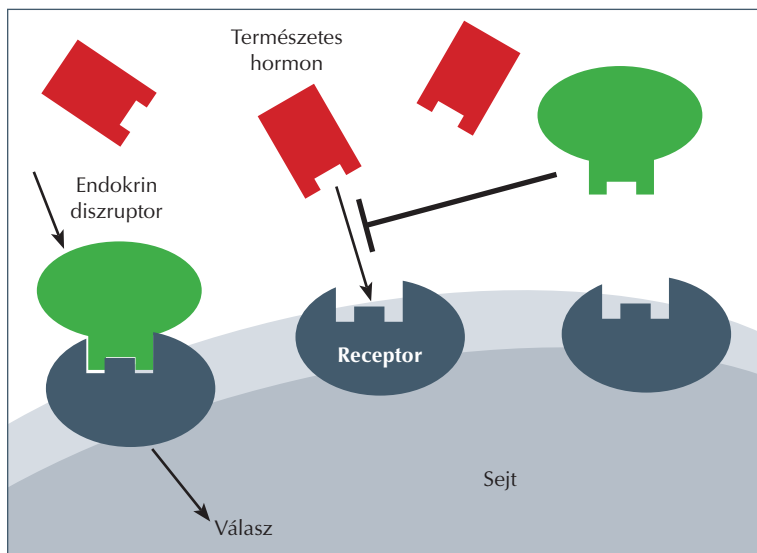
Amint a perinatalis periódus véget ér, egy látólagosan nyugalmi szakasz következik be a

szervezetben, ami azonban nem jelenti imprinting szempontból a befejezést. A csecsemő elválasztásának időszaka ugyancsak érzékeny az (akár hibás) imprintingre, és a serdülőkorról ez még inkább elmondható (8–13). Ilyenkor is létrejöhet tehát hibás imprinting és ez is megjelenhet az utódgenerációkban. Mégis a perinatalis életszakasz látszik döntőnek a receptor-hormon kapcsolat életre szóló kialakításában és a későbbiek ezt inkább csak módosítani tudják.

Bár spontán (endogén módon) is létrejöhetnek mennyiségi és minőségi hormonális különbségek az emberi szervezetben, a legnagyobb problémát a környezeti endokrin diszruptorok okozzák, melyek egyre növekvő mennyiségben és változatosságban kerülnek be az emberi szervezetbe. Ezek a molekulák ugyanúgy képesek kötődni a fejlődő receptorokhoz, mint a célhormonok, és befolyásolják a kialakulóban lévő normális receptor-hormon kapcsolatot, miközben ugyanúgy életre szóló hatást érnek el (1. ábra). Éppúgy, mint a hormonok, a receptorokon keresztül előhívják a sejt választ, vagy éppen fordítva, megakadályozzák a célhormon bekötődését, így gátolják a válasz létrejöttét (14–17). Ez érett korban is problémákat okoz, de a receptor-hormon kapcsolat kifejlődésének időszakában a hatás életre szóló és visszafordíthatatlan. Bár feltételezhető, hogy korábban is jelen voltak endokrin diszruptorok környezetünkben (ilyenek például a szójában és más növényekben lévő fitoösztrogének), a modern ember életében annyira előtérbe kerültek, hogy szervezetünkbe jutásuk gyakorlatilag elkerülhetetlenné vált.

Endokrin diszruptorok és imprinting

Az endokrin diszruptorok a perinatalis időszakban imprinterekként működnek és hibás imprintinget hozva létre, életre szólóan befolyásolják a receptor-hormon kapcsolatot. Manapság szinte mindenütt jelen vannak, éppen ezért csak kisebb részüket elkerülhetjük, miközben mennyiségük úgy szaporodik, és minőségük úgy változik, hogy az elhárításukra irányuló igyekezet csak utánafut az endokrin diszruptió terjedésének, de azt meggátolni nem képes. A mennyiség csak abból a szempontból jelentős, hogy gyakorlatilag mindenhová bekerülhetnek, de a hormonális imprinting nem mennyiségérzékeny: mikromennyiségek is végrehajthatják. A minőségre azonban érzékeny és az imprinterek minősége is rendkívül változó. Mivel az imprinterek átfedőleg elsősorban egy bizonyos hormoncsaládon belül tudnak hatni, emiatt különösen érzékeny a szteroid- (nukleáris) receptor szuperfamilia. Éppen ezért számolni kell azzal,



1. ábra. Ha a receptor köti az endokrin diszruptort (ED-t), akkor tévesen előhívódik a válasz, vagy az ED nem engedi bekötődni a természetes hormont és nem lesz válasz

hogy az endokrin diszruptió – hibás imprinting révén – tartósan befolyásolni fogja az ember endokrin rendszerét, sőt annak átformálódására is sor kerülhet. Legalább háromféle területen kell számolni az endokrin diszruptorok hibás imprintáló hatásával, ezek az indukciós hatások, melyek az ipari tevékenység eredményeként lépnek fel, a táplálkozási hatások és a medicínás beavatkozás hatásai.

Az indukciós diszruptorok és imprintáló hatásuk

A műanyagok előállításával került előtérbe a biszfenol és hatása, melynek ma már óriási irodalma van. Ez az anyag mint lágyító (plasticizer) szer szerepel a műanyagok előállítási folyamatában, és mivel a műanyagok előállítása és használata folyamatosan terjed és növekszik, a biszfenol hatása nem hanyagolható el. Ez a diszruptor benne van minden műanyagból készült tárgyban. Így a vizes- (üdítős) palackokban, a csecsemők tápszereit tartalmazó edényekben, a cumis palackokban, a műanyagba csomagolt ételekben, a vért és fiziológiás oldatokat tartalmazó zacskókban, a gyógyszerek fóliacsomagolásában, a csecsemők és kisgyermekek játékaiban, melyekből vagy a folyadékokba, illetve táplálékokba oldódik, vagy a kezekhez tapad, és úgy kerül be a szervezetbe már a perinatalis korban és később is bármikor (15, 16). Mivel a szteroidnak hormonszerű hatása van, hibás imprintinget vált ki. De az indukciós diszruptorok közé sorolhatjuk az aromás szénhidrogéneket,

Az egyedfejlődés kritikus periódusaiban bármikor létrejöhet hibás imprinting, melyet a fiziológiás hormon nagy mennyiségi eltérései, vagy a hormonszerű rokon molekulák jelenléte válthat ki.

a benzipirént és dioxint (TCDDt) is, melyek már ősidők óta megjelentek a vulkánok kigőzölgésében, de mennyiségük extrém módon feldúsult a városok levegőjében az autók kipufogó gázai által, illetve jelen vannak a dohányfüstben. Mindkét anyag a legerősebb nukleárisreceptor-imprinterek közé tartozik, imprintáló hatásukat hosszú perióduson át fejtik ki és ez a hatás élethosszan fennmarad (17, 18). Figyelembe véve epigenetikus öröklődésüket, nemcsak a közvetlen hatásuknak kitett egyedben történik meg a hibás imprinting, hanem az utódgenerációikban is kimutatható.

Az ipar állítja elő, tehát ipari eredetű az agrotechnikában felhasznált rovarirtók és növényvédőszer többsége. Ezek közül a legtöbbet vizsgált vinclozolin (antiandrogén) és az atrazin (anti-ösztrogén) biztosan hormonhatású anyag, állatkísérletekben a hormonreceptorokhoz kapcsolódva a normális endokrin tevékenységet megzavarják. Egyre több adat áll rendelkezésre emberi endokrin diszruptor hatásokról, különösen a szexuális szférában, ahol már születés előtt megváltoztatják a nemi arányt (a hat fiú/öt lány születéskori nemi arány helyett ez a lányok javára tolódik el), majd a már születéskor észlelhető morfológiai elváltozások mellett megjelennek a funkcionális teratogenitás jelei. Ezen anyagok mezőgazdasági használata még nem tekint vissza nagyon hosszú múltra, ezért a hibás imprinting késői (felnőttkori) jelei még csak bizonytalanul mérhetők fel, de az állatkísérletek eredményei alapján ezek várhatók.

A táplálkozási diszruptorok és imprintáló hatásuk

Nemcsak az emberi (állati) szervezet, vagy a vegyipar állít elő szteroidhormon jellegű anyagokat, hanem a növények is. Ezek az úgynevezett fitoszteroidok. Számos emberi táplálkozásra is felhasznált növényben találhatók meg, de az emberi táplálkozás szempontjából kiemelkedő jelentőségűek a szójában található genistein, illetve daidzein. A szójababot évezredek óta felhasználják az emberi táplálkozáshoz Ázsiában, az utóbbi időben azonban „divatba jött” az USA-ban és Európában is. Ezek a fitoszteroidok erős imprinterek, így perinatalisan alkalmazva, állat-

kísérletekben hibás imprintinget váltanak ki (19). Hatásukra elsősorban a nemi fejlődés változik meg, így befolyásolják a nemi érés időpontját. Mint nevük is mutatja, elsősorban az ösztrogénreceptoron keresztül fejtik ki hatásukat, azonban figyelembe véve a nukleárisreceptor-családot és az ezen belüli átfedéseket, az egyéb szteroidreceptorok által irányított működések is hatásuk alá kerülhetnek.

A szója (így a fitoösztrogének) táplálkozásban való felhasználása már perinatalis korban megkezdődik, mert a csecsemőtápszerek többsége szóját tartalmaz. Ezek imprintáló hatása (szemben az ipari eredetű imprinterek többségének hatásával) akár az anyatejes táplálással, akár a szóját nem tartalmazó tápszerek alkalmazásával elkerülhető. Ugyanez igaz a későbbi életkorokra vonatkozó szójafogyasztásra is, azonban ez esetben a fogyasztó nem tudja, hogy szóját (fitoösztrogént) fogyaszt, mert az rejtve van a felvágottban, virsliben, cukrászsüteményben, fagylaltban, sőt nem ritkán a kenyérben is. Ugyanakkor ez utóbbiak imprintáló hatása korlátozottabb, mert nem perinatalis, tehát legfeljebb a későbbi is imprintálható szerveket, sejteket éri el.

Medicinális beavatkozások és imprintáló hatásuk

Vannak olyan endokrin diszruptorok, melyeket orvos ír fel receptre, és olyanok, melyek szintén gyógyszerek vagy gyógyhatású készítmények, de recept nélkül kaphatók. A diabeteseseket karban tartó inzulin is imprintál, de még inkább ezt teszik a magreceptorokon hatásukat kifejtő hormonkészítmények, mint a pajzsmirigyhormonok és szteroidhormonok. Az ezekkel történő kezelés természetesen gyógyító, adott esetben életmentő lehet, tehát fel sem merülhet ezek elhagyásának szükségessége, vagy lehetősége. Ugyanakkor vannak olyan, orvosok által ajánlott vagy alkalmazott gyógyszerek, mint például a zsírban oldódó vitaminok, melyek szintén erős imprintáló hatásúak és elsősorban perinatalisan alkalmazták őket (20). Az A- és D-vitamin biztosan nem vitamin, hanem hormon (exohormon), és valószínűleg az E- és K-vitamin is az. Elnevezésük hibás, ugyanakkor azt sugallja, hogy hatásuk csak előnyös lehet, pedig receptorhoz kötődve utánozhatják, vagy gátolhatják a nukleáris receptorral rendelkező hormonok működését és hibás imprintinget hozhatnak létre, tehát alkalmazásuk megfontolandó. Endokrin diszruptorok a hormonális fogamzásgátlók is, de ezek, mint nevükből is következik, nem a perinatalis periódusban

hatnak. Számos más hormonszerű, vagy az endokrin rendszerre ható gyógyhatású molekula lehet endokrin diszruptor, de ezekre még nem terelődött rá a gyanú és illetén hatásuk csak később fog kiderülni.

Általános diszkusszió

A hormonális imprinting nyilvánvalóan az evolúció folyamán alakult ki, és ilyen szempontból vizsgálva, az emberi szervezet alapjelenségei közé tartozik. Feltételezhető, hogy a környezetben lévő idegen molekulák a korábbi korszakokban is hatottak a szervezetre, hiszen a fejlődési ablak perinatalisan mindig is nyitva volt, és az endokrin rendszer nem fejlődött „steril” környezetben. Mégis, az endokrin diszruptorok sokaságának megjelenése a modern ember által készített és fogyasztott termékekben, illetve az elkerülhetetlen, korábban természetes környezetben, egyre fontosabbá teszi figyelembevételét éppúgy, mint annak keresését, hogyan lehet(ne) hatását elkerülni. Bár ez utóbbi kevésbé látszik végrehajthatónak, fontosnak látszanék az endokrin rendszer legapróbb változásainak vizsgálata, akár a megfigyelések rögzítésével, akár statisztikai elemzésével. Ahogy változik például az orvosilag normálisnak tartott vérnyomásérték a tömeges mérések eredményeként (21), úgy várható, hogy változnak az endokrin (hormonális) paraméterek is, esetleg anélkül, hogy e változásokat betegségnek minősítenénk. Figyelembe véve, hogy az endokrin rendszer az egész szervezet szabályozásában alapvető szerepet játszik, változása az ember fiziológiájáról alkotott ismereteinket is megváltoztathatja.

Mivel a morfológiai teratogenitás már születéskor észrevehető elváltozásokkal jár, ez a fogalom ősi és a Tajgetoszra kitett csecsemőkkel kapcsolatban messzemenően ismert és elismert. A funkcionális teratogenitás viszont születéskor esetleg még megfelelő műszerekkel és módszerekkel sem állapítható meg, rejtőzködő, és lehet, hogy csak terhelés alkalmával mutatkozik meg. Éppen ezért már elfogadásához is szemléletváltozás szükséges. Ugyanakkor egyáltalán nem biztos, hogy kevésbé veszélyes, mint morfológiai társa. A kisujj születéskori hiánya egyértelműen a morfológiai teratogenitás (azaz korábbi szóhasználatnál a torzok) kategóriájába tartozik, de meg sem közelíti súlyosságban a későn jelentkező diabetest, vagy az immunrendszer funkcionális károsodását. A hibás hormonális imprinting által kiváltott későn jelentkező betegségek életveszélyesek is lehetnek, de mindenképpen megnehezíthetik az életet, tehát a hibás imprintinget

kiváltó molekula éppoly komolyan veendő, mint akár az egy évszázada ismert morfológiai teratogenitást kiváltó anyag (gyógyszer, táplálék stb.), vagy sugárhatás. Az elmondottakból az is megállapítható, hogy a sejtek fejlődési potenciájának beszűkülésével a teratogenitás morfológiai fogalma átalakul funkcionális teratogenitássá, majd az erre való érzékenység is beszűkül, de szervezeti szinten soha nem tűnik el, mert mindig maradnak olyan szervek, szervrendszerek, vagy sejtcsoportok, melyekben a hibás imprinting bekövetkezik.

A klasszikus teratogének, melyekről már régóta tudott, hogy születéskor (akár szabad szemmel is) észlelhető elváltozásokat okoznak, kiegészültek olyan anyagokkal, melyek teratogenitása csak funkcionálisan mutatkozik meg. Mindez nem jelenti azt, hogy a két fajta teratogenitás nem járhat együtt és csak a behatás időpontján múlik, hogy melyik csoportba soroljuk. Hogy példát a „modern” teratogének közül válasszunk, a biszfenol a genitális apparátus morfológiailag is észlelhető elváltozásait provokálja embrionális vagy korai foetalis periódusban hatva, míg későbbi, perinatalis expozíció esetén a spermiumszámot, az obesitást és a diabetes megjelenését befolyásolja. A benzpirén is hibás imprintinget hajt végre a szteroidreceptorokon perinatalisan, de morfológiailag észlelhető teratogén hatása is van (22).

Figyelembe véve, hogy az emberi szervezetben sokféle sejtnak van egy adott szteroidhormont kötni képes receptora, az imprinting nem feltétlenül csak célzottan nyilvánul meg, hanem számos szervet érint. Ez azt is jelenti, hogy multifunkcionális teratogenezis lép fel, súlyosbítva a késői következményeket. Érdemesnek látszik tehát a megfigyeléseket kiterjeszteni az egész szervezetre, és olyan kórképeket is számításba venni, mint a hibás imprinting következményeit, melyek látszólag nincsenek szoros kapcsolatban az adott hormonnal (endokrin diszruptorral).

Az (akár egyetlen találkozással kiváltott) imprinting életre szóló hatása önmagában is veszélyes, és még inkább a transzgenerációs hatás. Ez utóbbi esetében nincsenek pontos ismereteink az érintett generációk számáról, nem is lehetnek, figyelembe véve az emberi generációváltás időtartamát. Ugyanakkor éppen az egysejtű generációk vizsgálata bizonyította, hogy akár 1000 generáció után is megmutatkozik egyetlen hormonkezelés (imprinting) hatása (23), tehát az egysejtű ered-

A hormonális imprinting gének feletti, epigenetikus változást hoz létre és öröklődik az utód-generációkban.

A hibás perinatalis hormonális imprinting előfordulása a hormonszerű vagy a hormonális rendszerre ható molekulák ipari, kommunális, táplálkozási és medicínalis felszaporodásával és felhasználásával hatalmas mértékben és folyamatosan növekszik.

ményeket emberre vetítve akár évezredekben is lehet gondolkodni. El kell vetnünk viszont azt a hitünket, hogy a hibás imprinting csak káros (kóros) következményekkel járhat. Jelen pillanatban csak abban lehetünk biztosak, hogy az endokrin diszruptorok által alapvetően befolyásolt távoli embergenerációk mások lesznek, mint a mostaniak, de a változás pozitív vagy negatív voltát felelőtlenség lenne megjósolni. Mivel a korábbi évszázadokban (évezredekben?) nem álltak rendelkezésre azok az eszközök, amelyekkel az akkori emberek fiziológiai paramétereit pontosan vizsgálni és az eredményeket regisztrálni lehetett volna, mint manapság, nincsenek összehasonlítható értékeink. Ezt tehát csak visszamenőlegesen lehet majd értékelni.

Szemben a korábbi szemlélettel, mely a kóros fejlődés szempontjából az első három hónapot tekintette veszélyesnek, a funkcionális teratogenitás felismerésével ez sokkal hosszabb periódusra terjed ki, sőt a születés utáni időszakot is kritikusnak tartja, mivel hormonális (kémiai) imprinting ilyenkor is végbe-mehet és éppúgy életre szóló hatású, mint ha az a foetalis periódusban történik (orvosszakmai szempontból vizsgálva azt is mondhatjuk, hogy a szülészeti területéről átcsap a gyermekgyógyászokéba). A hibás perinatalis hormonális imprinting funkcionális teratogénként való besorolása tehát megnyújtja a teratogén fázist, azt az időtartamot, ami alatt kóros fejlődés következhet be: a perinatalis periódus befejeztéig nem mondhatjuk ki, hogy a teratogenitás veszélyének elmúltja miatt már nem kell vigyázni, legfeljebb azt, hogy másként és másra kell figyelniük. Ha azt is figyelembe vesszük, hogy az imprinting a differenciálódó sejteket érinti, akkor azt is tudnunk kell, hogy ilyen sejtek az egész élet folyamán előfordulnak, sőt egyes szervrendszerek (például immunrendszer) szinte minden sejtje az egész élet folyamán hasonló potenciákkal (érzékenységgel) rendelkezik. Az ezeken végbemenő hibás imprinting a leszármazott sejteken az egész élet folyamán megfigyelhető és tovább is adódik az utódgenerációkra.

Utószó

A múlt század hetvenes éveinek vége felé ismertük fel a hormonális imprintinget, először az egysejtű *Tetrahymena*-modellben, majd újszülött patkányokon végzett kísérletekben. 38 évvel ezelőtt, 1980-ban publikáltuk a teóriát és az elnevezést nemzetközi szinten (4). 1990-ben mutattuk ki – először az egysejtű modellben (24) –, hogy a hibás imprinting létrejöttében epigenetikus tényezők (a DNS metilációs mintázatának megváltozása) játszanak szerepet, majd 1998-ban azt is, hogy a hibás imprinting transzgenerációs, tehát az utódokban (patkányban) is megjelenik. Mindezt azóta más szerzők is igazolták (25–31). Az első, 1980-as imprintingteóriáról szóló közlemény (4) idézettsége 370, de ha beírjuk a Google-ba a hormonális imprintinget, 245 000 találatot kapunk. Ezt megelőzően, az imprinting fogalma először a később Nobel-díjjal jutalmazott *Konrad Lorenz* munkásságával vált ismertté, aki leírta a magatartási imprintinget, azt a jelenséget, hogy egyes állatok (például vadkacsák), ha születésük (kikelésük) után meglátnak egy mozgó formátumot (akár magát Lorenzt), azt mint szülőt fogadják el és életük teljes folyamán annak tekintik (32). Ennek ismeretében neveztem el az újszülöttkori maradandó hormonális (kémiai) hatást imprintingnek, mely elnevezés követőkre is talált. A hormonális imprinting volt/van az első bizonyított kémiai imprinting, melyet egyéb imprintingelnevezések követtek. Így jelent meg a metabolikus imprinting (379 000 találat), mely a korai táplálkozás, illetve annak hiányosságai által váltódik ki (például 33, 34), az immunológiai imprinting (például 35, 36) (6 770 000 találat), és végül mint legújabb, a DOHaD (567 000 találat). Ez utóbbi a „developmental origins of health and disease” rövidítése. Mindegyik újabb imprinting a hormonális (kémiai) imprinting alapvetőből indul ki (természetesen túlnyomórészt a kutató ősök említése nélkül). A hormonális (kémiai) imprinting felismerése és alapvető vizsgálata tehát kizárólagosan magyar érdem, azonban a belőle kiágazó, manapság egyre divatosabb imprintingekben is fontos a részesedése, tekintet nélkül arra, hogy ez megjelenik a konkrét idézettségben, vagy csak a mechanizmus hasonlóságában mutatkozik meg. A DOHaD tehát a felnőttkorban megjelenő kóros állapot visszavezetése perinatalisan elszenvedett ártalmakra (például 37–39), ami már a hormonális imprinting esetében is megjelent, és mostanában legfeljebb új köntöst (és új szerzőket) kapott.

Irodalom

1. Törő I, Csaba G. Az ember normális és patológiás fejlődése. Budapest: Akadémiai Kiadó; 1964.
2. Csaba G. The faulty perinatal hormonal imprinting as functional teratogen. *Curr Pediatr Rev* 2016;1:222-9. <https://doi.org/10.2174/1573396312666160709031510>
3. Csaba G. A fejlődési rendellenesség fogalmának átértékelése: a hibás hormonális imprinting jelentősége. *Orv Hetil* 2015;156:1120-7. <https://doi.org/10.1556/650.2015.30187>
4. Csaba G. Phylogeny and ontogeny of hormone receptors: the selection theory of receptor formation and hormonal imprinting. *Biol Rev Camb Philos Soc* 1980;55:47-63. <https://doi.org/10.1111/j.1469-185X.1980.tb00687.x>
5. Csaba G. The present state in the phylogeny and ontogeny of hormone receptors. *Horm Metab Res* 1984;16:329-35. <https://doi.org/10.1055/s-2007-1014784>
6. Csaba G. Hormonal imprinting: its role during the evolution and development of hormones and receptors. *Cell Biol Int* 2000;24:407-14. <https://doi.org/10.1006/cbir.2000.0507> <https://doi.org/10.1006/cbir.2000.0645>
7. Csaba G. Hormonal imprinting: phylogeny, ontogeny, diseases and possible role in present-day human evolution. *Cell Biochem Funct* 2008;26:1-10. <https://doi.org/10.1002/cbf.1412>
8. Csaba G. The biological basis and clinical significance of hormonal imprinting, an epigenetic process. *Clin Epigenetics* 2011;2:187-96. <https://doi.org/10.1007/s13148-011-0024-8>
9. Csaba G. Immunoendocrinology: faulty hormonal imprinting in the immune system. *Acta Microbiol Immunol Hung* 2014;61:89-106. <https://doi.org/10.1556/AMicr.61.2014.2.1>
10. Csaba G, Tekes K. Is the brain hormonally imprintable? *Brain Dev* 2005;27:465-71.
11. Csaba G. The presence and future of human sexuality: Impact of faulty perinatal hormonal imprinting. *Sex Med Rev* 2017;5:163-9. <https://doi.org/10.1016/j.sxmr.2016.10.002>
12. Mirzahassemi S, Karabélyos C, Dobozy O, Csaba G. Changes in sexual behavior of adult male and female rats neonatally treated with vitamin D3. *Hum Exp Toxicol* 1996;15:573-6. <https://doi.org/10.1177/096032719601500704>
13. Csaba G, Inczeffi-Gonda A. Molecules acting on receptor level at weaning, durably influence liver glucocorticoid receptors. *Acta Physiol Hung* 2005;92:33-8. <https://doi.org/10.1556/APhysiol.92.2005.1.5>
14. McLachlan JA. Environmental signaling: from environmental estrogens to endocrine-disrupting chemicals and beyond. *Andrology* 2016;4:684-94. <https://doi.org/10.1111/andr.12206>
15. Fenichel P, Chevalier N, Brucker-Davis F Bisphenol A: an endocrine and metabolic disruptor. *Ann Endocrinol (Paris)* 2013;74:211-20. <https://doi.org/10.1016/j.ando.2013.04.002>
16. Komarowska MD, Hermanowicz A, Czyżewska U, Milewsky R, Matuszczak E, Mityl W, et al. Serum bisphenol A level in boys with cryptorchidism: A step to male infertility. *Int J Endocrinol* 2015;973154. <https://doi.org/10.1155/2015/973154>
17. Csaba G, Inczeffi-Gonda A. Transgenerational effect of a single neonatal benzopyrene treatment on the glucocorticoid receptor of the rat thymus. *Hum Exp Toxicol* 1998;17:88-92. <https://doi.org/10.1191/096032798678908332> <https://doi.org/10.1177/096032719801700203>
18. Barbieri O, Ognio E, Rossi O, Astigiano S, Rossi L. Embryotoxicity of benzo[a]pyrene and some of its synthetic derivatives in Swiss mice. *Cancer Res* 1986;46:94-8.
19. Romagnolo DF, Zemleni J, Selmin OI. Nuclear receptors and epigenetic regulation: opportunities for nutritional targeting and disease prevention. *Adv Nutr* 2014;14:373-85. <https://doi.org/10.3945/an.114.005868>
20. Csaba G. Vitamin-caused faulty perinatal hormonal imprinting and its consequences in adult age. *Physiol Int* 2017;104:217-25. <https://doi.org/10.1556/2060.104.2017.3.5>
21. van der Giet M, Tölle M. New hypertension guidelines: progression or a step backwards in hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2015;17:49. <https://doi.org/10.1007/s11906-015-0565-x>
22. Anwer J, Mehrotra NK. Teratogenic effects of benzo[a]pyrene in developing chick embryo. *Toxicol Lett* 1988;40:195-201. [https://doi.org/10.1016/0378-4274\(88\)90041-0](https://doi.org/10.1016/0378-4274(88)90041-0)
23. Kőhidai L, Lajkó E, Pállinger É, Csaba G. Verification of epigenetic inheritance in a unicellular model system: multigenerational effects of hormonal imprinting. *Cell Biol Int* 2012;36:951-9. <https://doi.org/10.1042/CBI20110677>
24. Csaba G, Kovács P. Impact of 5-azacytidine on insulin binding and insulin-induced receptor formation in Tetrahymena. *Biochem Biophys Res Commun* 1990;168:709-13. [https://doi.org/10.1016/0006-291X\(90\)92379-E](https://doi.org/10.1016/0006-291X(90)92379-E)
25. Tchernitchin AN, Tchernitchin NN, Mena MA, Unda C, Soto J. Imprinting: perinatal exposures cause the development of diseases during the adult age. *Acta Biol Hung* 1999;50:425-40.
26. Reznikov AG. The hormonal and mediator imprinting of neuroendocrine pathology. *Patol Fiziol Eksp Ter* 1989;6:3-8.
27. Brindak OI, Pozyvailo SM, Shendrik IV, Gradusko AA. Hormonal imprinting and its significance in the physiology and pathology of the endocrine system. *Usp Fiziol Nauk* 1992;23:78-84.
28. McLachlan JA, Burrow M, Chiang TC, Li SE. Gene imprinting in developmental toxicology: a possible interface between physiology and pathology. *Toxicol Lett* 2001;120:161-4. [https://doi.org/10.1016/S0378-4274\(01\)00295-8](https://doi.org/10.1016/S0378-4274(01)00295-8)
29. Migliaccio S, Newbold RR, Teti A, Jefferson WJ, Toverud SU, Taranta A, et al. Transient estrogen exposure of female mice during early development permanently affects osteoclastogenesis in adulthood. *Bone* 2000;27:47-52. [https://doi.org/10.1016/S8756-3282\(00\)00286-6](https://doi.org/10.1016/S8756-3282(00)00286-6)
30. Singh J, Handelsman DJ. Imprinting by neonatal sex steroids on the structure and function of the mature mouse prostate. *Biol Reprod* 1999;61:200-8. <https://doi.org/10.1095/biolreprod61.1.200>
31. Kouzmenko A, Ohtake F, Fujiki R, Kato S. Hormonal gene regulation through DNA methylation and demethylation. *Epigenomics* 2010;2:765-74. <https://doi.org/10.2217/epi.10.58>
32. Lemke H, Lange H. Is there a maternally induced immunological imprinting phase a la Konrad Lorenz? *Scand J Immunol* 1999;50:348-54. <https://doi.org/10.1046/j.1365-3083.1999.00620.x>
33. Waterland RA, Garza C. Potential mechanisms of metabolic imprinting that lead to chronic disease. *Am J Clin Nutr* 1999;69:179-97. <https://doi.org/10.1093/ajcn/69.2.179>
34. Dyer JS, Rosenfeld CR. Metabolic imprinting by prenatal, perinatal, and postnatal overnutrition: a review. *Semin Reprod Med* 2011;29:266-76. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1275521>
35. Lemke H, Tanasa RI, Trad A, Lange H. Benefits and burden of the maternally-mediated immunological imprinting. *Autoimmun Rev* 2009;8:394-9.
36. Mora JR, von Andrian UH. Specificity and plasticity of memory lymphocyte migration. *Curr Top Microbiol Immunol* 2006;308:83-116. https://doi.org/10.1007/3-540-30657-9_4
37. Gillman MW, Barker D, Bier D, Cabampang F, Challis J, Fall C, et al. Meeting report on the 3rd International Congress on Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD). *Pediatr Res* 2007;61:625-9. <https://doi.org/10.1203/pdr.0b013e3180459fcd>
38. Wadhwa PD, Buss C, Entringer S, Swanson JM. Developmental origins of health and disease: Brief history of the approach and current focus on epigenetic mechanisms. *Semin Reprod Med* 2009;27:358-68. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1237424>
39. Barker DJP. The fetal and infant origins of disease. *Eur J Clin Invest* 1995;25:457-63. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.1995.tb01730.x>

Az alvási apnoe szindróma kezelésének módjai és az ezzel kapcsolatos nehézségek a mindennapi gyakorlatban

Molnár Márton, Csatlós Dalma, Hargittay Csenge, Mohos András, Terray-Horváth Attila, Dombóvári Magdolna

TREATING METHODS OF OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA SYNDROME AND RELATED DIFFICULTIES IN DAILY PRACTICE

Az obstruktív alvási apnoe szindróma (OSAS) a leggyakoribb alvás alatti légzészavar, előfordulása 2–4% az össznépességben a jelenleg rendelkezésre álló irodalmi adatok alapján. Becsült értéke azonban jóval nagyobb, akár 10-15% a népességben. Ez is azt mutatja, hogy lényegesen aluldiagnosztizált kórkép. Számos tünete közül a legjellemzőbb a hangos horkolás és a napközbeni álmoság. A terápia mindig több egyénre szabott elemből áll, és ezek jellemzője a hatékonyság, illetve a beteg együttműködése. A terápia szükségességét három kritérium – a klinikai panaszok (nappali közérzetromlás), a légzészavar súlyossága és a cardiovascularis kísérőbetegségek – alapján ítéltethetjük meg. Az enyhe, esetleg középsúlyos OSAS kezelésének módszere lehet az életmód megváltoztatása (testsúlycsökkentés, az alkohol és a szedatívumok kerülése), a pozicionális terápia, a szájba helyezhető protézisek, illetve többféle műtéti lehetőség. A közepesen súlyos-súlyos, illetve tüneteket okozó enyhe alvási apnoe szindróma kezelésében az elsőként választandó terápiás opció a pozitív légúti nyomás terápia. A szerzők az új terápiás lehetőségek bemutatása mellett a családorvos szerepét is részletezik az apnoés betegek gondozásának terén.

Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) is the most common breathing disorder during sleep. Its incidence is between 2-4%, but in many cases, the disease is not recognized. It has many symptoms, but the most typical symptoms are loud snoring and daytime sleepiness. Treatment always consists of several elements depending on the patients' specific needs. When deciding on which treatment to use efficiency and the patients' compliance are the key factors. The necessity of the therapy can be determined by three criteria: clinical complaints (daytime discomfort), the severity of the breathing disorder and the accompanying cardiovascular diseases. Treating possibilities for the mild to moderate OSAS are lifestyle changes (losing weight, avoiding alcohol and sedative drugs), positional therapy, oral appliances, and varied surgical corrections. For patients with moderate to severe OSAS and mild OSAS with severe symptoms the first line therapy is continuous positive airway pressure. In addition to presenting new therapeutic options, the authors describe the role of the family physician in the care of apnea patients.

obstruktív alvási apnoe szindróma, kezelési módszerek

obstructive sleep apnea syndrome, treatment methods

dr. CSATLÓS Dalma (levelező szerző/correspondent), dr. HARGITTAY Csenge, dr. MOLNÁR Márton: Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Családorvosi Tanszék/Semmelweis University, Department of Family Medicine, H-1125 Budapest, Kútvölgyi út 4. E-mail: dorci4444ster@gmail.com
dr. MOHOS András: Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Családorvosi Intézet és Rendelő/University of Szeged, Department of Family Medicine; Szeged
dr. TERRAY-HORVÁTH Attila, dr. DOMBOVÁRI Magdolna: Magyar Honvédség Egészségügyi Központ Álvásdiagnosztikai és Terápiás Központ/State Medical Centre – Central Hospital of the Hungarian Homeland Defence Forces, Sleep Diagnostic Center; Budapest

Érkezett: 2019. február 11. Elfogadva: 2019. április 7.

<https://doi.org/10.33616/lam.29.021>

Az obstruktív alvási apnoe szindróma (obstructive sleep apnea syndrome, OSAS) a leggyakoribb alvás alatti légzésszavar (sleep-disordered breathing, SDB), előfordulása 2–4% az össznépességben (1) a jelenleg rendelkezésre álló irodalmi adatok alapján. De becsült értéke jóval nagyobb, akár 10–15% a népességben. Ez is azt mutatja, hogy lényegesen aluldiagnosztizált kórkép. Legfőbb jellemzője a felső légutak alvás alatti, ismétlődő, részleges vagy teljes elzáródása, amely oxigéndeszaturációhoz, majd ébredéshez vezet. Számos tünete lehet, például a hangos éjszakai horkolás, légzési szünetek (apnoe), fulladás, ébredések, gyakori éjszakai vizezés, napközbeni kialvatlanság, álmatlanság érzése, a koncentrációképesség és a kognitív funkciók csökkenése, lehangoltság, szájszárazság, reggeli fejfájás (1. táblázat). A széles palettából mégis a legjellemzőbb a hangos horkolás és a napközbeni álmoság. A légutak teljes elzáródása esetén apnoéről beszélünk, amelynek a pontos meghatározása a légáramlás 80%-os vagy nagyobb csökkenése, amely 10 másodpercnél tovább tart. Hypopnoe jelentkezik, ha a légút nem záródik el teljesen, vagyis olyan 30%-os légáramlás-csökkenés, amelyet 3%-os oxigéndeszaturáció kísér (2). Az obstruktív alvási apnoe diagnózisa az apnoe-hypopnoe indexszel (AHI) történik, amely alvás közben az egy óra alatt bekövetkező légzési események számát (apnoe, hypopnoe) méri. Tünetmentes beteg esetén 15-nél nagyobb AHI-értéknél, míg panaszt (fokozott nappali aluszékonyosság, krónikus fáradtság, figyelmetlenség) vagy megzavart alvást említő betegnél (horkolás,

RÖVIDÍTÉSEK

AHI: apnoe-hypopnoe index
 APAP: automatikus titrálású pozitív légúti nyomás
 CPAP: folyamatos pozitív légúti nyomást
 EDS: OSAS okozta fokozott nappali aluszékonyosság
 EPAP: kilégzési pozitív légúti nyomás
 ESS: Epworth Sleepiness Scale értékei
 GA: genioglossuskiemelés
 MAD: mandibulakiemelő készülék
 MMA: maxillomandibularis kiemelés
 ODI: oxigéndeszaturációs index
 OSAS: obstruktív alvási apnoe szindróma
 SDB: alvás alatti légzésszavar
 UPPP: uvulopalatopharyngo-plasztika

nyugtalan alvás, alvás alatti légzésszünet) 5-nél nagyobb AHI esetén beszélünk OSAS-ról, ha az apnoe-hypopnoe 75%-a obstruktív jellegű. Az OSAS súlyosságának megállapításában két komponenst veszünk figyelembe: a nappali álmoság fokát és az apnoe-hypopnoe indexet. Az óránként 5–15-ös AHI enyhe, a 15–30-as AHI mérsékelt súlyos, a 30 feletti érték súlyos apnoét jelent (2. táblázat) (3).

Az OSAS okozta fokozott nappali aluszékonyosság (EDS) 8–10-szeresére növeli a munkahelyi (4, 5), otthoni és közúti balesetek gyakoriságát. Ennek oka egyrészt a túlzott aluszékonyosság és a koncentrációképesség csökkenése, másrészt az alváshiány káros hatással van a pszichomotoros teljesítményre, mely hasonló az alkohol hatásához. A kórkép jelentőségét az is mutatja, hogy a 16/2015. (III. 30.) EMMI rendelet alapján az OSAS kockázatának felmérése része lett a gépjárművezetők egészségi alkalmassági vizsgálatának Magyarországon (6) és ezáltal sok, egyéb krónikus betegségben is szenvedő OSAS-beteg kerül felismerésre.

Az OSAS kezelése

A terápia mindig több, egyénre szabott elemből áll. Megtervezése az ellátó szakember, illetve team felelőssége. A terápiás lehetőségek egyik legfontosabb jellemzője, hogy milyen az adott beavatkozás hatékonysága, illetve e hatékonyság milyen mértékben függ a beteg együttműködésétől.

Az OSAS-terápia szükségességét három kritérium – a klinikai panaszok (nappali közérzetromlás), a légzésszavar súlyossága és a cardiovascularis kísérőbetegségek – alapján ítéltethetjük meg. Ha az OSAS hypertóniával, coronariabetegséggel, stroke-kal vagy szívelégtelenséggel társul (7, 8),

1. táblázat. Az OSAS leggyakoribb nappali és éjszakai tünetei

Nappali	Éjszakai
Fokozott nappali aluszékonyosság	Horkolás
Fáradtság	Obszervált apnoe, zihálás
Memóriazavarok	Gyakori ébredések
GERD tünetei	Fulladás
Reggeli fejfájás	Izzadás
Depresszió tünetei	Palpitációk
Impotencia vagy csökkent libidó	Nocturia

2. táblázat. Az OSAS diagnosztikai kritériumai

Az apnoe/hypopnoe 75%-a obstruktív jellegű	Tünetmentes beteg esetén AHI > 15/h
	Tünetek (nappali álmoság, krónikus fáradtság és figyelmetlenség) vagy zavart alvással kapcsolatos panaszok esetén (horkolás, nyugtalan alvás és alvás alatti légzésszünet) AHI > 5/h felett

akkor a beteget a fokozottan veszélyeztetettek csoportjába kell sorolni és ennek megfelelően kell a terápiás döntéseket meghozni. Az OSAS definitív diagnózisának megállapítása és a kezelés beállítása, annak rendszeres, időszakos kontrollja – az alapellátással együttműködve – az alvásközpontban kell, hogy történjen.

Az enyhe, esetleg közepes súlyos OSAS kezelésének módszere lehet az életmód-változtatás (testsúlycsökkentés, az alkohol és a szedatívumok kerülése, dohányzás abbahagyása), pozicionális terápia, a szájba helyezhető protézisek, illetve többféle műtéti lehetőség (1).

A gyógyszeres kezelés indikációját elsősorban az enyhe, illetve közepes súlyosságú OSAS jelenti.

A gyógyszerelés hatására javulhat a felső légutak tónusa, a ventiláció, csökken a légutak rezisztenciája. Alkalmazhatók a kezelésben: protriptylin, medroxi-progeszteron, fluoxetin, antihisztaminok, nasalis szteroidok, theophyllin, modfanilil/armodafinil és az acetazolamid. Ez utóbbi egyértelműen javítja az oxigenizáltságot anélkül, hogy romlana az apnoékra adott keringési válaszreakció. A gyógyszeres kezelés során mindig fontos mérlegelni az esetleges légzésdeprimációt okozó mellékhatásokat.

Konzervatív terápia

Testsúlycsökkentés

A testsúly 10%-os növekedése az AHI 32%-os növekedését, míg 10%-os testsúlycsökkenés az AHI 26%-os csökkenését váltotta ki (9). Egy felmérés keretében a konvencionális testsúlycsökkentési módszereket (diéta, konzultáció dietetikussal, betegoktatás) egy bariátriai sebészeti megoldással (gyomorgyűrűzés) hasonlították össze. A konvencionális terápiában részesülőknél az átlagos testsúlycsökkenés 5,1 kg volt, és az AHI átlagosan 14,0-szal csökkent, míg a sebészeti csoportban az átlagos testsúlycsökkenés 27,8 kg volt és az AHI átlagosan 25,5-del csökkent. A két csoport AHI-érték-csökkenése közötti különbség statisztikailag nem volt szignifikáns, bár a "sebészeti" csoport életminősége nagyobb mértékben javult (10). Az életmód-változtatás kedvező hatása az AHI-értékre négy év során is fennmaradt cukorbetegség körében annak ellenére, hogy a betegek a leadott testtömeg 50%-át visszanyerték. Az OSAS megszűnése négy év után is 5-ször gyakoribb volt (20,7%) az intenzív életmódkezelést (csoportos testsúlycsökkentő program, diéta, mozgás) folytató csoportban, mint a megszokott általános betegoktatásban részesülő csoportban (11). Anandam és munkatársai szerint a testsúlycsökkentő programok hatékonyak az OSAS súlyosságának csökkentésében, de nem enyhítenek minden légzési problémán, ezért nem kuratív, csak járulékos terápiaként érdemes számon tartani őket (12).

társai szerint a testsúlycsökkentő programok hatékonyak az OSAS súlyosságának csökkentésében, de nem enyhítenek minden légzési problémán, ezért nem kuratív, csak járulékos terápiaként érdemes számon tartani őket (12).

Pozicionális terápia

A testhelyezettel összefüggő alvási apnoében az AHI kétszer nagyobb háton fekvé, mint más pozíciókban, és ez akár az OSAS-betegek 56%-ánál is fennállhat. A Sleep Position Trainer egy viszonylag új, kisméretű, mellkasra rögzíthető készülék, amely érzékeli a testhelyeztetet. Háton fekvés esetén fokozatosan erősödő vibrációkat ad le, amíg a háton fekvő pozícióján nem változtat a beteg. A készülék egy hónapos használatával a háton fekvés aránya 49,9%-ról 0%-ra csökkent, míg az átlagos AHI 16,4-ről 5,2-re csökkent. A 31 betegből 15 betegnek 5 alá csökkent az AHI-ja. A betegek ESS (Epworth Sleepiness Scale) -értékei és életminősége szignifikánsan javult, az átlagos compliance 92,7% volt (13).

Mandibulakiemelő készülék

A Mandibular Advancement Device (MAD, mandibulakiemelő készülék) olyan, szájba helyezhető protézis, amely a maxillához képest kiemeli a mandibulát és ezzel megakadályozza a légutak összeesését (1. ábra). A készülék attól függően, hogy a mandibula kiemelésének mértéke változtatható-e vagy sem, lehet fix vagy titrálható. A mandibulakiemelés mértékének a hatásosság és mellékhatások közötti egyensúlyhoz kell igazodnia. A protézist fogorvosnak kell méretre igazítani. A használat kezdetekor a betegnek fokozatosan kell növelnie



1. ábra. A Somnoguard AP típusú mandibulakiemelő készülék

https://www.britishsnoring.co.uk/stock_photos/tomed-somnoguard-ap-v2-moulded.jpg (letöltve: 2019. 01. 25)

a kiemelés mértékét, amíg a legnagyobb javulást éri el az alvás folyamatosságában, horkolásban és obstruktív események számában. Ezt követően egy újabb polyszomnográfiai eljárás keretében kell meggyőződni a terápiás hatékonyságról. A MAD-ok használata azok számára lehet előnyös, akik vékonyak, retrognathiában szenvednek, jó fogazatúak, illetve azoknak, akik nem tudják tolerálni a CPAP-készüléket (14). Súlyos fokú alvási apnoében a készülék elégtelen hatékonyságú.

Leggyakoribb sebészi megoldások

Az OSAS sebészi kezelésének célja a légúti összeesés megszüntetése és a légúti ellenállás csökkentése a felső légutak normálfunkciójának károsítása nélkül. A sebészeti terápia indikációi: közepesen súlyos-súlyos OSAS, súlyos nappali aluszékonyság (még, ha az AHI < 20/h), komorbiditások (aritmia, hipertenzió), légúti rendellenességek, konzervatív terápia hatástalansága.

Az *uvulopalatopharyngo-plasztika* (uvulopalatopharyngoplasty, UPPP) a leggyakrabban végzett sebészi eljárás az OSAS kezelésére. Az UPPP során eltávolítják a felesleges lágyszájpadi és garatbeli szöveteket, beleértve az uvulát is, hogy tágítsák az orrgarat bemenetét. Ha még megvannak, akkor a torokmandulákat is eltávolítják. Bár az UPPP szignifikánsan javít az oropharyngealis obstrukción, a hypopharyngealis obstrukciót minimálisan befolyásolja, ezért a siker aránya átlagosan körülbelül 40%.

Genioglossuskiemelés (genioglossus advancement, GA) folyamán a musculus genioglossus tapadását előrebb helyezik, ezáltal a nyelv izomzata megfeszül, ami gátolja annak hátraesését alvás közben (2. ábra). Az eljárás alatt egy négy-szögletes osteotómiát ejtenek a mandibula symphysisén, majd a téglalapot a mandibula átmérőjének megfelelően kiemelik és elfordítják, hogy

ne csúszhasson vissza. A GA-t rendszerint más sebészi eljárásokkal, például az UPPP vagy hyoid advancement (HA) eljárással együtt végzik el, hogy maximalizálják a siker esélyét (16).

Maxillomandibularis kiemelés (maxillomandibular advancement, MMA) során mobilizálják a maxilla és a mandibula egy részét, majd előrebb helyezik és titániumlemezekkel fixálják, ezáltal nő a légutak kalibere. Az MMA a leghatásosabb sebészi kezelés az alvási apnoéra, a siker (AHI < 15/h és legalább 50%-os csökkenés) aránya általában 75% és 100% között van, míg a hosszú távú siker 90% körüli (3. ábra).

További, a beteg fül-orr-gégészeti státuszának megfelelően szóba kerülő sebészeti megoldások például: septorhino-plasztika, orrkagylóműtét, endoszkópos orr- és melléküreg-sebészet; adenotomia, tonsillectomia, uvulopalatopharyngoplastika, lézerrasszisztált uvulopalatopharyngoplastika, nyelvgyöki tonsillectomia. A szükséges beavatkozás kiválasztásához megelőző alvászvizsgálatot követően végzett alvásendoszkópia nyújt segítséget. Egyes beavatkozások a beteg CPAP-kezeléshez fűződő compliance-ét növelik.

Átmeneti *tracheostomia* végezhető OSAS-sebészet előtt (UPPP, bariátriai sebészet) a légutak védelme érdekében és főleg morbid obes betegeken (17). Végleges tracheostomiát jelenleg csak kivételesen, súlyos OSAS esetén vagy olyanoknál használnak, akik nem tudták tolerálni a CPAP-ot és egyéb sebészeti megoldás sem bizonyult hasznosnak.

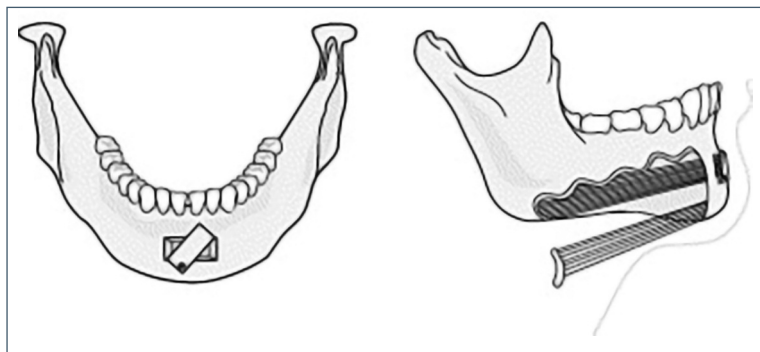
Bariátriai sebészet

A testtömegcsökkentő sebészi eljárások javíthatnak az OSAS súlyosságán. Tíz, gyomorbypasson átesett OSAS-betegnek 12 hónap múlva az átlagos AHI-értéke 51,0/h-ról 9,3/h-ra csökkent, míg az átlagos BMI-jük 39,9 kg/m²-ről 26,9 kg/m²-re csökkent. Az OSAS teljes megszűnése (AHI < 5/h) a betegek felénél jelentkezett (18).

Bár a sebészeti eljárások csökkentik az OSAS súlyosságát, a betegek többségénél fennmarad az OSAS.

EPAP

A kilégzési pozitív légúti nyomás (EPAP) elvén egy olyan készüléket értünk, amely az orr nyílásaira helyezhető és mikroszelepeken keresztül a belégzés akadálytalanul folyik, míg kilégzésnél nő az ellenállás, ami pozitív légúti nyomást generál és nyitva tartja a légutakat. A Provent-készülékben a szelep kilégzési ellenállása



2. ábra. A genioglossuskiemelő eljárás vázlata (15)

80 H₂O cm/l/s 100 ml/s áramlásnál, de elhanyagolható a belégzési ellenállása. A készülék öntapadó és az orrlyukak peremeire ragasztható, ami biztosítja a tömítést az orrnyílás és a szelep között (19).

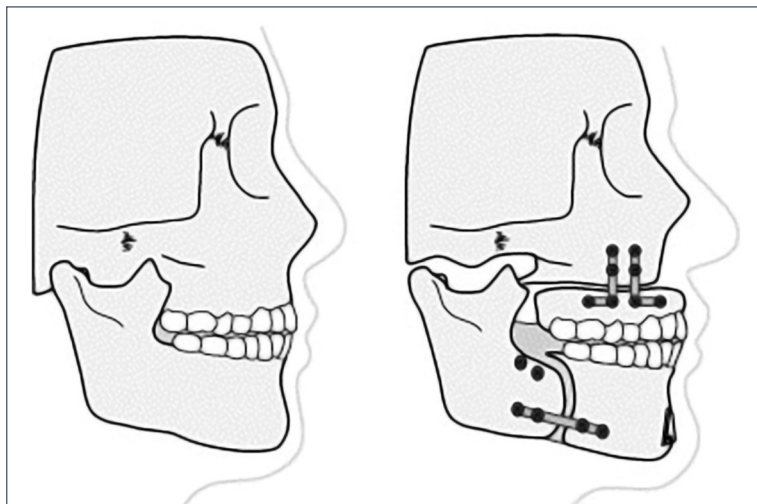
Nervus hypoglossus stimuláció

A genioglossus izomnak, a legnagyobb felső légúti dilatátor izomnak az elektromos stimulációja a nyelv protrúzióját és a garat elülső falának megfeszülését okozza, ezáltal lehetséges terápiás célpont az OSAS kezelésében. A genioglossus izom összehúzódását mozgató idegének, a nervus hypoglossusnak elektromos ingerlésével is el lehet érni. A nervus hypoglossus azon ágai, amelyek a genioglossust beidegzik, főként motoros idegeket tartalmaznak, így kevés érző visszajelzéssel ingerelhető a genioglossus izom (20). A ma elérhető készülékeket beültetik, amelyek többnyire három részből állnak: egy stimuláló elektródból, amely mandzsettászerűen körbeveszi a nervus hypoglossus egy distalis ágát, egy nyomásérzékelőből, amelyet a negyedik vagy ötödik intercostalis térbe helyeznek, hogy a légzőmozgásokat érzékelje és egy pulzusgenerátorból, amelyet a jobb medioclavicularis vonalban egy subcutan zsebbe ültetnek, a beültetett pacemaker gyakori helyével ellentétesen. A készülék így érzékeli a légzőmozgásokat és azzal összehangoltan stimulálja a nervus hypoglossust (4. ábra).

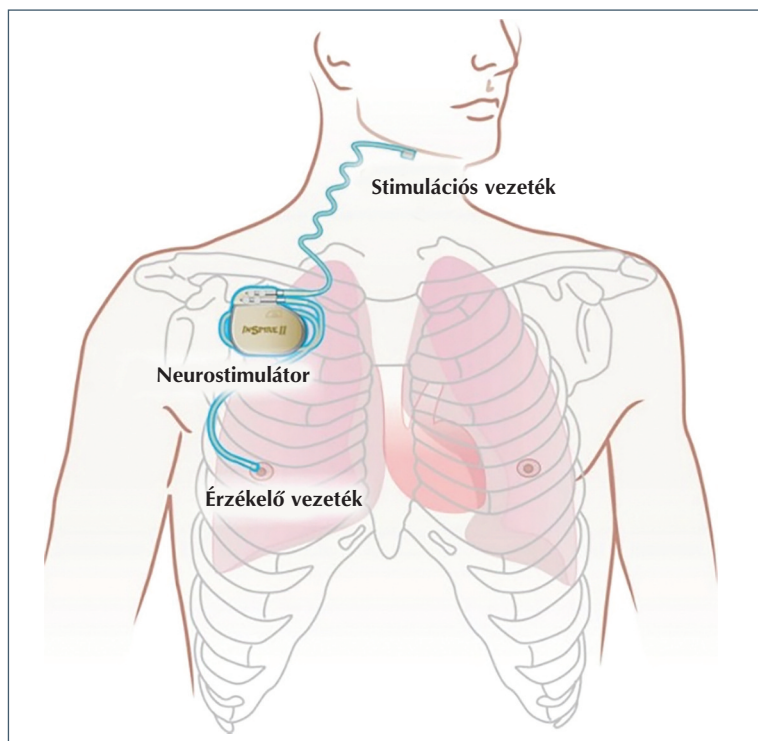
A terápia hatásossága: a STAR (Stimulation Therapy for Apnea Reduction) klinikai vizsgálat keretében 126 közepesen súlyos-súlyos OSAS-beteget vizsgálnak, akik nem fogadták el a CPAP-terápiát vagy nem tudták tolerálni, és felső légúti stimulációs terápiában részesülnek. A terápia jó eredményeket produkál, másfél évvel a beültetés után az AHI mediánja 67,4%-kal csökkent 29,3/h-ról 9,7/h-ra, az ODI (oxigén-szaturációs index) mediánja 67,5%-kal csökkent 25,4/h-ról 8,6/h-ra és az életminőség és az ESS-sel mért nappali aluszékonyság is szignifikáns javulást mutatott. Két betegben lépett fel a készülékkel kapcsolatos mellékhatás, amely miatt a készülék repozíciójára és fixálására került sor. Másfél évvel a terápia megkezdése után egyik beteg sem számolt be nyelvsibbadásról (21).

Pozitív légúti nyomásterápia

A pozitív légúti nyomás (positive airway pressure, PAP) az elsőnek választandó terápiás opció, ez az etalonja a közepesen súlyos-súlyos OSAS



3. ábra. A genioglossuskiemelő eljárás vázlata (15)



4. ábra. A felső légúti stimulációs terápia sémás ábrázolása

kezelésének, vagy tüneteket produkáló enyhe OSAS-nak (22). A PAP pozitív nyomás generálásával egy légsínt képez, amely megakadályozza a felső légutak összeesését, növeli a légutak kaliberét és növeli a tüdőterefogatot. Maga a készülék egy (ventilátor vagy turbina hajtotta) légpumpa, amely külső szűrt levegő beszívásával biztosít meghatározott nyomású légáramlást. A légáramlást a nyomásszelep átmérőjének vagy a ventilátor/turbina sebességének változtatásával szabályozhatjuk.

A PAP módzatai

A folyamatos pozitív légúti nyomást (continuous positive airway pressure, CPAP) biztosító gépeknek több fajtája is van. Az elsőnek használatba kerülő és legelterjedtebb a *CPAP, vagyis a folyamatos pozitív légúti nyomást biztosító mód*. Az optimális PAP beállítása, más néven titrálása akkreditált alváslaborban történik egy alvásvizsgálat alatt. A titrálás előtt a betegeknek megfelelő oktatást, maszkpróbát és akklimatizációt biztosítanak. A cél minden obstruktív esemény, mint például az apnoék, hypopnoék, respiratory event related arousals (RERA) és a horkolás kiiktatása. A titrálás alatti cél a respiratory disturbance index (RDI, az összes apnoe, hypopnoe és RERA óránként) <5/h alá csökkentése, 90% feletti oxigénszaturáció és a levegőszívargások megelőzése (23).

A CPAP megszünteti az apnoe/hypopnoét, hatékonyan csökkenti a nappali álmoságot és javítja a betegek életminőségét, kognitív és pszichoszociális funkcióját, valamint a fizikális állapotot. A CPAP-kezelés megelőzheti és javíthatja a hypertóniát. Egy vizsgálat eredményei szerint az OSAS-betegekben a CPAP csökkenti a 24 órás átlagos ambuláns vérnyomást, a kezelés hatására a non-dipper betegek vérnyomása dipper lett (24), a vérnyomáscsökkentő hatás a súlyosabb OSAS esetén, és a CPAP-eszközt rendszeresebben használó betegek esetében kifejezettebb. Az így elért vérnyomáscsökkenés feltehetően hozzájárul a cardiovascularis kockázat

csökkenéséhez. A CPAP mellett csökkentheti a gyulladásos citokinek és adhézis molekulák szintjének abnormális megemelkedését, mérsékli a túlzott szimpatikus aktivitást, elkerülhetővé teszi a vascularis oxidatív stressz megemelkedését, csökkenti a leptinszintet.

Több közlemény utal arra, hogy a CPAP-kezelés nemcsak a betegek, hanem házastársuk alvását és életminőségét is szignifikáns mértékben javítja (25).

A *kétszintű pozitív légúti nyomás (BiPAP)* -terápia azon betegek számára indikált, akiknél CPAP-készülék által elérhető legmagasabb nyomásértékek mellett sem szűntek meg az obstruktív események, vagy a magas nyomásértéket a beteg nem tudja tolerálni. Ezenkívül bizonyos tüdőbetegségek, például a krónikus obstruktív tüdőbetegség vagy a restriktív tüdőbetegségek esetén indikált még (26). Általában nem elsőként választandó terápia. A BiPAP-készülék külön egy belégzési (inspiratory positive airway pressure, IPAP) és kilégzési (expiratory positive airway pressure, EPAP) nyomást tart fenn.

Automatikus titrálású pozitív légúti nyomás

Az autotitrating positive airway pressure (APAP) -gépek olyan betegek számára indikáltak, akik bizonyos testhelyzetekben, például hanyatt fekvő helyzetben, vagy meghatározott

3. táblázat. A CPAP lehetséges mellékhatásai

<i>Interface-szel kapcsolatos</i>	aerofágia
maszkszívargás	pneumoencephalus
bőrhorzsolások/fekélyek (fájdalom)	centrális alvási apnoe
maszkallergia	hosszan tartó oxihemoglobin-deszaturáció
conjunctivitis/fájdalmas szemek	<i>Felszereléssel összefüggő</i>
dermatitis/arcirritáció	zaj
klausztofóbia	szag
<i>Nyomással kapcsolatos (légutak)</i>	kondenzvíz a csőben
rhinitis	nehézkés kezelés
rhinorrhoea	házastárs nem tolerálja/csökken az intimitás
tüsszögés	túlzott rámpafunkció-használat
kiszáradás	felszerelés karbantartás és tisztítás
sinusitis	<i>Felszerelésmeghibásodás</i>
fejfájás	a gép, cső és maszk élettartama
orrvérzés	OSAS újra fellépése
otitis/fülfájdalom	<i>Általános</i>
levegőnyelés/aspiráció	periodikus lábmozgási zavar
bőfögés	szorongás
<i>Nyomással kapcsolatos</i>	insomnia
szájon keresztüli légszívargás (szájszárazság)	fejfájás
vagy maszkszívargás	fáradtság/fáradtságérzés
nyomásintolerancia	mellkasi szorító érzés
fulladásérzés vagy nehéz kilégzés	
tinnitus	

alvászázisokban (REM) nagyobb nyomásértéket igényelnek, akik nem reagáltak CPAP-kezelésre vagy nem tudták tolerálni azt. Az APAP-gépek számos paramétert mérnek (horkolás, légáramlás, apnoe, hypopnoe) és ezeknek megfelelően változtatják a nyomást. A legtöbb készülék alacsony nyomásról (általában 3–4 H₂O cm) indul és a légutak nyitva tartása érdekében (például apnoe, hypopnoe alatt) növeli a nyomást, míg ha nem érzékel obstruktív folyamatokat, akkor fokozatosan csökkenti. Bizonyos APAP-készülékek használhatók nyomástitrálásra a PAP-terápia kezdetén (27). A PAP az elsőnek választandó terápiás opció az OSAS kezelésében súlyos esetben. A PAP-terápia javítja a légzésszavarokat, a nappali aluszékonyságot, a kognitív diszfunkción, a hangulaton, az életminőségen, a cardiovascularis komplikációkon, mint például a hipertónia, és csökkenti az autóbalesetek számát (28).

Egy több mint 1000 beteget vizsgáló metaanalízisben a CPAP-pal kezelt betegeknél kicsi, de szignifikáns vérnyomáscsökkenést írtak le. A rendelkezésre mért szisztolés érték 3,2 Hgmm-rel, a diasztolés 2,8 Hgmm-rel, az éjszakai mért szisztolés érték 4,9 Hgmm-rel, az átlagos 24 órás vérnyomásérték 3,5 Hgmm-rel, és az átlagos éjszakai vérnyomás 2,5 Hgmm-rel csökkent (29). A CPAP-kezelés szignifikánsan csökkenti a vérnyomást azon OSAS-betegekben, akik rezisztens hipertóniában szenvednek (30). A 2-es típusú diabetesben is szenvedő OSAS-betegeknél a CPAP-kezelés javította a vércukorszintet és az inzulinrezisztenciát. A 24 órás átlagos vércukorszint, az éjszakai átlagos vércukorszint és a HbA_{1c}-érték is szignifikáns csökkenést mutatott (31). Megfelelő compliance-nek, terápiahűségnek tekintjük az éjszakai minimum 70%-a alatt 4 vagy több óráig tartó használatot. A CPAP bizonyított hatásossága ellenére a terápiahűség gyakran alacsonyabb, mint 50%, felnőtteknél és gyerekeknél egyaránt.

A pozitív légúti nyomás mellékhatásaként előfordulhat orr- és szájszárazság, tüszőgég, orrdugulás, fulladásérzés, klausztrofóbia, aerofágia, maszkdiszkomfort, légszivárgás, horzsolások a maszktól, dermatitis, conjunctivitis (3. táblázat).

Mit tehet az alapellátásban dolgozó orvos?

Az OSAS-betegek szűrésében és gondozásában fontos szerepe van a családorvosnak. A törvényi módosítások miatt a háziorvosoknak és a foglalkozás-egészségügyi orvosoknak kötelességük a jogosítvány kiállításakor és meghosszabbításakor mérlegelniük az OSAS jelenlétét a betegnél. Javasolt módszer az OSAS szűrése kérdőíves módszerrel a meghatározott szabályoknak megfelelően. Emellett a CPAP-kezelésben részesülő betegek időszakos (általában évenkénti) kontrollra történő beutalását a családorvos koordinálja, és emlékezteti is erre a beteget. A köztes időszakban törekedni kell arra, hogy a betegnél érvényesüljenek az alváshigiénés szempontok, megtörténjen a szükséges életmód-változtatás is. Az OSAS-hoz kapcsolódó társbetegségek (hypertónia, diabetes stb.) kivizsgálása, gondozása is a családorvos feladata. A betegeknél meg kell szüntetni az OSAS-t rontó gyógyszerek alkalmazását (különösen figyelmet kell fordítani a szedatohipnotikumokra), csökkenteni kell az elhízott beteg testsúlyát, mérsékelni az alkoholfogyasztást, és ismételt hangsúlyozni a dohányzás elhagyásának fontosságát (15, 32).

A compliance a CPAP-terápia hatékonyságában alapvetően fontos. A családorvosnak ezt is hangsúlyozni kell, és folyamatosan rá kell kérdeznie a készülék rendszeres használatára, illetve a használatot akadályozó esetleges problémákra.

Irodalom

1. Torzsa P, Novák M, Mucsi I, Ádám Á, Kalabay L. A családorvos szerepe az obstruktív alvási apnoe kiszűrésében, felismerésében. *Orvosi Hetilap* 2008;48:2283-90. <https://doi.org/10.1556/oh.2008.28424>
2. Hiestand DM, Britz P, Goldman M, Phillips B. Prevalence of Symptoms and Risk of Sleep Apnea in the US Population. *Chest [Internet]* 2006 Sep [cited 2017 Jun 26];130(3):780-6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16963675> <https://doi.org/10.1378/chest.130.3.780>
3. Torzsa P, Novák M, Mucsi I, Ádám Á, Kalabay L. The role of family physicians in the recognition and screening of obstructive sleep apnea. *Orv Hetil [Internet]* 2008 Nov 22 [cited 2017 Jun 20];149(48):2283-90. Available from: <http://www.akademiai.com/doi/abs/10.1556/OH.2008.28424> <https://doi.org/10.1556/oh.2008.28424>
4. Szakács Z, Köves P. Screening for the obstructive sleep apnea syndrome among guards in alternating work shifts. *AARMS* 2005;4(1):201-9.
5. Szakács Z, Köves P. Alvás-ébredlét zavarok és sajátos vonatkozásai a katonai szolgálat körülményei között. *Honvéddorvos* 2005;LVII(1-2):30-40.
6. Szakács Z, Ádám Á, Annus JK, et al. A Magyar Alvásdiagnosztikai és Terápiás Társaság módszertani ajánlása a közúti járművezetők egészségi alkalmasságának vizsgálatához az obstruktív alvási apnoe szindróma vonatkozásában. *Orvosi Hetilap* 2016;23:892-900. <https://doi.org/10.1556/650.2016.30451>
7. Bernáth I, McNamara N, Sztárnák Z, et al. Hyperviscosity as a possible cause of positive acoustic evoked potential findings in patients with sleep apnea: A dual electrophysiological and hemorheological study. *Sleep Medicine* 2009;10:361-7. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2008.03.012>

8. Szakács Z. A nokturnális cerebro- és kardiovaszkuláris katasztrófák lehetséges okai. In: Az obstruktív alvási apnoe a családorvosi gyakorlatban (szerkesztő: Szakács Z, Torzsa P). SpringMed Kiadó 2017. p. 31-2.
9. Peppard PE, Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J. Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. *JAMA [Internet]* 2000 Dec 20 [cited 2017 Jun 8];284(23):3015–21. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11122588>
<https://doi.org/10.1001/jama.284.23.3015>
10. Dixon JB, Schachter LM, O'Brien PE, Jones K, Grima M, Lambert G, et al. Surgical vs conventional therapy for weight loss treatment of obstructive sleep apnea. *JAMA [Internet]* 2012 Sep 19 [cited 2017 Aug 15];308(11):1142. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22990273>
<https://doi.org/10.1001/2012.jama.11580>
11. Kuna ST, Reboussin DM, Borradaile KE, Sanders MH, Millman RP, Zammit G, et al. Long-Term Effect Of Weight Loss On Obstructive Sleep Apnea Severity In Obese Patients With Type 2 Diabetes. *Sleep [Internet]* 2013 May 1 [cited 2017 Aug 16];36(5):641–649A. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23633746>
<https://doi.org/10.5665/sleep.2618>
12. Anandam A, Akinnusi M, Kufel T, Porhomayon J, El-Solh AA. Effects of dietary weight loss on obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *Sleep Breath [Internet]* 2013 Mar 29 [cited 2017 Aug 16];17(1):227–34. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22374151>
<https://doi.org/10.1007/s11325-012-0677-3>
13. van Maanen JP, Meester KAW, Dun LN, Koutsourelakis I, Witte BI, Laman DM, et al. The sleep position trainer: a new treatment for positional obstructive sleep apnoea. *Sleep Breath [Internet]* 2013 May 25 [cited 2017 Aug 15];17(2):771–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22927107>
<https://doi.org/10.1007/s11325-012-0764-5>
14. Sharples LD, Clutterbuck-James AL, Glover MJ, Bennett MS, Chadwick R, Pittman MA, et al. Meta-analysis of randomised controlled trials of oral mandibular advancement devices and continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea-hypopnoea. *Sleep Med Rev [Internet]* 2016 Jun [cited 2017 Sep 8];27:108–24. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26163056>
<https://doi.org/10.1016/j.smrv.2015.05.003>
15. Szakács Z. Sleep-related breathing disorders. [Alvásfüggő légzészavarok.] *Orvostovábbképző Szemle* 2017;24:25–33.
16. Li KK. Surgical therapy for adult obstructive sleep apnea. *Sleep Med Rev* 2005;9(3).
17. Holty J-EC, Guilleminault C. Surgical options for the treatment of obstructive sleep apnea. *Med Clin North Am [Internet]* 2010 May [cited 2017 Aug 8];94(3):479–515. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20451028>
<https://doi.org/10.1016/j.mcna.2010.02.001>
18. Bae E-K, Lee YJ, Yun C-H, Heo Y. Effects of surgical weight loss for treating obstructive sleep apnea. *Sleep Breath [Internet]* 2014 Dec 16 [cited 2017 Aug 15];18(4):901–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25028173>
<https://doi.org/10.1007/s11325-014-0956-2>
19. Rauscher H, Formanek D, Popp W, Zwick H. Self-reported vs measured compliance with nasal CPAP for obstructive sleep apnea. *Chest [Internet]* 1993 Jun [cited 2017 Sep 18];103(6):1675–80. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8404084>
<https://doi.org/10.1378/chest.103.6.1675>
20. Eastwood PR, Barnes M, Walsh JH, Maddison KJ, Hee G, Schwartz AR, et al. Treating obstructive sleep apnea with hypoglossal nerve stimulation. *Sleep [Internet]* 2011 Nov 1 [cited 2017 Aug 11];34(11):1479–86. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22043118>
21. Strollo PJ, Gillespie MB, Soose RJ, Maurer JT, de Vries N, Cornelius J, et al. Upper airway stimulation for obstructive sleep apnea: durability of the treatment effect at 18 months. *Sleep [Internet]* 2015 Oct 1 [cited 2017 Aug 14];38(10):1593–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26158895>
<https://doi.org/10.5665/sleep.5054>
22. Kushida CA, Littner MR, Hirshkowitz M, Morgenthaler TI, Alessi CA, Bailey D, et al. Practice parameters for the use of continuous and bilevel positive airway pressure devices to treat adult patients with sleep-related breathing disorders. *Sleep [Internet]* 2006 Mar 1 [cited 2017 Aug 31];29(3):375–80. Available from: <https://academic.oup.com/sleep/article-lookup/doi/10.1093/sleep/29.3.375>
<https://doi.org/10.1093/sleep/29.3.375>
23. Kushida CA, Chediak A, Berry RB, Brown LK, Gozal D, Iber C, et al. Clinical guidelines for the manual titration of positive airway pressure in patients with obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med [Internet]*. 2008 Apr 15 [cited 2017 Sep 4];4(2):157–71. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18468315>
<https://doi.org/10.1016/j.jsmc.2009.04.012>
24. Akashiba T, Minemura H, Yamamoto H, et al. Nasal continuous positive airway pressure changes blood pressure “non-dippers” to “dippers” in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep* 1999;22:849–53.
<https://doi.org/10.1093/sleep/22.7.849>
25. Doherty LS, Kiely JL, Lawless G, et al. Impact of nasal continuous positive airway pressure therapy on the quality of life of bed partners of patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 2003;124:2209–14.
<https://doi.org/10.1378/chest.124.6.2209>
26. Gay P, Weaver T, Loubé D, Iber C. Evaluation of positive airway pressure treatment for sleep related breathing disorders in adults. *Sleep [Internet]*. 2006 Mar 1 [cited 2017 Sep 4];29(3):381–401. Available from: <https://academic.oup.com/sleep/article-lookup/doi/10.1093/sleep/29.3.381>
<https://doi.org/10.1093/sleep/29.3.381>
27. Littner M, Hirshkowitz M, Davila D, Anderson WM, Kushida CA, Woodson BT, et al. Practice parameters for the use of auto-titrating continuous positive airway pressure devices for titrating pressures and treating adult patients with obstructive sleep apnea syndrome. An American Academy of Sleep Medicine report. *Sleep [Internet]* 2002 Mar 15 [cited 2017 Sep 5];25(2):143–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11902424>
<https://doi.org/10.1093/sleep/25.2.143>
28. Weiss P, Kryger M. Positive airway pressure therapy for obstructive sleep apnea. *Otolaryngol Clin North Am [Internet]* 2016 Dec [cited 2017 Jun 9];49(6):1331–41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27720457>
<https://doi.org/10.1016/j.otc.2016.07.004>
29. Schein ASO, Kerkhoff AC, Coronel CC, Plentz RDM, Sbruzzi G. Continuous positive airway pressure reduces blood pressure in patients with obstructive sleep apnea; a systematic review and meta-analysis with 1000 patients. *J Hypertens [Internet]* 2014 Sep [cited 2017 Sep 6];32(9):1762–73. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24979300>
<https://doi.org/10.1097/hjh.0000000000000250>
30. Marcus JA, Pothineni A, Marcus CZ, Bisognano JD. The role of obesity and obstructive sleep apnea in the pathogenesis and treatment of resistant hypertension. *Curr Hypertens Rep [Internet]* 2014 Jan 18 [cited 2017 Aug 2];16(1):411. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11906-013-0411-y>
<https://doi.org/10.1007/s11906-013-0411-y>
31. Guo L-X, Zhao X, Pan Q, Sun X, Li H, Wang X-X, et al. Effect of Continuous Positive Airway Pressure Therapy On Glycemic Excursions And Insulin Sensitivity In Patients With Obstructive Sleep Apnea-Hypopnea Syndrome And Type 2 Diabetes. *Chin Med J (Engl) [Internet]* 2015 Sep 5 [cited 2017 Sep 6];128(17):2301. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26315076>
<https://doi.org/10.4103/0366-6999.163382>
32. Torzsa P, Kalabay L, Ádám Á, et al. Az obstruktív alvási apnoe klinikai jelentősége, a családorvos szerepe a betegek kezelésében, valamint gondozásában. *Orvosi Hetilap* 2010;42:1725–33.
<https://doi.org/10.1556/650.2016.30451>

Rifaximin- α – több mint antibiotikum

TALLER ANDRÁS

RIFAXIMIN- α : MORE THAN ANTIBIOTIC

Az antibiotikus kezelés megváltoztathatja a bélflórát. A következmény, azonnali egyértelmű klinikummal vagy a nélkül, a dysbacteriosis. A széles spektrumú, fel nem szívódó antibiotikum, a rifaximin jótékony hatása számos gasztroenterológiai és hepatológiai kórképben régóta ismert. Az újabb adatok azt igazolják, hogy a rifaximinnek nemcsak antibiotikus, hanem antiinflammatorikus, és egészen speciális, egyedi eubiotikus hatása is van. Úgy állítja helyre a bélflórát és serkenti a jótékony baktériumok növekedését, hogy az egyénre jellemző diverzitást nem változtatja meg.

Antibiotic therapy might alter gut microbiome. The consequence of that is dysbiosis with or without immediate overt clinical manifestation. The beneficial effect of rifaximin, a non-absorbable broad spectrum antibiotic, in gastrointestinal and hepatic disorders is known for a long time. According to recent data rifaximin has not only antibiotic but also anti-inflammatory and, within antibiotics, a unique special eubiotic effect as well. It modulates the gut microbiome, restores eubiosis through increasing beneficial species' count while not disturbing diversity.

rifaximin, antibiotikum, bélflóra, dysbacteriosis, eubiosis

rifaximin, antibiotics, gut microbiota, dysbacteriosis, eubiosis

Dr. TALLER András (levelezési cím/correspondence): Uzsoki Utcai Kórház, a Semmelweis Egyetem Orvostudományi Karának Oktató Kórháza, II. Sz. Belgyógyászati Osztály/Uzsoki Hospital, Semmelweis University, 2nd Department of Internal Medicine; H-1145 Budapest, Uzsoki utca 29–41. E-mail: taller@uzsoki.hu

Érkezett: 2019. április 5.

Elfogadva: 2019. május 14.

<https://doi.org/10.33616/lam.29.022>

RÖVIDÍTÉSEK

AAC: antibiotikum-asszociált colitis
 CDI: *Clostridium difficile*-infekció
 DAMPs: damage-associated molecular patterns (sérülés/veszély asszociált molekuláris mintázat)
 DD: diverticularis betegség
 ERCP: endoszkópos retrográd cholangio-pancreatográfia
 ETEC: enterotoxikus *E. coli*
 FDA: Amerikai Élelmiszer- és Gyógyszerengedélyeztetési Hivatal
 FMT: széklettranszplantáció
 GGT: γ -glutamil-transzferáz
 GOT: glutamát-oxálacetát-transzamináz
 GPT: glutamát-piruvát-transzamináz
 HE: hepaticus encephalopathiával járó májcirrhosis
 IBD: gyulladós bélbetegség
 IBS: irritábilis bél szindróma

MAMPs: microbe-associated molecular patterns (mikrobákhoz asszociált molekuláris mintázat)
 MHE: minimál hepaticus encephalopathia
 MIC90: minimal inhibitory concentration (legkisebb antibiotikum-koncentráció, amely az adott speciesbe tartozó izolátumok 90%-át gátolja)
 NAFL: nem alkoholos zsírmáj
 NASH: nem alkoholos steatohepatitis
 PAMPs: pathogen-associated molecular patterns (patogénhez asszociált molekuláris mintázat)
 PI-IBS: posztinfekciós irritábilis bél szindróma
 PRRs: pathogen recognizing receptors (patogénmintázat-felismerő receptor)
 SCFA: rövid szénláncú zsírsavak
 SIBO: kontaminált vékonybél-szindróma
 SUDD: szimptomás diverticularis betegség
 TD: utazók hasmenése
 T2DM: 2-es típusú cukorbetegség
 TLR: toll-like receptor (toll-szerű receptor)
 TNF- α : tumornekrozis-faktor- α

A bélflóra betegségek kialakulásában betöltött szerepének feltárása a kutatások középpontjában áll. Típusos vagy kevésbé jellegzetes eltérések mutathatók ki gyulladás-

os bélbetegségekben (IBD), irritábilis bél szindrómában (IBS), diverticularis betegségben (DD), vékonybél-kontaminációs szindrómában (small intestinal bacterial overgrowth, SIBO),

1. táblázat. A bélflóra jelentősége

A bélflóra összetétel/ diverzitás befolyásolása	A bélflóra szerepe	A dysbiosis következménye
Higiéniai viszonyok	Protektív hatás	<i>Clostridium difficile</i> -colitis
Diéta	Antimikrobiális faktorok termelése	SIBO
Élelmiszer-adalékok	Epithelsejtek differenciálódásának és proliferációjának kontrollja	IBD
Prebiotikumok	Az immunrendszer fejlődésének segítése	IBS-D
Probiotikumok	IgA-termelés	NAFL
Xenobiotikumok	Strukturális funkciók	Obesitas
Stressz	Barrier	T2DM
Fizikai aktivitás	Tight junction zárva tartása	Neuropszichiátriai kórképek
Életkor	Metabolikus funkció	(Auto)immun kórképek
Antibiotikumok	Vitaminszintézis (B, K)	Ételintolerancia
PPI, prokinetikumok stb.	Rostok fermentációja	
Bakterioterápia (FMT)	Energiaellátás (SCFA, acetát)	
Rifaximin	Epesav-metabolizmus	
	Xenobiotikum-metabolizmus	
	Karcinogének lebontása	

SIBO: small intestinal bacterial overgrowth, kontaminált vékonybél-szindróma, IBD: inflammatory bowel disease, gyulladásos bél-betegség, IBS: irritábilis bél szindróma, NAFL: non-alcoholic fatty liver, nem alkoholos zsírmáj, T2DM: 2-es típusú cukorbetegség, FMT: fecal microbiota transplantation, széklettranszplantáció, SCFA: small chain fatty acids, rövid szénláncú zsírsavak

hepaticus encephalopathiával járó májcirrhosisban (HE), nem alkoholos zsírmáj (NAFLD és NASH) esetén, antibiotikum-asszociált colitisben (AAC), utazók hasmenésében (travelers diarrhea, TD). Metagenomikai vizsgálatok során felvetették, hogy a megváltozott összetételű bélflórának az obesitas, a 2-es típusú cukorbetegség (T2DM), a lisztérzékenység, az ételintolerancia, egyes neuropszichiátriai és cardiovascularis kórképek, illetve (auto)immun betegségek, de akár némely daganatos betegség kialakulásában is szerepe lehet.

A gastrointestinalis mikrobióta

A tápcsatorna egészségét vagy betegségét a bélflóra, a mucosa, a diéta és a patogének interakciója jelentősen befolyásolja. A bélflóra jellegzetessége, fontos tulajdonsága a nagyfokú diverzitás. Ez a diverzitás, az eubiosis komplex mikrobiális ökoszisztémát, multigenomikus szimbiózist jelent, amely a külvilággal és a gazdaszervezettel is kommunikálva biztosítja az egyensúlyi állapotot, tartja fenn az egészséget. A bélflóra – bár az életkorral és számos belső és külső tényező hatására átmenetileg vagy tartósan változik – egyedi, az ujjlenyomathoz hasonlóan jellemző az egyénre (1). A bélflórában a jótékony, kommenzális mikrobák mellett jelen vannak a patogének is (2).

A mikrobióta endokrin szerv módjára funkcionál, enzimeket és bioaktív anyagokat termel, amelyek hatással vannak a gazdaszervezetre is. A specifikus, mikrobák termelte molekulákat – a microbe-associated molecular patterns-t (MAMPs), amelyek lehetnek kórosak is (pathogen-associated molecular patterns, PAMPs) – az intestinalis mucosában is jelen lévő dendritikus, antigénprezentáló sejtek ismerik fel (3). Ugyanezen sejtek pathogen recognizing receptorai (PRRs) ismerik fel a saját (host) sejtek károsodásából származó úgynevezett damage-associated molecular patterns-eket (DAMPs) is. Az immunválasz jellegét a dendritikus sejtek (amelyek jelen vannak a májban és szinte minden más szervben is) határozzák meg. A pozitív stimulus antiinflammatorikus hatású és immuntoleranciához vezet, a negatív (PAMPs, DAMPs) viszont inflammatorikus immunválaszt indít el. A kommenzális flóra túlsúlyának köszönhető az intakt nyálkahártya-barrier, az ép immunrendszer, az egészség. A mutualista kapcsolat, az egyensúly megbomlása dysbiosispanaszhoz, betegséghez vezet. A patogének túlsúlyba kerülésével a mucosa permeábilissá válik, kialakul a „leaky gut”, megindul a mikrobák transzlokációja. A vena portae-ba került endotoxinok a májban a természetes és az adaptív immunválasz aktiválásával sejthalálhoz és fibrogenézishez vezető folyamatot indíthatnak el (4–7).

2. táblázat. A rifaximinkezelés, -dozírozás és -időtartam a felsorolt betegségek esetén folytatott vizsgálatokban. (Az indikációs kör, a feltüntetett dózis és kezelési időtartam nem mindig egyezik a gyógyszer magyar alkalmazási előírásával!)

Kórképek (amelyben a vizsgálatok folytak)	Az alkalmazott adagolás	Időtartam
Diverticulitis Hinchey 0 és Ia*	2 × 400 mg	6-7 nap
Akut diverticulitis szekunder prevenció	2 × 400 mg	6-7 nap
SUDD	2 × 400 mg	6-7 nap (havonta ismételhető)
Akut fertőzőes gastroenteritis nem gyulladásos formái	2 × 400 mg	3 nap
TD-kezelés	3 × 200 mg vagy 2 × 400 mg	3 nap
TD-prevenció	2-3 × 200 mg	Az elutazás napján kezdve
IBS-D	3 × 400-500 mg	2 héten át (a kezelés szükség esetén ismételhető)
SIBO	2-3 × 400 mg	1-2 hét
Manifeszt HE	3 × 400 mg	Klinikai válaszig
HE-prevenció	3 × 400 mg	10 nap és havonta ismételhető
Crohn-betegség	2 × 400-500 mg	12 hét (remisszió indukcióra)
Colitis ulcerosa	2 × 400 mg	Kiegészítő kezelésként szteroid refrakter esetekben
Pouchitis	> 200 mg naponta	Remisszió fenntartására
Rekurráló CDI	2 × 400 mg	2 héten át
Preoperatív profilaxis	2 × 400 mg	3 nap

SUDD: symptomatic uncomplicated diverticular disease, szimptómás diverticularis betegség, TD: traveller's diare, utazók hasmenése, IBS: irritábilis bél szindróma, SIBO: small intestinal bacterial overgrowth, kontaminált vékonybél szindróma, HE: hepatic encephalopathy, CDI: *Clostridium difficile*-infekció

*ha nincs rizikófaktor és CRP < 50

Az eubiosis, az egyénre jellemző egészséges bélflóra, az enterotípus megőrzése elengedhetetlennek látszik. A bélflóra és a gazdaszervezet kapcsolatát az 1. táblázat foglalja össze.

Az antibiotikumok és a bélflóra

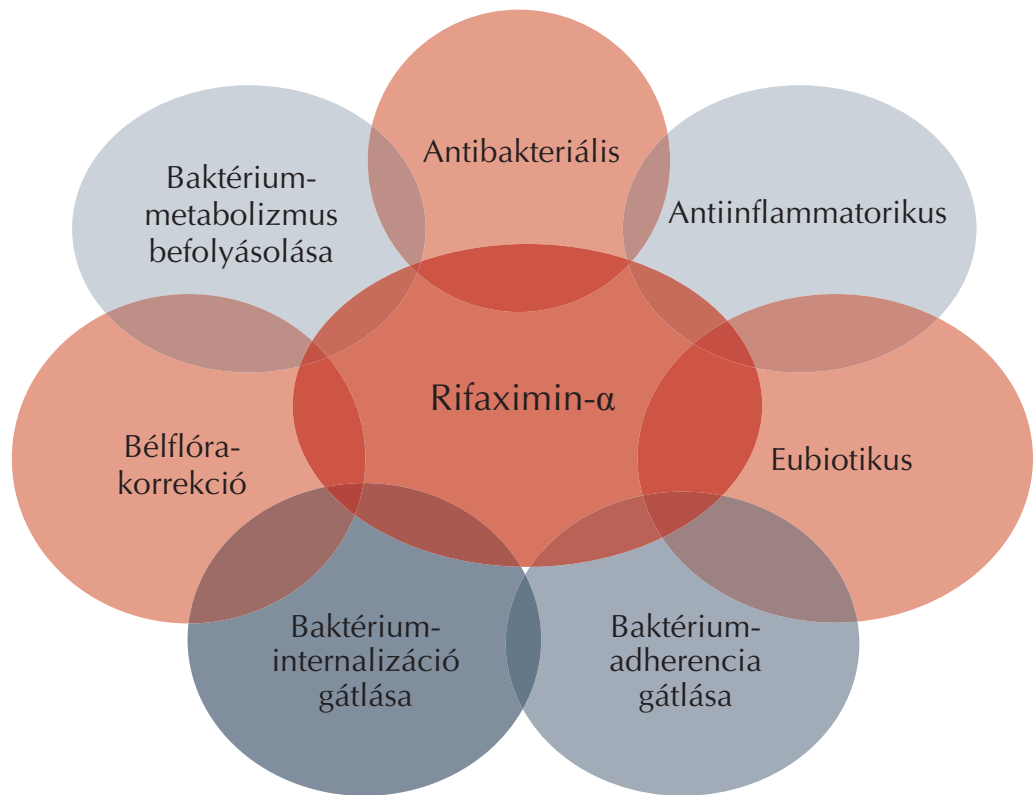
Antibiotikus kezelésre a gasztroenterológiában is gyakorta van szükség. A klasszikus infektológiai megbetegedések (infektív hasmenés, cholangitis, akut diverticulitis), a nem klasszikus infektológiai betegségek (*Helicobacter pylori*-pozitív fekélybetegség, gyulladásos bélbetegségek, májcirrhosis esetén fellépő gyomor-bél rendszeri vérzés) mellett profilaktikus célból (ERCP, endoszkópos retrográd cholangio-pankreatográfia, colorectalis sebészet) is sor kerül antibiotikumok adására. Az antibiotikumoknak egyszerre van életmentő jótékony hatásuk a bélflóra kifejtett negatív hatás miatt, és kialakulhat olyan, akár életet veszélyeztető állapot is, mint a fulmináns *Clostridium difficile*-colitis.

Az antibiotikus kezelés következménye akár a diverzitás drasztikus csökkenése is lehet. A kialakult dysbiosis leggyakrabban hasmenéshez és a

szénhidrát-metabolizmus zavarához vezet. A dysbiosis nemcsak az egészséges állapotban meglevőtől eltérő (mennyiségi és/vagy minőségi) összetételű kommenzális bélflórát jelenti, hanem az azzal járó megváltozott összetételű metabolitokat és molecular patternt is.

A rifaximin és a bélflóra

A rifamycinderivátum rifaximin ($C_{43}H_{51}N_3O_{11}$) 1987-ben Olaszországban került először forgalomba. Az FDA az utazók hasmenésének, az IBS-D-nek és HE-nek a kezelésére törzskönyvezte (8). A készítmény felszintetikus, széles spektrumú antibiotikum, amely a tápcsatorna-infekciókat okozó Gram-pozitív és -negatív, aerob és anaerob baktériumok többségével szemben hatékony. Antibakteriális hatását a baktérium DNS-függő RNS-polimeráz β -alegységéhez irreverzibilisen kötődve fejt ki, gátolva a bakteriális RNS-szintézist. Fel nem szívódó (a tápcsatornából kevesebb mint 0,4% szívódik fel), intraluminálisan ható készítményről lévén szó, szisztémás mellékhatással számolni nem kell. A gyógyszerkoncentráció a székletben nagyon nagy (a



1. ábra. A rifaximin támadáspontjai, hatásai

MIC90-érték 200–300-szorosa), a szérumban és a vizeletben viszont minimális. A nagy gyógyszer-koncentráció a székletben annak is köszönhető, hogy epesavas közegben lényegesen jobban oldódik, mint vizes oldatban (9). Az enteropatógénekkel szembeni aktivitás a vékonybél területén pedig azért érvényesül, mert az epés közegben jobban oldódik. Beszűkült máj-, illetve vesefunkció esetén sem kell a dózist csökkenteni és gyógyszerkölsönhatással sem kell számolni.

Napi 1800–2400 mg sem okoz klinikai tüneteket (10). A klinikai vizsgálatokat többnyire a mindennapi gyakorlatban alkalmazott napi 2–3 × 400 mg-nál nagyobb dózissal folytatták, és olyan körképekben, olyan dozírozással és kezelési időtartammal is vizsgálták a hatását, amelyek eltérnek a ma érvényben lévő hazai alkalmazási előírástól (2. táblázat).

A rifaximin- α a direkt baktericid hatáson túl számos nem antibakteriális aktivitással is rendelkezik (1. ábra). Antiinflammatorikus és immunhatását a Pregnane-X receptor aktiválásának útján fejt ki, ezáltal csökkentve a proinflammatorikus nukleárisfaktor- κ B-transzkripciót. A rifaximinkezelés a mucosális CD103+ T-sejtszám csökkenéséhez vezet (11, 12). Segíti a detoxifikációt és csökkenti a lokális és szisztémás gyulladásos reakciót, mérsékli a baktériumok virulen-

ciáját és patogenitását, valamint a proinflammatorikus citokinek képződését (13–15). Gátolja a géntranszkripciót, a patogének mucosához tapadását, az adherenciát, az internalizációt és a transzlokációt is. Hat a teljes bélflórára, úgy a kommenzális, mint a patogén baktériumokra, de hat a gazdaszervezetre is. Megváltoztatja, alterálja a baktérium-mucosa interakciót és csökkenti a gyulladást. A mikrobiota-összetételt érdemben nem változtatva állítja helyre az eubiosist, a jótékony bélbaktériumok, elsősorban a *Lactobacillus* arányát növelve biztosítja az egészséges diverzitást. A jótékony baktériumok arányának növekedése olyan metabolikus változásokhoz vezet, amelyek segítenek megőrizni az eubiosist.

Állatkísérletben az orális rifaximinkezelésre az ileumban megemelkedett *Lactobacillus*-szám és az új eubiosisnak köszönhetően csökkent a mucosában a neutrophil és a mononuclearis sejtinfiltráció és a bélpermeabilitás, továbbá normalizálódott a visceralis hiperszenzitivitás is (16). A sok szempontból a rifaximinnel talán ekvivalensnek vélt neomycinnek viszont ilyen hatása nem volt.

A rifaximin a patogének szaporodását gátolja (mert azokra hat), míg a jótékony baktériumokét nem. Feltételezhető, hogy a *Lactobacillus* rezisztens a rifaximinre, ezért tud túlsúlyba kerülni. A rifaximin pleiotrop hatására utal, hogy IBD-ben,

IBS-ben, HE-ben és DD-ben ugyanolyan hatást tapasztaltak (17). A *Lactobacillus* csökkenti a proinflammatorikus citokin- és TNF- α -termelést. Ez az eredmény megegyezik az állatkísérletekben találtakkal. *Ponziani* és munkatársai azt találták, hogy ez a kedvező hatás a gyógyszer elhagyása után hetek múlva is megmarad (17).

A bélflórára gyakorolt és kifejezetten előnyös hatása miatt – egyes szerzők szerint – a rifaximin nevezhetjük eubiotikumnak, megkülönböztetve az antibiotikumoktól (14, 17).

Ötféle (α -, β -, γ -, δ -, ϵ -) kristályos és amorf formában állítható elő. Ezek fizikai, kémiai és mechanikai tulajdonságok, vízdoldékonyság és biohasznosulás vonatkozásában azonban jelentősen eltérnek. A felsoroltaknak csak az α -kristályos forma felel meg (18, 19). A generikus készítményt, a vegyes előfordulási formát, a nem megfelelő tisztaság miatt Olaszországban bevonták (20).

A rifaximin eubiotikus hatása gasztroenterológiai kórképekben

A gasztroenterológiai szakirodalomban számos közlés olvasható a rifaximin klinikumban érvényesíthető eubiotikus hatásáról. (Az irodalmi adatok összegzése a 2. táblázatban látható.)

A TD kiváltója az esetek körülbelül felében az ETEC (enterotoxikus *E. coli*). A rifaximin hatosságát randomizált kontrollált tanulmányok igazolták (21). Nagy rizikójú térségbe történő utazás esetén profilaxis javasolt. *Ng* és munkatársai metaanalízise szerint szignifikánsan csökken a TD esélye (22). A készítmény az ETEC és az enteroinvazív *Campylobacter* ellen is hatásosnak bizonyult. A profilaxissal nemcsak a TD, hanem a PI-IBS is kivédhető.

SIBO esetén rifaximinkezeléssel (napi 600–1600 mg, 5–28 napon át) a bélflóra 70,8%-ban állítható helyre, függetlenül a bakteriális túlnövekedéshez vezető alapbetegségtől (23). Magasabb dózist használva jobbak voltak az eredmények. 80%-os siker is elérhető volt, ha a rifaximinkezelést rost vagy probiotikum adásával, vagy mesalazinkézeléssel egészítették ki.

Az IBS sok komponensű patogenezisében – akár infekciót követően, akár a nélkül alakult ki az irritábilis bél szindróma – a dysbiosisnak fontos szerepet tulajdonítanak (24, 25). Ma úgy tartják, hogy az egyes ételeket ezek a betegek a megváltozott bélflóra miatt nem tolerálják. Az esetek 37%-ában IBS és SIBO együttesen áll fenn (26). A TLR (toll like receptor) -expresszió és a székletből kimutatható human β defensine-2 és antilflagellin antitestek arra utalnak, hogy

ezekben a kórképekben a dysbiosis miatti fokozott bélpermeabilitás következtében abnormális antigénterhelés stimulálja a mucosát. A rifaximinkezelés hatásos, és ezt követően a relapsus is lényegesen ritkább, az ismételt kezelések pedig biztonságosak (27).

Szimptómás diverticularis betegség (SUDD, symptomatic uncomplicated diverticular disease) miatt gyakran kerül sor rifaximinkezelésre. A diverticulosis az életkor előrehaladtával egyre gyakoribbá válik; hetvenéves kor felett a lakosság közel kétharmadánál kimutatható. A diverticulumok az esetek körülbelül 20%-ában járnak panasszal. Kimutatták, hogy a diverticulumok környezetében más összetételű, a vastagbél egyéb területein lévőthől eltérő a lokális bélflóra (28). SUDD esetén rostdús étrend mellett egy éven át havonta ismételt ciklikus rifaximinkezelés (hét napig napi 2 $\times$ 400 mg) hatására gyorsabban múlnak a panaszok és kevesebb a szövődmény, mint a nélkül. A kezeltlen csoportban a panaszmentesség 34,9%, míg a kezeltettek körében 64% volt a metaanalízisbe bevont prospektív randomizált vizsgálatokban (29). Szövődmény 3,2%-ban, illetve 1,5%-ban fordult elő. A rifaximin növeli a rostok (főleg a zöldség és a gyümölcs, de kevésbé a gabona) jótékony, preventív hatását (30, 31). Eubiosis felé haladva csökken a gázképződés, gyorsul a tranzitidő és nő a székletvolumen, ami közérzetjavulást jelent. *DiMario* nyolc éven át folytatott ciklikus kezelés során sem észlelt mellékhatást. Szignifikáns csökkenést tapasztalt a panaszokat illetően, és míg a havonta rifaximinnal kezelt csoportban akut diverticulitis a betegek 4,5%-ában alakult ki, a nem kezeltettek körében ez 20,6% volt. Műtétre a kezeltettek 1,2%-a, a nem kezeltettek 1,9%-a szorult. Mortalitás a gyógyszert szedő csoportban nem volt, de a nem kezeltettek körében 0,4% volt (32).

Májcirrhosisos betegek egyharmadánál manifeszt és több mint felénél minimál HE (MHE) mutatható ki. Kialakulásában a megváltozott összetételű bélflórának van jelentős szerepe (33). A HE infekcióra hajlamosít, annak minden, mortalitást is befolyásoló következményével. A rifaximin eubiotikus hatásának köszönhetően csökken az ammóniatermelés és az endotoxinszint, megszűnnek/javulnak a neurológiai tünetek és csökken a mortalitás (34, 35). A rifaximin hatásosabb, mint a laktulóz és jobban tolerált. Manifeszt

Az antibiotikus kezelés következménye a kialakult dysbiosis, ami leggyakrabban hasmenéshez és a szénhidrát-metabolizmus zavarához vezet.

HE esetén a legjobb eredmény rifaximin és laktulóz kombinált kezeléssel érhető el. A kezelést addig kell folytatni, amíg a tünetek el nem múlnak. Van közlés hat hónapon át folytatott kezelésről is. Az MHE kezelése is szükséges. Profilaktikus ciklikus kezelés akár éveken át is folytatható mellékhatások veszélye nélkül (36, 37).

NAFLD és NASH, de akár egyéb idült májbetegségekben is szóba jöhet a rifaximin alkalmazása. A kezelésnek elvileg lehet progressziót lassító, de preventív hatása is. További indoka lehet a kezelésnek, hogy SIBO 20–75%-ban észlelhető, és ez egyértelműen összefügg a zsírosodás mértékével (6, 7, 38). Egy 28 napon át tartó, napi 1200 mg rifaximinkezelést követően szignifikáns májenzim- (GOT-, GPT- és GGT-), endotoxin- és IL-10-szint-csökkenést tapasztaltak (39). Abdel-Razik és munkatársai kettős vak, randomizált, placebokontrollált vizsgálatban hat hónapon át tartó kezelést követően javuló inzulinrezisztenciát, csökkenő endotoxin-, proinflammatorikus citokin-, májenzimszinteket és NAFLD-liver fat score értéket tapasztaltak (40).

Ponziani és munkatársai IBD, IBS, DD és HE diagnózisokkal 60 beteget vizsgáltak. Tíz napon át 3 × 400 mg rifaximinnal kezelték a betegeket. A bélflóra összetételét a kezelés előtti, majd 11., illetve a 41. napon vizsgálták. Az α -diverzitás nem változott, de a *Lactobacillus*-szám emelkedett, és ez a tendencia folytatódott: a 41. napon a 11. napnál észlelnél is magasabb *Lactobacillus*-arányt tapasztaltak (17). A rifaximin pleiotrop hatására utal, hogy mind az öt vizsgált kórképben ugyanolyan hatást tapasztaltak. A *Lactobacillus* csökkenti a proinflammatorikus citokin- és TNF- α -termelést. Ez az eredmény megegyezik az állatkísérletekben találtakkal (16).

Következtetés, összefoglalás

A dysbiosis emésztőrendszeri betegségekhez vezet. A megváltozott bélpermeabilitás és autoimmunválasz, illetve a bél és egyéb szervek (máj, agy, immun-, endokrin rendszer) közti kapcsolat miatt a gasztroenterológiai betegségekből az egész szervezetet, az egész embert érintő betegség lesz. Ez az állapot az eubiosis helyreállításával szüntethető meg.

HE, IBS, SIBO és SUDD a szokott antibiotikumokkal nem kezelhető és a neomycin sem vált be, sőt az állapot inkább tovább romlik, és toxikus mellékhatások is felléphetnek. Ezzel szemben a fel nem szívódó, tápcsatorna-specifikusnak tekinthető rifaximin hatásos, és hosszú távú ciklikus kezelésekre is megfelelő.

A legújabb irodalmi adatok szerint a rifaximin csökkenti a baktériumok virulenciáját és a bakteriális transzlokációt. Mindemellett egyedülálló eubiotikus hatása is van, amely megkülönbözteti minden más antibiotikumtól. Megszünteti a dysbiosist, növeli a *Lactobacillus*- és a bifidobaktériumszintet, hatással van a baktériumok metabolizmusára és a mucosa-baktérium interakcióra is. Az eubiotikus hatás a gyógyszer elhagyása után is megmarad.

A dysbiosis megszüntetése nemcsak a tünetek enyhítése, hanem számos gasztroenterológiai és nem emésztőrendszeri betegség kezelése és megelőzése céljából is fontos.

SZERKESZTŐSÉGI MEGJEGYZÉS

A közleményben a rifaximin néhány olyan indikációja, adagja és alkalmazásának tartama is szerepel, amelyek a szer hazai alkalmazási előírataival nem egyeznek.

Irodalom

- Adams C, Gutierrez B. The microbiome has multiple influences on human health. *J Microbiol Biotechnol* 2018;7:5-12.
- Iebba V, Totino V, Gagliardi A, Santangelo F, Cacciotti F, Francassini M, et al. Eubiosis and dysbiosis: the two sides of the microbiota. *New Microbiol* 2016;39:1-12.
- Chen K, Wang JM, Yuan R, Yi X, Li L, Gong W, et al. Tissue-resident dendritic cells and diseases involving dendritic cell malfunction. *Int Immunopharmacol* 2016;34:1-15. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2016.02.007>
- Campo L, Eiseler S, Apfel T, Pyrsopoulos N. Fatty liver disease and gut microbiota: a comprehensive update. *J Clin Transl Hepatol* 2019;7:56-60. <https://doi.org/10.14218/jctb.2018.00008>
- Woodhouse CA, Patel VC, Singanayagam A, Shawcross DL. Review article: the gut microbiome as a therapeutic target in the pathogenesis and treatment of chronic liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2018;47:192-202. <https://doi.org/10.1111/apt.14397>
- Pár A, Pár G. Újabb adatok a nem alkoholos zsírmáj patogenezéséhez. *Orv Hetil* 2017;158:882-94. <https://doi.org/10.1556/650.2017.30775>
- Egresi A, Lengyel G, Somogyi A, Blázovics A, Hagymási K. Az idült májbetegségek progressziójához vezető folyamatok. *Orv Hetil* 2016;157:290-7. <https://doi.org/10.1556/650.2015.30377>
- Ojetti V, Lauritano EC, Barbaro F, Migneco A, Ainora ME, Fontana L, et al. Rifaximin pharmacology and clinical implications. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2009;5(6):675-82. <https://doi.org/10.1517/17425250902973695>
- Darkoh C, Lichtenberger LM, Ajami N, Dial EJ, Jiang ZD, DuPont HL. Bile acids improve the antimicrobial effect of rifaximin. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54:3618-24. <https://doi.org/10.1128/aac.00161-10>
- Schoenfeld P, Pimentel M, Chang L, Lembo A, Chey WD, Yu J, et al. Safety and tolerability of rifaximin for the treatment of irritable bowel syndrome without constipation: a pooled analysis of randomised, double-blind, placebo-controlled trials. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;39:1161-8. <https://doi.org/10.1111/apt.12735>
- Ciunci R, Iacopini F, Petruzzello L, Cammarota G, Pandolfi F, Costamagna G. Involvement of central immunity in uncomplicated diverticular disease. *Scand J Gastroenterol* 2009;44:108-15. <https://doi.org/10.1080/00365520802321204>

12. Cianci R, Frosali S, Pagliari D, Cesaro P, Petruzzello L, Casciano F, et al. Uncomplicated diverticular disease: innate and adaptive immunity in human gut mucosa before and after rifaximin. *J Immunol Res* 2014;2014:696812. <https://doi.org/10.1155/2014/696812>
13. Sartor RB. Review article: the potential mechanisms of action of rifaximin in the management of inflammatory bowel diseases. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;43(Suppl 1):27-36. <https://doi.org/10.1111/apt.13436>
14. DuPont HL. Review article: the antimicrobial effects of rifaximin on the gut microbiota. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;43(Suppl 1):3-10. <https://doi.org/10.1111/apt.13434>
15. Ponziani FR, Zocco MA, D'Aversa F, Pompili M, Gasbarrini A. Eubiotic properties of rifaximin: Disruption of the traditional concepts in gut microbiota modulation. *World J Gastroenterol* 2017;23:4491-9. <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i25.4491>
16. Xu D, Gao J, Gilliland M, Song I, Kao JY, Owyang C. Rifaximin alters intestinal bacteria and prevents stress-induced gut inflammation and visceral hyperalgesia in rats. *Gastroenterology* 2014;146:484-96. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.10.026>
17. Ponziani FR, Scaldaferrì F, Petito V, Paroni Sterbini F, Pecere S, Lopetuso LR, et al. The role of antibiotics in gut microbiota modulation: the eubiotic effects of rifaximin. *Dig Dis* 2016;34:269-78. <https://doi.org/10.1159/000443361>
18. Viscomi GC, Campana M, Barbanti M, Grepioni F, Polito M, Confortini D, et al. Crystal forms of rifaximin and their effect on pharmaceutical properties. *Cryst Eng Comm* 2008;10:1074-81. <https://doi.org/10.1039/b717887e>
19. Blandizzi C, Viscomi GC, Scarpignato C. Impact of crystal polymorphism on the systemic bioavailability of rifaximin, an antibiotic acting locally in the gastrointestinal tract, in healthy volunteers. *Drug Des Devel Ther* 2014;9:1-11. <https://doi.org/10.2147/dddt.s27572>
20. Blandizzi C, Viscomi GC, Marzo A, Scarpignato C. Is generic rifaximin still a poorly absorbed antibiotic? A comparison of branded and generic formulations in healthy volunteers. *Pharmacol Res* 2014;85:39-44. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2014.05.001>
21. Taylor DN, Bourgeois AL, Ericsson CD, Steffen R, Jiang ZD, Halpern J, et al. A randomized, double-blind, multicenter study of rifaximin compared with placebo and with ciprofloxacin in the treatment of travelers' diarrhea. *Am J Trop Med Hyg* 2006;74:1060-6. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.2006.74.1060>
22. Ng QX, Ho CYX, Shin D, Venkatanarayanan N, Chan HW. A meta-analysis of the use of rifaximin to prevent travellers' diarrhoea. *J Travel Med* 2017;24:1-5. <https://doi.org/10.1093/jtm/tax025>
23. Gatta L, Scarpignato C. Systematic review with meta-analysis: rifaximin is effective and safe for the treatment of small intestine bacterial overgrowth. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;45:604-16. <https://doi.org/10.1111/apt.13928>
24. Simrén M, Barbara G, Flint HJ, Spiegel BM, Spiller RC, Vanner S, et al. Intestinal microbiota in functional bowel disorders: a Rome foundation report. *Gut* 2013;62:159-76. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2012-302167>
25. Mearin F, Lacy B, Chang L, Chey WD, Lembo A, Simrén M, et al. Bowel disorders. In: Drossman DA, Chang L, Chey WD, Kellow J, Tack J, Whitehead WE (eds.). *Rome IV Functional Gastrointestinal Disorders – Disorders of Gut-Brain Interaction*, 4th edition. Raleigh, NC: Rome Foundation; 2016. pp. 967-1058. <https://doi.org/10.24890/gb.11>
26. Garcovich M, Zocco MA, Roccarina D, Ponziani FR, Gasbarrini A. Prevention and treatment of hepatic encephalopathy: focusing on gut microbiota. *World J Gastroenterol* 2012;18:6693-700. <https://doi.org/10.3748/wjg.v18.i46.6693>
27. Lembo A, Pimentel M, Rao SS, Schoenfeld P, Cash B, Weinstock LB, et al. Repeat treatment with Rifaximin is safe and effective in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2016;151:1113-21. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.08.003>
28. Barbara G, Scafoli E, Barbaro MR, Biagi E, Laghi L, Cremon C, et al. Gut microbiota, metabolome and immune signatures in patients with un-complicated diverticular disease. *Gut* 2017;66:1252-61. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-312377>
29. Bianchi M, Festa V, Moretti A, Ciaco A, Mangone M, Tornatore V, et al. Meta-analysis: long-term therapy with rifaximin in the management of uncomplicated diverticular disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33:902-10. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2011.04606.x>
30. D'Incà R, Pomerri F, Vettorato MG, Dal Pont E, Di Leo V, Ferronato A, et al. Interaction between rifaximin and dietary fibre in patients with diverticular disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:771-9. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2007.03266.x>
31. Lanás A, Abad-Baroja D, Lanás-Gimeno A. Progress and challenges in the management of diverticular disease: which treatment? *Therap Adv Gastroenterol* 2018 Jul 23;11:1756284818789055. <https://doi.org/10.1177/1756284818789055>
32. Di Mario F, Miraglia C, Cambiè G, Violi A, Nouvenne A, Franceschi M, et al. Long-term efficacy of rifaximin to manage the symptomatic uncomplicated diverticular disease of the colon. *J Invest Med* 2019;67:767-70. <https://doi.org/10.1136/jim-2018-000901>
33. Bajaj JS. Review article: potential mechanisms of action of rifaximin in the management of hepatic encephalopathy and other complications of cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;43(Suppl 1):11-26. <https://doi.org/10.1111/apt.13435>
34. Sharma BC, Sharma P, Lunia MK, Srivastava S, Goyal R, Sarin SK. A randomized, double-blind, controlled trial comparing rifaximin plus lactulose with lactulose alone in treatment of overt hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol* 2013;108:1458-63. <https://doi.org/10.1038/ajg.2013.219>
35. Kaji K, Takaya H, Saikawa S, Furukawa M, Sato S, Kawaratan H, et al. Rifaximin ameliorates hepatic encephalopathy and endotoxemia without affecting the gut microbiome diversity. *World J Gastroenterol* 2017;23:8355-66. <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i47.8355>
36. Bass NM, Mullen KD, Sanyal A, Poordad F, Neff G, Leevy CB, et al. Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy. *N Engl J Med* 2010;362:1071-81. <https://doi.org/10.1056/nejmoa0907893>
37. Mullen KD, Sanyal AJ, Bass NM, Poordad FF, Sheikh MY, Frederick RT, et al. Rifaximin is safe and well tolerated for long-term maintenance of remission from overt hepatic encephalopathy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:1390-7. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2013.12.021>
38. Sabaté JM, Jouët P, Harnois F, Mechler C, Msika S, Grossin M, et al. High prevalence of small intestinal bacterial overgrowth in patients with morbid obesity: a contributor to severe hepatic steatosis. *Obes Surg* 2008;18:371-7. <https://doi.org/10.1007/s11695-007-9398-2>
39. Gangarapu V, Ince AT, Baysal B, Kayar Y, Kılıç U, Gök Ö, et al. Efficacy of rifaximin on circulating endotoxins and cytokines in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2015;27:840-5. <https://doi.org/10.1097/meg.0000000000000348>
40. Abdel-Razik A, Mousa N, Shabana W, Refaey M, Elzebery R, Elhelaly R, et al. Rifaximin in nonalcoholic fatty liver disease: hit multiple targets with a single shot. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2018;30:1237-46. <https://doi.org/10.1097/meg.0000000000001232>

Gondolatok a krónikus vesebetegek hypertóniájának kezeléséről

Ambrus Csaba

NOTES ON THE MANAGEMENT OF HYPERTENSION IN CHRONIC KIDNEY DISEASE

Krónikus vesebetegek körében a hypertónia prevalenciája nagyon gyakori, a 80%-ot is meghaladja. A hypertónia egyik fő okozója, ugyanakkor következménye is a krónikus vesebetegségnek. A hypertónia szintén a fő oki tényező a magas cardiovascularis mortalitásban és morbiditásban ebben a populációban. A magas vérnyomás megfelelő kezelésével ebben a betegcsoportban is jelentősen javítható a betegek életkilátása, csökkenthető a cardiovascularis rizikó és lassítható a vesebetegség progressziója függetlenül a betegséget kiváltó októl. Az optimális terápia – ebből adódóan – nemcsak a vérnyomás csökkentésére, hanem a vese védelmére is fókuszál. Az antihipertenzív terápia megfelelő beállításához elengedhetetlen a betegség pathomechanizmusainak, valamint az alkalmazott gyógyszerek renális hatásainak ismerete és figyelembevétele. Ebben az összefoglalóban a fenti szempontok alapján foglaltuk össze a krónikusan beszűkült vesefunkcióval élő betegek hypertóniájának kezelési lehetőségeinek sarokpontjait.

Nem tárgyaljuk a vesepótló kezelésben (hemodialízis, peritoneális dialízis és vesetranszplantáció) részesülő betegek antihipertenzív terápiáját, hiszen ezen speciális betegcsoportok külön megfontolást igényelnek mind a felmerülő kórfolyamatok, mind a terápiás lehetőségek tekintetében. A cél az, hogy a nem nefrológus kollégák is nagyobb biztonsággal és megfelelő hatékonysággal tudják kezelni hypertóniás vesebetegeiket.

**krónikus vesebetegség,
hypertónia, ACE-gátló, statin,
kalciumcsatorna-blokkoló**

The prevalence of hypertension among patients with chronic kidney disease is high, reaching more than 80%. Hypertension is both one of the main causes and also the most common consequence of chronic kidney disease. It is also a main factor responsible for the high cardiovascular morbidity and mortality in this patient population. Blood pressure control can improve patient outcomes, lower cardiovascular risk and slow down the progression of kidney disease, irrespective of the underlying cause. The optimal therapy should therefore focus not only on blood pressure reduction but also on renoprotection.

Basic understanding of the renal pathophysiology in hypertension and renal effects of various medications is of paramount importance. In this review, we summarized cornerstones of the antihypertensive therapy in patients with chronic kidney disease.

The management of patients receiving kidney replacement therapies, such as hemodialysis, peritoneal dialysis or transplantation requires special knowledge and experience, therefore it is not discussed here.

The aim of this review was to allow non-nephrologist physicians to take care of their kidney patients with more confidence and effectiveness.

**chronic kidney disease,
hypertension, ACE inhibitors, statins,
calcium channel blockers**

dr. AMBRUS Csaba (levelezési cím/correspondence): Szent Imre Egyetemi Oktatókórház,

Nephrologia-Hypertonia Profil és Aktív Geriátriai Részleg, Semmelweis Egyetem, ÁOK,

II. Sz. Belgyógyászati Klinika, Geriátriai Tanszéki Csoport, B.Braun Avitum

1. Sz. Dialízisközpont/Szent Imre University Teaching Hospital, Nephrology-Hypertonia Profile and Active Geriatric Department, Semmelweis University, University of Semmelweis, II. Department of Internal Medicine, Department of Geriatrics, B.Braun Avitum No. 1 Dialysis Center; H-1115, Budapest, Halmi út 20–22.

E-mail: csambrus@medx.hu

Érkezett: 2019. május 6. Előfordva: 2019. május 14.

<https://doi.org/10.33616/lam.29.023>

A hypertonia a cardiovascularis betegségek és a vesebetegség egyik fő oka, ugyanakkor a szekunder hypertoniák leggyakoribb oka a vesebetegség, melynek jelenléte önmagában is jelentősen fokozza a cardiovascularis betegségek rizikóját és a cardiovascularis mortalitást.

Krónikus vesebetegséget diagnosztizálunk, ha a beteg vesefunkciója konzekvensen, legalább három hónapon át beszűkült, azaz a becsült GFR 60 ml/min alatt van, vagy strukturális vesekárosodás (például proteinuria) igazolható. A krónikus vesebetegség prevalenciája a fejlett országokban egyértelmű emelkedést mutatott az elmúlt években (1). Az országok közötti jelentős különbségeket is figyelembe véve, a krónikus vesebetegség prevalenciája 6–13% között mozog a teljes populációban (2). Magyarországon a vesebetegek becsült száma 1 millió körül lehet.

A Magyar Hypertonia Regiszter adatai alapján a felnőtt magyar lakosság 35–40%-a hypertoniás (3). Azonban a krónikus vesebetegek körében a hypertonia prevalenciája 80–85% (4, 5). A hypertonia előfordulása egyértelmű összefüggést mutat a krónikus vesebetegség stádiumával. Míg 90 ml/min körüli GFR esetén a prevalencia 65% körül van, addig 15 ml/min GFR esetén a betegek 95%-a hypertoniás (6).

A beszűkült vesefunkcióval élő betegek életkilátása, cardiovascularis rizikója és életminősége egyértelműen rosszabb a nem vesebeteg társaikéhoz képest (7). A betegek mortalitása, morbiditása a vesebetegség progressziójával nő, súlyos, végstádiumú vesebetegség esetén a legnagyobb. A veseelégtelen betegek halálozásának 40–50%-ban cardiovascularis betegség az oka. A vesebetegek kis hányada (körülbelül 0,2–0,5%) éri meg a vesepótló, azaz dialíziskezelés elkezdését, mert ennél jóval korábban, általában cardiovascularis betegségben meghal (8). Dialíziskezelésre már csak a túlélők kerülnek. A cardiovascularis halálozás ebben a betegcsoportban az átlagpopulációhoz képest 15-szörös (8).

A vesebetegség önmagában is cardiovascularis rizikófaktor. Azonban ennek hátterében nem pusztán a hanyatló GFR áll, mert ezzel szoros összefüggésben számos, úgynevezett „nem tradicionális” rizikófaktor is hozzájárul a nagy cardiovascularis rizikóhoz: albuminuria, anaemia, krónikus gyulladás, malnutríció, oxidatív stressz, endothel-diszfunkció, magas homociszteinszint, fokozott szimpatikus aktivitás, kalcium-foszfát anyagcserezavar, hypervolaemia.

A krónikus vesebetegség időben történő felismerése és megfelelő kezelése lassíthatja a betegség progresszióját és jelentősen csökkentheti a betegek morbiditását, mortalitását és javíthatja életminőségüket (9).

A vesebetegség progressziójának, a végstádiumú veseelégtelenség elérésének fő prediktora a vérnyomás. Megfelelő vérnyomáskontroll esetén a vesebetegség progressziója lassítható (10, 11). Számos nagy klinikai tanulmány igazolta, hogy a hypertonia kezelése jelentősen csökkenti a cardiovascularis rizikót is (12). A beszűkült vesefunkció mellett a cardiovascularis morbiditás és mortalitás másik fontos meghatározója a proteinuria, illetve microalbuminuria mértéke. A cardiovascularis rizikó a vesebetegség súlyosságával, azaz a GFR csökkenésével és a proteinuria mértékével arányosan nő (1. táblázat).

A proteinuria vagy microalbuminuria mértéke egyértelmű összefüggésben áll a betegek vérnyomásával. Hatékony vérnyomáscsökkentő terápiával – gyógyszercsoporttól függetlenül is – a proteinuria csökkenthető, és így valószínűleg a betegek életkilátása is javítható.

A proteinuria jelenléte és mértéke nemcsak fontos prediktora a cardiovascularis eseményeknek, de szintén egyértelmű kapcsolatban áll a vesebetegség progressziójával, a végstádiumú veseelégtelenség kialakulásának esélyével (13).

Tehát a vesebetegek gondozása, a hypertonia és proteinuria agresszív kezelése a vesebetegség

1. táblázat. A cardiovascularis morbiditás és vesebetegség progressziójának rizikója a vesebetegség stádiuma és az albuminuria mértéke alapján

Vesebetegség stádiuma	EGFR (ml/min)	Vizelet albumin/kreatinin arány		
		< 3 mg/mmol	3–30 mg/mmol	> 30 mg/mmol
I	>90	Más károsodás hiányában nem vesebetegség	Alacsony	Magas
II	60–89		Alacsony	Magas
IIIa	45–59	Alacsony	Magas	Nagyon magas
IIIb	30–44	Magas	Nagyon magas	Nagyon magas
IV	15–29	Nagyon magas	Nagyon magas	Nagyon magas
V	< 15	Nagyon magas	Nagyon magas	Nagyon magas

progressziójának és egyben a cardiovascularis rizikónak a csökkentését kell, hogy célazza. A hypertonia megfelelő kezelésének eredményeképpen csökkenhet az összmortalitás, coronariabetegség, szívelégtelenség, stroke, valamint a végstádiumú veseelégtelenség kialakulásának kockázata (14–16).

A magas vérnyomás lehetséges okai vesebetegségben

A beszűkült vesefunkció mellett észlelt magas prevalencia háttérben számos tényező áll. Nem teljesen világos, hogy a hypertonia (a malignus hypertoniát kivéve) önmagában milyen módon okoz vesebetegséget. A hipertenzív nephropathiaként ismert hipertenzív nephrosclerosis, azaz glomerulosclerosis gyakorisága minden bizonnyal elmarad a nem kezelt hypertoniás betegek prevalenciájától. Valószínű, hogy elsősorban a hypertonia következtében kialakuló érkárosodás, renalis kisérbetegség állhat a beszűkült vesefunkció háttérében (17–24). Másfelől vesebetegségben számos olyan patofiziológiai változás alakul ki, melyek hypertoniához vezetnek.

Több mint 100 éve ismert, hogy a vese központi szerepet játszik a hypertonia kialakulásában: vese nélkül nincs hypertonia (25). Számos kísérletben igazolták, hogy a vesebetegség következtében kialakult sóretenció alapvető fontosságú a hypertonia kialakulásának szempontjából. Beszűkült vesefunkció és sószegény diéta mellett hypertonia nem alakult ki, de az étrend sótartalmának emelésével a hypertonia megjelent, majd ismételt csökkentett sótartalom mellett megszűnt (26).

Bár a mérsékelt fokú hypervolaemia általában nem elegendő a klinikailag is észlelhető oedema kialakulásához, a sóretenció, következményes hypervolaemia és hypertonia kapcsolata egyértelmű (27). Feltételezhető, hogy a patomechanizmus egyik alapja a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer (RAAS) kórosan fokozott aktivitása, mely a sóretenció megszűnése után is perzisztál (28).

A szimpatikus idegrendszer fokozott aktivitása szintén minden vesebeteg esetén észlelhető. Ennek forrása feltehetően a károsodott veseparenchymából, az afferens idegrostok által közvetített ingerület, mely a központi szimpatikus aktivitás jelentős emelkedését okozza. Bilaterális nephrectomia vagy renalis denerváció ezt a fokozott szimpatikus aktivitást képes csökkenteni, illetve normalizálni.

Vesebetegség esetén csökkent nitrit-oxid-szintézist tapasztalunk, mely következtében az endothelium-mediált vasodilatatio elmaradása

járulhat hozzá a hypertonia kialakulásához. Krónikus vesebetegség körében, különösen diabetes együttes jelenléte esetén az atherosclerosis rizikója és súlyossága fokozott a nem vesebeteg-hez képest. Az atherosclerosis nem csak a prerenalis nagyobb, illetve intrarenalis kisebb ereket érintve okoz hypertoniát. Számos vizsgálat igazolta, hogy az előrehaladott veseelégtelenségben észlelt aortakalcifikáció az érfali rugalmasság elvesztésével emelkedett centrális pulzusnyomáshoz, és így izolált szisztolés hypertoniához vezethet.

Ezen túlmenően, jelentősen előrehaladott vesebetegség esetén a súlyos szekunder hyperparathyreosis az intracelluláris kalciumszint emelésével vasoconstrictióhoz, és következményesen a hypertonia kialakulásához is hozzájárulhat (29).

„Renoparenchymás” eredetű hypertoniában (például polycystás vesebetegség, krónikus interstitialis nephritis esetén) a magas vérnyomás kialakulásának háttérében alapvetően szintén a leírt mechanizmusok állnak.

Természetesen vesebetegség körében is előfordulhat nem renalis eredetű, szekunder típusú hypertonia (például hyperthyreosis, Conn- vagy Cushing-szindróma, obstruktív alvási apnoe), mely célzott terápiát igényel. Ezeket most nem tárgyaljuk.

Hypertoniás vesebetegség között az előrehaladott atherosclerosis részeként gyakran találkozunk a renalis artériák stenosisával. Ugyanakkor kérdéses, hogy a hypertonia kialakulása szempontjából szerepet játszott-e ez a szűkület. Revascularisációs beavatkozás (percutan vagy műtéti) csak nagyon ritkán jön szóba, ha a hypertonia bizonyosan új keletű, gyógyszeresen nem kontrollálható, vagy a betegnél visszatérően pangásos szívelégtelenség tünetei alakulnak ki. Kétoldali (vagy funkcionálisan szoliter vesét érintő egyoldali) stenosis esetén a fentiekén túl a progresszíven hanyatló vesefunkció további indikációja lehet a beavatkozásnak. A lényegesen ritkább, általában fiatalabb betegeket érintő fibromuscularis dysplasia esetén az intervenció mindenképpen javasolt.

Mikor kezeljük a vesebetegék vérnyomását?

A hypertonia diagnosztizálására vesebetegségben is ugyanazok az alapelvek érvényesek, mint nem vesebetegség esetén (30).

Magyarországon a vesebetegék száma 1 millió körül lehet.

Magasvérnyomás-betegségről beszélünk, ha a vesebeteg rendelői vérnyomása a 140/90 Hgmm-t eléri, vagy ezt meghaladja. Ugyanakkor tudni kell, hogy mind a fehérképeny-hypertonia, mind a maszkolt hypertonia a vesebetegek körében gyakoribb. Ez utóbbi előfordulása akár a nem hypertóniásnak tartott vesebetegek 40–70%-ában is kimutatható (31, 32). Ezért ennek gyanúja esetén a beteg otthoni vérnyomásmérésének, valamint az ABPM-vizsgálatnak jelentős szerepe van a diagnózis felállításában és a terápia követésében is (33).

Ennek a fontosságát igazolja *Minutolo* és munkatársai vizsgálata is: 489 vesebeteg öt éves követése során a cardiovascularis események és végstádiumú veseelégtelenség kialakulásának rizikóját figyelték. A maszkolt, tehát rendelőben céltartományban lévő, de otthon nem kontrollált vérnyomással rendelkezőknek háromszoros esélye volt a cardiovascularis eseményekre és négyeszeres rizikója a végstádiumú veseelégtelenség elérésére, mint a rendelői és otthoni is mérések szerint céltartományban lévő betegeknek. Azonban nem volt rosszabb az eredményük azoknak, akinek csak a rendelőben nem volt kontrollált vérnyomásuk, de otthoni értékeik céltartományban voltak (34).

Ebből a vizsgálatból is látható, hogy az ABPM prognosztikus értéke mind a vesefunkció hanyatlása, mind a cardiovascularis betegségek előfordulása és a halálozás tekintetében jobb, mint a rendelői vérnyomásmérése (35).

Konzekvensen 135/85 Hgmm körülínek észlelt, vagy a feletti otthoni, illetve 24 órás ABPM során 130/80 Hgmm-t elérő vagy azt meghaladó átlagvérnyomás, illetve 130/80 Hgmm feletti nappali vagy 120/70 Hgmm-t elérő vagy meghaladó éjszakai átlagvérnyomás esetén hypertóniáról beszélünk (2. táblázat).

Az éjszakai vérnyomáscsökkenés elmaradása szintén jellemző vesebetegekre (non-dipper típus) (35). Minél alacsonyabb a GFR, annál nagyobb a valószínűsége az éjszakai vérnyomáscsökkenés elmaradásának (36). Igazolták, hogy

az éjszakai szisztolés vérnyomás önálló prediktora a vesebetegség progressziójának, a beteg mortalitásának, valamint az elmaradó éjszakai vérnyomáscsökkenés a vesefibrosis súlyosságával is egyértelmű összefüggést mutat (37).

A vérnyomás cirkadián ritmusának visszaállítása érdekében javasolt az antihipertenzív gyógyszerek legalább egy részét (általában ACE-gátló, ARB, vagy különösen orthostaticus hypotóniát gyakran okozó centrális hatású szer) estére időzíteni. Egy 661 beteget bevonó prospektív vizsgálat szerint ezzel harmadára csökkenthető a cardiovascularis halálozás, szívinfarktus vagy stroke rizikója (38, 39).

Tekintettel arra, hogy a vesebetegség és hypertonia fennállása esetén a cardiovascularis rizikó nagy, az életmódbeli változtatások és sószegény diéta mellett a gyógyszeres kezelést is meg kell kezdeni (30).

Hypertóniás vesebetegek vérnyomáscélértéke (életkortól függetlenül) 130–139/70–79 Hgmm, azonban 30 mg/nap feletti albuminuria (vizelet albumin-kreatinin arány > 3,5 mg/mmol), illetve proteinuria esetén (65 éves kor alatt) 120–129 Hgmm (2. táblázat).

Számos vizsgálat (MDRD, REIN-2, AASK) igazolta, hogy albuminuria hiányában a 130 Hgmm alatti vérnyomás nem jár előnnyel. Ugyanakkor nem diabeteses betegek körében a 110 Hgmm alatti szisztolés vérnyomás a vesefunkció hanyatlásának fokozott veszélyével jár, mert a renális perfúzió jelentős csökkenéséhez a vese – együttes renális kisérbetegség és RAAS gátló hatás miatt – nem tud alkalmazkodni. Ezért nem cél a szisztolés vérnyomás 120 Hgmm alá történő csökkentése.

Korosodó, 65 éves kor feletti vesebetegek esetén a vérnyomást az életkorra és társbetegségekre való tekintettel óvatosan, fokozatosan kell beállítani. Különösen figyelni kell a vérnyomáscsökkentő terápia lehetséges szövődményeire: az orthostaticus hypotonia veszélyére, a vesefunkció esetleges hanyatlására és az ionzavarok kialakulására. Ezért mind a vesebetegség súlyosságát, a proteinuria mértékét, a társbetegségeket és a beteg funkcionális státuszát, valamint a kiszáradás kialakulásának veszélyét is figyelembe kell venni a terápia megválasztásakor és a célvérnyomás fokozatos elérésekor.

Antihipertenzív terápia vesebetegségben

Az antihipertenzív terápia megválasztása során figyelembe kell venni az egyes gyógyszerek potenciális renoprotektív hatását is, melyhez a vér-

2. táblázat. A magas vérnyomás diagnózisa és kezelésének célértékei

Magas vérnyomás diagnózisa	
Rendelői vérnyomás	≥ 140/90 Hgmm
Otthoni vérnyomás	≥ 135/85 Hgmm
ABPM 24 órás átlag	≥ 130/80 Hgmm
ABPM nappali átlag	≥ 135/85 Hgmm
ABPM éjszakai átlag	≥ 120/70 Hgmm
Vérnyomáscélértékek	
Normális albumin- és fehérjeürítés esetén	130–139/70–79 Hgmm
Microalbuminuria, illetve proteinuria esetén	120–129/70–79 Hgmm

nyomás csökkentésén kívül a glomerularis hemodinamika optimalizálása, a proteinuria csökkentése, és az interstitialis fibrosis lassítása járulhat hozzá.

Amerikai és európai tanulmányok alapján, vesebetegség esetén az antihipertenzív kezelés hatékonysága általában lényegesen rosszabb, mint nem vesebetegség esetén (40, 41). Kiss és munkatársai magyarországi felmérésük során ugyan ezen következtetésre jutottak (42). A nem megfelelő hatékonyságú terápiának számos magyarázata lehet. Egyik ok lehet a vesebetegségben gyakori maszkolt hipertonia miatt a betegség fel nem ismerése, vagy jelentőségének alulbecsülése, hiszen a vesebetegség sokkal aggasztóbb, így a hipertonia relatív jelentősége kicsinek tűnik. Szintén hozzájárulhat a nem megfelelő terápiához a félelem a megfelelő kezeléstől, a gyógyszerek mellékhatásaitól (például vesefunkció hanyatlása, hyperkalaemia) (32). Kétségtelen, hogy vesebetegség esetén a hipertonia kezelése nagyobb figyelmet és általában több különböző gyógyszer alkalmazását is igényli. A számos társbetegség miatt egyébként is sok gyógyszert szedő betegek kisebb terápiahűsége szintén hozzájárul a hipertonia nem megfelelő kezeléséhez.

A rezisztens hipertonia hátterében gyakran kísérőbetegség (például alvási apnoe) vagy nem-szteroid gyulladáscsökkentő szedése áll. Ennek felderítése és a kísérőbetegség megfelelő kezelése, vagy a krónikus gyulladáscsökkentő szedés – lehetőség szerinti – elhagyása szintén fontos a hatékony vérnyomáscsökkentés érdekében.

A sóbevitel csökkentése

A hipertonia kialakulásában a sóretenciónak, fokozott sóbevitelnek alapvető szerepe van, ezért az antihipertenzív terápia egyik alapja is a sószegény étrend betartása. A modern nyugati társadalmakban az átlagos sóbevitel 2-3-szorosa az egészségesnek. A fokozott sóbevitel nemcsak a hipertonia kialakulásához és fenntartásához járul hozzá, hanem a sóbevitel és cardiovascularis betegségek közötti kapcsolat is egyértelműen igazolt (43).

A javasolt sóbevitel napi 5 g alatt van. A sóbevitel megszorítása nemcsak önmagában képes a vérnyomás csökkentésére, de a RAAS-gátlók és diuretikumok hatékonyságának is alapvető feltétele. A sószegény étrend szintén hozzájárul a proteinuria csökkentéséhez, és a vesebetegség progresszióját önmagában is csökkenti (44–48).

Gyógyszeres terápia

A vesebetegség hipertoniájának kezelése során általában több szer kombinációjával érjük el a kívánt eredményt. A gyógyszeres terápia alapja általában ACE-gátló vagy ARB, melyet diuretikummal vagy kalciumcsatorna-blokkolóval kombinálunk. Hypervolaemiás állapotokban egyéretelműen a diuretikummal történő kombináció preferálandó. Amennyiben a vérnyomás célértéke e három szer kombinációjával sem érhető el – vagy valamelyik kontra-indikáció vagy intolerancia miatt nem adható –, akkor mineralokortikoid-agonisták, centrális sympatholyticus szerek, vasodilatátorok, β -blokkolók alkalmazása jön szóba.

Javasolt, hogy kettő, vagy több vérnyomáscsökkentő szer kombinációját igénylő, terápiarezisztens hipertonia esetén az egyik gyógyszer mindenképpen megfelelő dózisban adott, hosszú hatású diuretikum legyen (tiazid vagy mineralokortikoid-antagonista).

ACE-gátlók és ARB-k

A hipertonia kezelése során vesebetegség esetén is elsőként választandó szerek az ACE-gátlók vagy ARB-k, hiszen szinte minden esetben a RAAS-rendszer fokozott működésével, az AngII fokozott aktivitásával kell számolnunk.

A vérnyomáscsökkentő hatástól függetlenül a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszert (RAAS-) gátló gyógyszert szedő vesebetegség túlélése jobb, mint más antihipertenzív szert szedő betegeké és a RAAS-gátlóknak egyértelműen bizonyított renoprotektív hatásuk van (49–52).

A vesebetegség során, amikor a nephronok egy része már elpusztult, a még funkcionáló glomerulusokban a nyomás megnő, a glomerulusok hiperfiltrálnak és végeredményben a GFR magasabb lesz, mint ami a nephronvesztés mértékéből adódna. Ez a kompenzációs mechanizmus azonban hosszú távon a megmaradt nephronokat is károsítja. Az ACE-gátlók és ARB-k a postglomerularis arteriolák dilatációja révén ezt a kórosan megemelkedett intraglomerularis nyomást csökkentik, így a megmaradt nephronok hosszabb távú túlélését biztosítják. A fenti mechanizmusból következik, hogy ACE-gátló és ARB megfelelő dózisu alkalmazása során a kreatininszint mintegy 20%-kal emelkedik, a becsült GFR ennek megfelelően csökken. Ez

A vesebetegség
önmagában is
cardiovascularis
rizikófaktor.

Megfelelő vérnyomás-kontroll esetén a vesebetegség progressziója lassítható.

nem a vesefunkció valós hanyatlása, pusztán reverzibilis hemodinamikai következmény. Az a tapasztalat, hogy ha a fenti jelenséget látjuk, az az ACE-gátló megfelelő hatását igazolja, és a beteg vesefunkciója ténylegesen lassabban fog hanyatlani. Amennyiben ACE-gátló vagy ARB elkezdése, vagy a dózis emelése után a kreatininszint több mint 20%-kal emelkedik, az felveti arteria renalis stenosis gyanúját. Ebben az esetben a beteget javasolt a megfelelő szakrendelésre irányítani. Az arteria renalis stenosis meglétének rutinszerű szűrése – terápiás konzekvencia hiányában – általában nem javasolt.

Volumenhiányos állapotban, renalis hipoperfúzió esetén a postglomerularis arteriola AngII-függő vasoconstrictiója az intraglomerularis nyomás emelkedését eredményezi, így a vese képes a megfelelő GFR fenntartására. ACE-gátlók és ARB adásakor ezt az autoregulációs mechanizmust kiiktatjuk, ezért betegeink vesefunkciója kiszáradás esetén jelentősebben romlani fog. Különösen veszélyeztetettek ebből a szempontból azok, akik nemszteroid gyulladáscsökkentőt is szednek, vagy az előrehaladott életkor, illetve hypertoniás károsodás következtében renalis kisérbetegségünk van, hiszen ezen betegek veséjének autoregulációja a preglomerularis arteriolák szintjén is károsodott. Súlyos kiszáradás, sokkos állapot, akut vesekárosodás, a vesepótló kezelés közvetlen veszélye miatt ezen szerek alkalmazását átmenetileg felfüggesztjük.

ACE-gátló vagy ARB szedése mellett kiszáradás, azaz volumenhiány esetén a szérumkreatininszint jelentős emelkedése következtében akut veseelégtelenség, illetve súlyos hyperkalaemia alakulhat ki.

Érdemes betegeinket megtanítani arra, hogy a kiszáradást fontos elkerülni, illetve kiszáradás esetén az ACE-gátló vagy ARB gyógyszerek dózisát további orvosi utasításig csökkentse.

Egy klinikai vizsgálat sem tudta meggyőzően bizonyítani, hogy a vérnyomáscsökkentő hatás vagy betegszempontú végpontok tekintetében (halálozás, cardiovascularis események, hospitalizáció) az ACE-gátlók és ARB-k között számottevő különbség lenne. ACE-gátló helyett akkor javasolt ARB-t adni, ha a beteg az ACE-gátlót mellékhatás miatt nem tolerálja.

Ismert, hogy ACE-gátló alkalmazása nem gátolja teljes mértékben az AngII-mediált vasoconstrictor hatást, és tartós ACE-gátló alkalmazás mellett észlelt fokozott AngII-aktivitás az

antihipertenzív hatás csökkenéséhez vezethet (53). Ezért korábban felmerült ezen szerek együttes adásának gondolata. Azonban a magas cardiovascularis rizikójú, diabeteses vagy perifériás érbetegek körében végzett ONTARGET vizsgálat nem tudta igazolni, hogy az ACE-gátló és ARB együttes adásának bármilyen kedvező hatása lenne a halálozás, vagy a cardiovascularis események tekintetében. Ráadásul a hipotenzív epizódok, akut vesekárosodás és hyperkalaemia gyakrabban fordult elő a gyógyszerek kombinációja esetén (53). A vizsgálat vesebetegek körében végzett utólagos elemzése ebben a betegcsoportban is megerősítette a fenti összefüggéseket. Ezeket az eredményeket erősítette meg egy másik, kevesebb beteget bevonó randomizált vizsgálat is (54). Egy további, megfigyeléses vizsgálatban kombinációs terápia esetén a halálozás, az akut vesekárosodás vagy tartós dialíziskezelés esélye duplája volt a monoterápiához képest (55). Éppen ezért ACE-gátló és ARB kombinált alkalmazása nem javasolt.

Az ACE-gátlók és ARB-k a vérnyomáscsökkentő hatástól függetlenül csökkentik a proteinuria vagy microalbuminuria mértékét is. Tekintettel arra, hogy a proteinuria vagy microalbuminuria vesebetegekben is egyértelmű összefüggést mutatnak a cardiovascularis morbiditással és a vesebetegség progressziójával, alkalmazásuk 300 mg/nap feletti proteinuria esetén mindenképpen javasolt. Proteinuriával járó vesebetegségekben ezen gyógyszereket általában a tolerálható maximális dózisban adjuk még akkor is, ha a beteg nem hypertoniás.

Számos vesebetegségben igazolták, hogy az interstitialis fibrosis progressziója egyértelműen meghatározza a vesefunkció hanyatlásának ütemét. Az ACE-gátlók és ARB-k antifibroticus hatásuk révén szintén képesek lassítani a vesebetegség progresszióját (56).

Az intraglomerularis nyomás csökkentése, a proteinuria mérséklése és az antifibroticus hatás miatt ezen gyógyszer-csoportok tehát egyértelmű nefroprotektív hatásúak, így alkalmazásuk minden – akár nem hypertoniás – vesebeteg számára javasolt.

Praedialízis stádiumban lévő beteg esetén az ACE-gátló vagy ARB-terápia kétélű fegyver. Egyrészt a terápia melletti alacsonyabb GFR, illetve átmeneti volumenhiány esetén az akut GFR-csökkenés a vesepótló kezelés megkezdését teheti indokolttá. Ugyanakkor a RAAS-blokád ebben a stádiumban is csökkenti a cardiovascularis rizikót. Mindenképpen törekedni kell arra, hogy a beteg a vesepótló kezelést tervezetten kezdje meg, így ilyenkor előfordul, hogy az ACE-gátló vagy ARB-kezelést késleltetjük. A

megfelelő stratégia megválasztásában segíthet a jelenleg folyó STOP ACEi randomizált vizsgálat (57). Mindenképpen megjegyzendő, hogy a vesepótló kezelés előtt álló betegek gondozása megfelelő tapasztalattal rendelkező centrumban kell történjen.

Krónikus dialíziskezelésben részesülő, vagy vesetranszplantáció után lévő betegek számára az ACE-gátlók vagy ARB-k adása általában szintén javasolt. Érdeemes tudni, hogy míg az ACE-gátlókat a hemodialízis-kezelés során a vérből eltávolítják, az ARB-k nem dializálhatók, így egyenletesebb vérnyomáscsökkentő hatást biztosítanak ebben a betegcsoportban.

ACE-gátlók alkalmazása esetén mérsékelten nagyobb az esélye a renalis anaemia kialakulásának. Ugyanakkor ez nem lehet akadály alkalmazásuknak, hiszen az anaemiás vesebetegek eritropoetinterápiája gondozásuk során biztosítható.

Sajnos sok vesebetegnek nem tudjuk a kívánt dózisban adni az ACE-gátlókat vagy ARB-ket a hyperkalaemia veszélye miatt. Magasabb káliumszint esetén diuretikummal való kombináció célszerű. A hyperkalaemia esetén hagyományosan adott nátrium-polisztirol-szulfonát krónikus alkalmazása nem javasolt, mert kellemetlen gastrointestinalis mellékhatásain túl jelentős Na-terhelést okoz. Helyette egy új készítmény, a patiromer lesz adható, melynek krónikus alkalmazás során sincs ilyen mellékhatása.

Mineralokortikoidreceptor-antagonisták

Szintén a hyperkalaemiától való félelem miatt mineralokortikoidreceptor-antagonistákat általában nem mernek adni vesebetegségben, pedig hatékony diuretikumok és antihipertenzív szerek. Antihipertenzív és diuretikus hatásuk mellett a mineralokortikoid-antagonisták jelentős antiproteinuriás hatással bírnak: ACE-gátló vagy ARB-terápia kiegészítésekén a proteinuria további 30-40%-os csökkenése érhető el (58, 59). Szintén ismert antifibroticus tulajdonságuk miatt a renalis interstitialis fibrosis progresszióját, következésképp a vesefunkció hanyatlását is képesek lassítani (60).

Tény, hogy ACE-gátló vagy ARB-vel való kombináció esetén a hyperkalaemia rizikója nagy, különösen 30 ml/min alatti GFR, és együttes káliumadás mellett. Rendszeres vesefunkció és káliumkontroll esetén adásuk biztonságos (61). Hypovolaemiás állapotokban az ACE-gátlókhoz és ARB-khez hasonlóan adásukat mindenképpen fel kell függeszteni.

Diuretikumok

A krónikus vesebetegek több mint 50%-ánál hypervolaemia, azaz a só- és vízretenció igazolható még akkor is, ha ennek egyértelmű klinikai jele nem mutatkozik. Éppen ezért a diuretikumok alkalmazásának nagy jelentősége van a betegek hypertoniájának kezelésében. A hypervolaemia kezelése a közvetlen vérnyomáscsökkentő hatáson túl más gyógyszerek hatékonyságát is befolyásolja: az ACE-gátlók és ARB-k hatása euvolaemiás betegekben kifejezettebb, mint hypervolaemia esetén. Éppen ezért ezen szerek diuretikumokkal történő kombinációja előnyös.

Hypertonia kezelése során elsősorban tiazid vagy tiazidszerű diuretikumok adását javasoljuk. Beszűkült vesefunkció mellett általában magasabb dózisok szükségesek a kívánt hatás eléréséhez. A tiazid és tiazidszerű diuretikumok hatástartama legalább 24 óra, így napi egyszeri adagolásuk javasolt; egyesek – például chlorthalidon – hatástartama eléri a három napot is. 30 ml/min alatti GFR esetén a tiazid diuretikumok önmagukban általában már nem hatásosak, így kacsdiuretikum adása javasolt. A leggyakrabban alkalmazott furosemid egyszeri dózisa alacsony GFR mellett szintén emelendő, amíg a kívánt diuretikus hatás ki nem alakul. Jelentősen beszűkült vesefunkció vagy proteinuria esetén a szokásosnál lényegesen magasabb egyszeri dózisok is szükségesek, akár 160–240 mg is.

Tekintettel arra, hogy a furosemid hatástartama csak körülbelül hat óra, az egyszeri hatásos dózis megtalálása után szükség szerint napi két vagy három alkalommal ismételhető. Ez általában már nem hypertonia esetén, hanem volumenretenció egyértelmű klinikai tünetei, kis- vagy nagyvérköri pangás fennállásakor indikált. A furosemiddel megegyező hatáspontú etakrinsav ritkán alkalmazott készítmény. Legfontosabb tulajdonsága a furosemidhez képest, hogy nem szulfonamid-típusú molekula, így szulfa-allergiás betegnek is adható, viszont a dózis-hatás összefüggés kevésbé egyenletes, mint a furosemidé, így a megfelelő dózis nehezebben állítható be. Az eltérő farmakodinamika miatt általában az a vélemény, hogy a furosemidnél erősebb diuretikum, ugyanakkor ennek hátterében csak a furosemid nem megfelelő dózisú és gyakoriságú alkalmazása áll. A furosemidhez hasonlóan az etakrinsav szintén okozhat hypokalaemiát, nagy dózisban halláskárosodást vagy akár májkárosodást is.

Diuretikum refrakter hypervolaemia esetén javasolt a kacsdiuretikum tiazid diuretikummal való kombinációja, mely általában végstádiumú veseelégtelenség esetén is hatékony. A diuretikus terápiát a megfelelő vérnyomás elérésekor, illetve

orthostaticus hypotonia vagy renalis hipoperfúziót jelző kreatininemelkedés észlelésekor nem célszerű tovább fokozni.

Beszűkült vesefunkcióval rendelkező beteg diuretikus terápiája mellett a kálium rutinszerű adása nem javasolt. Ezt csak igazolt hypokalaemia esetén tegyük. A lábszárgörcsök hátterében gyakran nem hypokalaemia, hanem a diuretikum okozta hypomagnesaemia áll, mely szükség szerint kezelendő.

Diuretikumok alkalmazása mellett is gyakran észleljük hyponatraemia kialakulását. Ennek rizikója idős, szív- és veseelégtelen betegek esetén fokozott. A hyponatraemia gyakori oka a – főleg tiazid típusú – diuretikumok okozta hypovolaemia, ugyanakkor a diuretikumrezisztens alapbetegség, vagy más gyógyszer is okozhatja. A hypovolaemia fizikális vizsgálat során általában eldönthető, ekkor a vízhajtó dózisának csökkentése vagy elhagyása és a volumenhiány pótlása szükséges. Az egyik legnagyobb, általánosan tapasztalt hiba az egyébként is sóretencióra hajlamos beteg további sófogyasztásra való buzdítása. A hyponatraemia – nagyon kevés kivételtől eltekintve – nem a fokozott sófogyasztással kezelendő (60)!

Hyponatraemiában gyakran tapasztaljuk a diuretikumhatás gyengülését. Ebben a helyzetben sem arról van szó, hogy hyponatraemia esetén a diuretikum nem lenne hatékony, hanem pont a hyponatraemiát okozó alapbetegség jelent fokozott diuretikumrezisztenciát. Ekkor a vízhajtó dózisának emelésével, a szerek kombinált alkalmazásával érhetjük el a kívánt hatást.

Kalciumcsatorna-blokkolók

Hypertoniás vesebetegek kezelése során a kívánt vérnyomáscsökkentő hatás eléréséhez második vagy harmadik szerként kalciumcsatorna-blokkoló adható. Vérnyomáscsökkentő hatásukat alapvetően az L típusú Ca-csatorna blokkolásával, az intracelluláris kalciumkoncentráció, ezáltal simaizom-kontraktilitás csökkentésével, következményes perifériás vasodilatációval érik el. Antihipertenzív szerként elsősorban dihidropiridin-típusú kalciumcsatorna-blokkolókat (amlodipin, nifedipin, felodipin, lercanidipin stb.) alkalmazunk. ACE-gátlóval vagy ARB-vel való kombinációjuk előnyös, mert vérnyomáscsökkentő hatásuk tekintetében szinergisták, és a RAAS-gátlókkal ellentétben hypervolaemiás állapotokban is hatékonyak. Alkalmazásukat az esetek 15-20%-ában kialakuló perifériás oedema limitálja. Ilyen esetben diuretikum adható, vagy megfontolható lercanidipinre való átállás, melynél ritkábban alakul ki oedema.

Renoprotektív hatás tekintetében a kalciumcsatorna-blokkolókról alkotott vélemények eltérőek, az egyes vizsgálatok eredményei igen ellentmondásosak mind a vesefunkció hanyatlásának lassítása, mind a proteinuria mérséklése tekintetében.

Egyes vizsgálatok szerint a hagyományos, döntően L típusú Ca-csatornákat blokkoló szerek (nifedipin, nicardipin, amlodipin) a preglomeruláris erek dilatációja révén – az ACE-gátlókkal, illetve ARB-kkel ellentétben – emelik az intraglomerularis nyomást, és így hozzájárulhatnak proteinuria fokozódásához, illetve a glomerulosclerosis kialakulásához (62, 63).

Ugyanakkor más vizsgálatok szerint a hatás neutrális, vagy a hosszú hatású nifedipin, illetve amlodipin nefroprotektív hatással is bírhat (64–67).

A kalciumcsatorna-blokkolók és ACE-gátlók vagy ARB-k hatását elemző, nyolc randomizált kontrollált vizsgálat összesen 25 647 betegének adatait összesítő metaanalízis szerint ugyanolyan vérnyomáscsökkentő hatás mellett kalciumcsatorna-blokkoló adása esetén gyakoribb volt a végstádiumú veseelégtelenség kialakulása a renin-angiotenzin rendszert gátló szerekhez képest, ugyanakkor nem volt különbség a mortalitás tekintetében (68).

Összességében egy vizsgálat sem tudta meggyőzően és egyértelműen igazolni, hogy a hagyományos kalciumcsatorna-blokkolóknak vérnyomáscsökkentő hatásuktól független renoprotektív vagy antiproteinuriás hatásuk is lenne.

A hagyományos, L típusú kalciumcsatorna-blokkolókhöz képest az új, T típusú Ca-csatornákat is blokkoló szerek (manidipin, nilvadipin, benidipin, efonidipin, lercanidipin) esetén felmerült, hogy ezek nefroprotekció szempontjából előnyösek lehetnek: mind a pre-, mind a postglomeruláris arteriolák dilatációját okozzák, csökkentve az intraglomerularis nyomást és így képesek csökkenteni a proteinuria mértékét is (69, 70).

Számos vizsgálat igazolta, hogy néhány Ca-csatorna-blokkoló képes renin-, illetve aldoszteronszintet is csökkenteni, mely hatást feltehetően az L és T típusú Ca-csatornák együttes blokkolása magyarázza. Ezen túlmenően kísérletes adatok támasztják alá, hogy az új típusú Ca-csatorna-blokkolók képesek a renalis interstitialis fibrosis lassítására is (71).

Nem dihidropiridin-típusú szereket (verapamil, diltiazem) cardialis hatásuk, statinokkal és kalcineurin-inhibitorokkal való kölcsönhatásuk miatt vesebetegeknek ritkábban írunk fel. Ugyanakkor ezen szerek önálló antiproteinuriás, microalbuminuria-csökkentő hatása is ismert,

ezért ilyen indikációval választható gyógyszer-csoport. ACE-gátló- vagy ARB-terápia kiegészítésekor a proteinuria mértéke akár 30%-kal is csökkenthető nem dihidropiridin-típusú kalcium-szatorna-blokkolóval (72).

β -blokkolók és sympatholyticus szerek

A szimpatikus idegrendszer rostjai átszövik a vese teljes szerkezetét. A prae- és postglomeruláris arteriolák tónusán keresztül befolyásolják a glomerularis hemodinamikát, a tubularis funkciót, és összességében a vesebetegség progresszióját is (73). Károsodott veseparenchymában végződő afferens idegrostok fokozott aktivitása hozzájárul a hypothalamusban a kóros centrális sympathicotoniához. Vesebetegségben a szimpatikus idegrendszer aktivitása fokozott, mértéke a vesefunkcióval szoros kapcsolatot mutat, leg súlyosabb a dializált betegek körében. Krónikusan fokozott szimpatikus aktivitás esetén a cardiovascularis események és mortalitás rizikója magas (74).

Valószínűleg ennek a sympathicotonia okozta szisztémás vascularis rezisztenciának a csökkentése áll a β -blokkolók tartós antihipertenzív hatása mögött. Ehhez a hatáshoz az is hozzájárul, hogy a juxtaglomerularis apparátusban csökkentik a reninkiráramlást. Szívinfarktus után, illetve szívelégtelenség kezelésében a β -blokkolóknak vitathatatlan szerepük van, azonban az antihipertenzív terápiaként önmagukban ma már nem javasoltak. Kivételek talán a dializált betegek, akik körében igazolták, hogy a β -blokkolók antihipertenzív hatása vetekszik az ACE-gátlókéval, és a cardiovascularis események rizikócsökkentése szempontjából előnyösebbek is, mint az ACE-gátlók (75). Beszűkült vesefunkcióval élő, nem dializált betegek esetén nincs elegendő ismeretünk a β -blokkolók ilyen esetleges előnyéről, így a nem vesebetegekre vonatkozó ajánlásoknak megfelelően hipertonia kezelésére monoterápiában nem alkalmazzuk őket. Ennek megfelelően a vesebetegek csak 20-30%-a kap β -blokkolót – ők is elsősorban a cardiovascularis társbetegségek miatt.

Renalis hatásukat tekintve a β -blokkolók két csoportra oszthatók:

A nem kardioszelektív β -blokkolók (például propranolol) fokozzák a renalis vascularis rezisztenciát, csökkentve a renalis perfúziót és így a GFR-t is (76). Emellett csökkentik a natriuresist, azaz fokozzák a sóretenciót, ami a hipertonia kezelése szempontjából sem előnyös. Beszűkült vesefunkció esetén a nem szelektív β -blokkolók

növelhetik a hyperkalaemia rizikóját is. Ezen okok miatt adásuk beszűkült vesefunkció esetén nem javasolt.

A kardioszelektív (β_1 -szelektív) blokkolók (atenolol, metoprolol) csökkentik a renalis vascularis rezisztenciát, és nem okoznak GFR-csökkenést. Egyes vizsgálatok arra is utalnak, hogy α -blokkoló hatással is bír, vasodilatator szerek (labetalol, carvedilol) a renalis véráramlás emelése mellett a GFR-t is kedvezően befolyásolják. A carvedilol – az atenollal összehasonlítva – jelentősen csökkenti az albuminuria mértékét hypertoniás betegekben. A carvedilol antioxidáns hatása szintén előnyös a renoprotektív szempontjából. Renoprotektív hatás szempontjából az ACE-gátlók jobbnak bizonyultak, mint az atenolol vagy metoprolol (77). Carvedilollal való összehasonlító vizsgálat még nem történt. Állatkísérletes adatok arra utalnak, hogy a nebivolol hasonló renalis hatásokkal bírhat, mint a carvedilol (78, 79).

Szelektív α_1 -receptor-blokkolók (prazosin, doxazosin) hatékony antihipertenzív szerek, és a renalis véráramlást, egyes vizsgálatok szerint a GFR-t is kedvezően befolyásolják. Használatuk terápiarezisztens hypertoniás betegek körében elterjedt. Ugyanakkor az orthostaticus hypotonia veszélye miatt – különösen idős betegek esetén – alkalmazásukat meg kell fontolni.

Szintén a szimpatikus tónus csökkentését szolgálják az α_2 -receptor-agonista centrális sympatholyticus szerek (α -metildopa, clonidin, guanfacin). Számos mellékhatásuk (orthostaticus hypotonia, szedatív hatás, tachycardia vagy bradycardia, szájszárazság, szexuális diszfunkció) és elhagyásukkor észlelt jelentős vérnyomás-emelkedés miatt általában csak negyedik vonalbeli szerként, terápiarezisztens hypertoniában használatosak.

Az új típusú centrális szerek (moxonidin, rilmenidin) szelektívebben kötődnek az imidazolinreceptorokhoz (I-1), mellékhatásprofiljuk lényegesen kedvezőbb, mint a korábbi szereké. A centrális I-1-receptorok aktiválásával jelentősen csökkentik a vesebetegségben fokozott szimpatikus aktivitást, ezért igen hatékony vérnyomáscsökkentők. Ezt a hatást fokozza, hogy a proximális tubulussejteken lévő I-1-receptorok stimulálásával a natriuresishez is hozzájárulnak. Egy pilotvizsgálat korábban felvetette a lehetőségét, hogy a rilmenidin csökkentené a microalbuminuria mértékét és így nefroprotektív hatású

A cardiovascularis rizikó a vesebetegség súlyosságával, azaz a GFR csökkenésével és a proteinuria mértékével arányosan nő.

lenne (80). Ugyanakkor ez az előzetes eredmény még megerősítésre vár. Ezen túlmenően az új típusú centrális sympatholyticumoknak nincs ismert kedvező vagy kedvezőtlen renalis hatásuk.

Statinok

A hypertoniás vesebetegek kezelésekor a nagy cardiovascularis rizikó csökkentése legalább olyan fontos, mint a vérnyomás vagy proteinuria csökkentése. A statinokról közismert, hogy cardiovascularis események után szekunder prevencióként jelentősen csökkentik a következő esemény rizikóját. Ezért minden vesebeteg, aki korábban atheroscleroticus eredetű cardiovascularis eseményen esett át, a maximális tolerálható dózisban kell statint kapjon éppúgy, mint a nem vesebetegek.

A vesebetegség mellett tapasztalt nagy cardiovascularis rizikó miatt felmerül, hogy vesebetegség esetén is alkalmazzunk statinterápiát a cardiovascularis események primer prevenciójaként. A statinok primer prevencióként való alkalmazásáról megoszlanak a vélemények, felírásuk elsősorban rizikófaktorok jelenléte esetén javasolt (81).

Statin adása primer prevencióként javasolt 60 ml/min alatti GFR esetén, illetve 60 ml/min feletti GFR esetén akkor, ha a beteg 50 év feletti, vagy más cardiovascularis rizikófaktorral is rendelkezik, például diabetes, hypertonia, dohányzás, vagy dyslipidaemia. Más szerzők akkor javasolják statin adását, ha a cardiovascularis események becsült rizikója a következő 10 évben 7,5% felett van. Tekintettel arra, hogy a vesebetegek jelentős hányadánál a fenti rizikófaktorok legalább egyike jelen van, statin adása szinte minden vesebeteg számára indokolt.

Krónikus vesebetegségben szintén igazolódott, hogy a statinok alkalmazása primer prevencióként előnyös 50 év feletti, nem dializált betegek körében (81–84). Statin adása esetén 1–3 stádiumú vesebetegségben (eGFR > 30 ml/min) a cardiovascularis események 41%-kal, a halálozás 34%-kal csökkent statin adása esetén.

A fenti összefüggéseket dializált vesebetegek körében azonban nem sikerült igazolni, így dializált betegeknek primer prevenció céljából statin adása nem indokolt.

Vesebetegség esetén a dyslipidaemia előfordu-

lása a GFR csökkenésével arányosan nő. 1-es stádiumú vesebetegség esetén 45,5% körül van, azonban 30 ml/min alatti GFR (4-es stádium) esetén már 67,8% (85). A krónikus vesebetegséggel járó dyslipidaemiára elsősorban az emelkedett triglicerid- és alacsony HDL-koleszterin-értékek jellemzőek. Az LDL-koleszterin-szint – pusztán a vesebetegség következtében – általában nem magas. Az alacsony HDL-koleszterin-szint mellett annak jótékony antioxidáns és anti-inflammatorikus hatása is gyengébb vesebetegség esetén. A dyslipidaemia nemcsak a cardiovascularis rizikót növeli, hanem a vesebetegség progressziójával is egyértelmű kapcsolatot mutat (86). Egyes korábbi, kis elemszámú vizsgálat felvetette a lehetőségét, hogy statin alkalmazása lassíthatja a vesebetegség progresszióját (87, 88). Ugyanakkor sem a SHARP vizsgálat, sem más nagy, prospektív vizsgálatok nem tudták megerősíteni a statinok renoprotektív hatását (89). Egyes vizsgálatok szerint a statinok antiinflammatorikus, valamint antioxidáns hatása is hozzájárul a cardiovascularis rizikó csökkentéséhez (90–92).

Noha vesebetegségben igen gyakori a trigliceridszint emelkedése, fibrátkészítményt általában nem adunk. Fibrát alkalmazása mellett gyakran a kreatininszint emelkedését észleljük. Ez feltehetően nem a vesefunkcióra gyakorolt káros hatás, hanem pusztán a kreatinin tubularis szekréciójának csökkenését tükrözi, így negatív következménnyel nem jár. (Hasonló hatást látunk sumetrolim adásakor is.)

Egy diabeteses betegek körében fenofibráttal végzett vizsgálat adatai alapján a fibrátok besűkülte vesefunkció esetén is csökkentették a cardiovascularis rizikót, az ACCORD vizsgálatban statin mellett adva viszont nem volt további előnye a fibrátterápiának (93, 94). Így fibrát és statin együttes adása vesebetegség esetén nem javasolt.

A cardiovascularis rizikó csökkentésén túl a statinoknak további előnyös hatásuk is van hypertoniás vesebetegek körében: képesek a vérnyomás és proteinuria vagy albuminuria további csökkentésére is (95).

Több megfigyeléses vizsgálat igazolta az összefüggést a statinterápia és szisztolés, valamint diasztolés vérnyomás csökkenése között hypertoniás betegekben. Egy hat hónapos, több mint 900 beteget bevonó, randomizált, placebo-kontrollált vizsgálat szintén alátámasztotta, hogy statin szedése esetén mind a diasztolés, mind a szisztolés vérnyomás számottevő mértékben csökken (92). A statinok vérnyomáscsökkentő hatását számos mechanizmus magyarázhatja. Egyrészt ismert, hogy a statinok növelik az endothel nitrogén-monoxid-szintetáz aktivitá-

A vesebetegek gondozásának, a hypertonia és proteinuria agresszív kezelésének a vesebetegség progresszióját és egyben a cardiovascularis rizikó csökkentését kell céloznia.

sát, így a vasodilatator nitrogén-monoxid (NO)-szintézis növelése következtében az endothelfunkció javult (96, 97). Szintén igazolták, hogy statinok az AngII-receptor expresszióját is csökkentik, mely hozzájárulhat az antihipertenzív hatáshoz (98). Ugyanakkor nem dyslipidaemiás betegekben a CARE vizsgálat nem igazolta a statinok vérnyomáscsökkentő hatását (99).

Kísérletes adatok igazolják, hogy hipertenzív állatokban a statinok csökkentik a norepinephrinürítést is. Számos humán klinikai vizsgálat szintén alátámasztotta, hogy a statinok képesek jelentős mértékben csökkenteni a szimpatikus idegrendszer aktivitását hypertoniás vesebetegekben (100–105). Ezen hatások függetlennek bizonyultak a lipidcsökkentő hatástól. Nem dyslipidaemiás, korábban statint nem szedő hypertoniás betegek esetén szintén igazolták, hogy négyhetes statinkezelés hatására jelentősen csökkent a szimpatikus idegrendszer aktivitása. Ugyanakkor javult az endothelfüggetlen vasodilatatio (feltehetően az alacsonyabb szimpatikus aktivitás miatt), de az endothelfüggő vasodilatációra nem volt hatással a statinkezelés (102). Ugyanakkor dializált vesebetegek körében nem tudták igazolni a statinok sympathicotoniát csökkentő hatását.

Az ALERT és a skandináv simvastatinvizsgálatok adatai alapján statint szedő betegek vese-funkciójának hanyatlása lassabb ütemű volt, mint a statint nem szedőké. Ugyanakkor más vizsgálatok (SHARP, ALLHAT) ezt az összefüggést nem tudták igazolni (106–110).

Több kisebb vizsgálat igazolta, hogy kóros mértékű microalbuminuria vagy proteinuria esetén statinok alkalmazása a fehérjeürítés mértékét csökkentette. A PREVENT-IT vizsgálat, valamint 23 randomizált vizsgálat több mint 39 ezer beteg adatait összefoglaló metaanalízis is igazolta, hogy statin adásával az albuminuria vagy proteinuria mértéke csökkenthető (111, 112).

A statinok számos, lipidanyagcserén jelentősen túlmutató, kedvező cardiovascularis hatása miatt alkalmazásuk egyre szélesebb indikációs körben elfogadott. A fenti adatok alapján nem dializált vesebetegek körében az antihipertenzív terápia kiegészítésére, a vérnyomás, a proteinuria és a cardiovascularis rizikó további csökkentésére mindenképpen javasoltak.

Összefoglalás

A hypertonia előfordulása vesebetegségben nagyon gyakori. Amennyiben vesebetegünknel nem találunk magas vérnyomást, gondoljunk a maszkolt hypertoniára, és mindenképpen java-

soljuk a rendszeres otthoni vérnyomásmérést, vérnyomásnapló vezetését, illetve fontoljuk meg ABPM-vizsgálat végzését.

A vesebetegek cardiovascularis rizikója a nem vesebetegekhez képest nagy, és e rizikó a vesebetegség, valamint a hypertonia súlyosságával arányosan nő. A hypertonia kezelésének célja a cardiovascularis rizikó csökkentése mellett a vesebetegség progressziójának lassítása kell legyen. Ezen szempontok szerint a terápia hatékonyságának jó mutatója a proteinuria vagy microalbuminuria csökkenése.

A betegek kezelésének alapja a sószegény diéta mellett elsősorban a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszert gátló szer kell, hogy legyen, melyet diuretikummal vagy kalciumcsatorna-blokkolóval érdemes kiegészíteni. A szimpatikus idegrendszer kórosan fokozott aktivitása minden vesebetegnél megfigyelhető, és hozzájárul a hypertonia kialakulásához, fenntartásához és a szervkárosodáshoz is. Éppen ezért a sympathicotonia csökkentése szintén fontos tényezője a betegek kezelésének. A statinoknak számos, lipidanyagcserén kívüli előnyös hatásuk is van, ezért nem dializált vesebetegek terápiajának fontos kiegészítői.

A betegek terápiahűségének javítása, a felírt tabletták számának csökkentése érdekében ajánlott a hosszú hatású, naponta egyszeri bevételt igénylő, valamint a kombinált készítmények alkalmazása. Egyidejűleg azonban figyelni kell arra, hogy ne csak a nappali, hanem az éjszakai vérnyomást is megfelelően kontrolláljuk, hiszen a vesebetegek körében gyakori az éjszakai vérnyomáscsökkenés elmaradása. A vérnyomás diurnális ritmusának megfelelő beállításával talán csökkenthetjük a cardiovascularis események előfordulását is.

A betegek kezelésének megtervezésekor, a terápia ellenőrzésekor mindenképpen szem előtt kell tartani a beteg általános állapotát, társbetegségeit, funkcionális státuszát, és kerülni kell az orthostaticus hypotonia, következményes elesés, csonttörés rizikóját, valamint – különösen a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszert gátló szerek esetén – kerülni kell a kiszáradás lehetőségét és a betegek vesefunkcióját, káliumszintjét rendszeresen ellenőrizni kell. Ugyanakkor nem szabad félni az antihipertenzív kezeléstől, és megfelelő vérnyomáskontrollra kell törekedni, mert ezzel egyértelműen javíthatjuk betegeink életkilátásait.

Terjedelmi okok miatt a témához ajánlott szakirodalmat az érdeklődők az elitmed.hu weboldalon, a LAM elektronikus kiadásában, a szabadon és teljes terjedelemben letölthető közlemény végén találják.

Irodalom

1. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39(2 Suppl 1):S1-266. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11904577>. <https://doi.org/10.1007/bf02736671>
2. De Nicola L, Zoccali C. Chronic kidney disease prevalence in the general population: heterogeneity and concerns. *Nephrol Dial Transplant* 2016;31(3):331-5. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfv427>
3. Kiss I, Jánosi I, Kékes E. Mi jellemzi a hypertóniás betegeket Magyarországon? Adatok a Magyar Hypertonia Társaság Hypertonia Regiszter vizsgálatából. I. rész. *Háziorvos Továbbképző Szle* 2003;8:772-5.
4. Whaley-Connell AT, Sowers JR, Stevens LA, et al. CKD in the United States: Kidney Early Evaluation Program (KEEP) and National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999-2004. *Am J Kidney Dis* 2008;51(4 Suppl 2):S13-20. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2007.12.016>
5. Ridao N, Luño J, García de Vinuesa S, Gómez F, Tejedor A, Valderrábano F. Prevalence of hypertension in renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16(Suppl 1):70-3. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11369826>. Accessed April 30, 2019. https://doi.org/10.1093/ndt/16.suppl_1.70
6. Buckalew VM, Berg RL, Wang SR, Porush JG, Rauch S, Schulman G. Prevalence of hypertension in 1,795 subjects with chronic renal disease: the modification of diet in renal disease study baseline cohort. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Am J Kidney Dis* 1996;28(6):811-21. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8957032>. [https://doi.org/10.1016/s0272-6386\(96\)90380-7](https://doi.org/10.1016/s0272-6386(96)90380-7)
7. Kefale B, Alebachew M, Tadesse Y, Engidawork E. Quality of life and its predictors among patients with chronic kidney disease: A hospital-based cross sectional study. *PLoS One* 2019;14(2):e0212184. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0212184>
8. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998;32(5 Suppl 3):S112-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9820470>. Accessed April 30, 2019. <https://doi.org/10.1053/ajkd.1998.v32.pm9820470>
9. Radhakrishnan J, Remuzzi G, Saran R, et al. Taming the chronic kidney disease epidemic: a global view of surveillance efforts. *Kidney Int* 2014;86(2):246-50.
10. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2003;108(17):2154-69. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000095676.90936.80>
11. Chen J, Muntner P, Hamm LL, et al. The metabolic syndrome and chronic kidney disease in U.S. adults. *Ann Intern Med* 2004;140(3):167-74. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14757614>. Accessed April 30, 2019.
12. Turnbull F. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet (London, England)* 2003;362(9395):1527-35. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14615107>. Accessed April 30, 2019. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(03\)14739-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(03)14739-3)
13. Weir MR. Clinical commentary: how to choose blood pressure goals and treatment: influence of estimated glomerular filtration rate and albuminuria. *Trans Am Clin Climatol Assoc* 2008;119:53-61; discussion 61-3. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18596856>. Accessed April 30, 2019.
14. Etehad D, Emdin CA, Kiran A, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2016;387(10022):957-67. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(15\)01225-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(15)01225-8)
15. Xie W, Zheng F, Evangelou E, et al. Blood pressure-lowering drugs and secondary prevention of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *J Hypertens* 2018;36(6):1256-65. <https://doi.org/10.1097/hjh.0000000000001720>
16. Palmer SC, Mavridis D, Navarese E, et al. Comparative efficacy and safety of blood pressure-lowering agents in adults with diabetes and kidney disease: a network meta-analysis. *Lancet (London, England)* 2015;385(9982):2047-56. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(14\)62459-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(14)62459-4)
17. Freedman BI, Kopp JB, Winkler CA, et al. Polymorphisms in the nonmuscle myosin heavy chain 9 gene (MYH9) are associated with albuminuria in hypertensive African Americans: the HyperGEN study. *Am J Nephrol* 2009;29(6):626-32. <https://doi.org/10.1159/000194791>
18. Freedman BI, Iskandar SS, Appel RG. The link between hypertension and nephrosclerosis. *Am J Kidney Dis* 1995;25(2):207-21. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7847347>. [https://doi.org/10.1016/0272-6386\(95\)90001-2](https://doi.org/10.1016/0272-6386(95)90001-2)
19. Freedman BI, Hicks PJ, Boström MA, et al. Polymorphisms in the non-muscle myosin heavy chain 9 gene (MYH9) are strongly associated with end-stage renal disease historically attributed to hypertension in African Americans. *Kidney Int* 2009;75(7):736-45. <https://doi.org/10.1038/ki.2008.701>
20. Skorecki KL, Wasser WG. Hypertension-misattributed kidney disease in African Americans. *Kidney Int* 2013;83(1):6-9. <https://doi.org/10.1038/ki.2012.369>
21. Hsu C-Y. Does non-malignant hypertension cause renal insufficiency? Evidence-based perspective. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2002;11(3):267-72. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11981255>. <https://doi.org/10.1097/00041552-200205000-00001>
22. Meyrier A, Simon P. Nephroangiosclerosis and hypertension: things are not as simple as you might think. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11(11):2116-20. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8941562>. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.ndt.a027120>
23. Luft FC. Hypertensive nephrosclerosis-a cause of end-stage renal disease? *Nephrol Dial Transplant* 2000;15(10):1515-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11007815>. <https://doi.org/10.1093/ndt/15.10.1515>
24. Weisstuch JM, Dworkin LD. Does essential hypertension cause end-stage renal disease? *Kidney Int Suppl* 1992;36:S33-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1614065>
25. Guyton AC, Coleman TG, Cowley A V, Scheel KW, Manning RD, Norman RA. Arterial pressure regulation. Overriding dominance of the kidneys in long-term regulation and in hypertension. *Am J Med* 1972;52(5):584-94. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4337474>. Accessed April 30, 2019. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(72\)90050-2](https://doi.org/10.1016/0002-9343(72)90050-2)
26. Langstan JB, Guyton AC, Douglas BH, Dorsett PE, Russel A, McCaa RE. Effect of changes in salt intake on arterial pressure and renal function in partially nephrectomized dogs. *Circ Res* 1963;12(5):508-13. <https://doi.org/10.1161/01.Res.12.5.508>
27. Mu J, Zheng S, Lian Q, Liu F, Liu Z. Evolution of blood pressure from adolescents to youth in salt sensitivities: a 18-year follow-up study in Hanzhong children cohort. *Nutr J* 2012;11(1):70. <https://doi.org/10.1186/1475-2891-11-70>
28. Gonzalez SR, Ferrão FM, Souza AM de, Lowe J, Morcillo L da SL. Inappropriate activity of local renin-angiotensin-aldosterone system during high salt intake: impact on the cardio-renal axis. *J Bras Nefrol* 40(2):170-8. <https://doi.org/10.1590/2175-8239-jbn-3661>
29. Mann JFE. Overview of hypertension in acute and chronic kidney disease. In: UpToDate. Accessed 0. Waltham, MA: UpToDate; 2018.
30. Írarsang C, Járjai Z. A Magyar Hypertonia Társaság Szakmai Irányelve. *Hypertonia és Nephrol* 2018;22(S5):1-36.
31. Pogue V, Rahman M, Lipkowitz M, et al. Disparate estimates

- of hypertension control from ambulatory and clinic blood pressure measurements in hypertensive kidney disease. *Hypertens (Dallas, Tex 1979)* 2009;53(1):20-7. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.108.115154>
32. Bangash F, Agarwal R. Masked hypertension and white-coat hypertension in chronic kidney disease: a meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4(3):656-64. <https://doi.org/10.2215/cjn.05391008>
 33. Parati G, Ochoa JE, Bilo G, et al. Hypertension in Chronic Kidney Disease Part 1. *Hypertension* 2016;67(6):1093-101.
 34. Minutolo R, Gabbai FB, Agarwal R, et al. Assessment of achieved clinic and ambulatory blood pressure recordings and outcomes during treatment in hypertensive patients with CKD: a multicenter prospective cohort study. *Am J Kidney Dis* 2014;64(5):744-52. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2014.06.014>
 35. Agarwal R, Andersen MJ. Prognostic importance of ambulatory blood pressure recordings in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2006;69(7):1175-80. <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5000247>
 36. Agarwal R, Andersen MJ. Correlates of systolic hypertension in patients with chronic kidney disease. *Hypertens (Dallas, Tex 1979)*. 2005;46(3):514-20. <https://doi.org/10.1161/01.hyp.0000178102.85718.66>
 37. Haruhara K, Tsuboi N, Koike K, et al. Renal histopathological findings in relation to ambulatory blood pressure in chronic kidney disease patients. *Hypertens Res* 2015;38(2):116-22. <https://doi.org/10.1038/hr.2014.140>
 38. Hermida RC, Ayala DE, Mojon A, Fernandez JR. Influence of time of day of blood pressure-lowering treatment on cardiovascular risk in hypertensive patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2011;34(6):1270-6. <https://doi.org/10.2337/dc11-1611>
 39. Hermida RC, Ayala DE, Mojon A, Fernández JR. Bedtime dosing of antihypertensive medications reduces cardiovascular risk in CKD. *J Am Soc Nephrol* 2011;22(12):2313-21. <https://doi.org/10.1681/asn.2011040361>
 40. Snyder JJ, Collins AJ. KDOQI hypertension, dyslipidemia, and diabetes care guidelines and current care patterns in the United States CKD population: National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2004. *Am J Nephrol* 2009;30(1):44-54. <https://doi.org/10.1159/000201014>
 41. Sarafidis PA, Li S, Chen S-C, et al. Hypertension awareness, treatment, and control in chronic kidney disease. *Am J Med* 2008;121(4):332-40.
 42. Kiss I, Pál L, Schanberg Z, et al. A hypertoniabetegség kezelésének szemléletváltása Magyarországon. Az „Eljen 140/90 alatt!” Program 5 éve és eredményei. *Hypertonia és Nephrol* 2011;15(2):53-9.
 43. Cook NR, Appel LJ, Whelton PK. Sodium Intake and All-Cause Mortality Over 20 Years in the Trials of Hypertension Prevention. *J Am Coll Cardiol* 2016;68(15):1609-17. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.07.745>
 44. Sanghavi S, Vassalotti JA. Dietary sodium: a therapeutic target in the treatment of hypertension and CKD. *J Ren Nutr* 2013;23(3):223-7. <https://doi.org/10.1053/j.jrn.2013.01.027>
 45. Powe NR, Bibbins-Domingo K. Dietary salt, kidney disease, and cardiovascular health. *JAMA* 2016;315(20):2173-4. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.5985>
 46. Ying WZ, Sanders PW. Dietary salt modulates renal production of transforming growth factor-beta in rats. *Am J Physiol* 1998;274(4):F635-41. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.1998.274.4.f635>
 47. Fellner RC, Cook AK, O'Connor PM, Zhang S, Pollock DM, Inscho EW. High-salt diet blunts renal autoregulation by a reactive oxygen species-dependent mechanism. *Am J Physiol Renal Physiol* 2014;307(1):F33-40. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00040.2014>
 48. Smyth A, O'Donnell MJ, Yusuf S, et al. Sodium intake and renal outcomes: a systematic review. *Am J Hypertens* 2014;27(10):1277-84.
 49. Jafar TH, Schmid CH, Landa M, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and progression of nondiabetic renal disease. A meta-analysis of patient-level data. *Ann Intern Med* 2001;135(2):73-87. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11453706>. Accessed May 1, 2019. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-135-2-200107170-00007>
 50. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345(12):851-60. <https://doi.org/10.1056/nejmoa011303>
 51. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001;345(12):861-9. <https://doi.org/10.1056/nejmoa011161>
 52. Damman K, Lambers-Heerspink HJ. Are renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors lifesaving in chronic kidney disease? *J Am Coll Cardiol* 2014;63(7):659-60. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.10.051>
 53. Farquharson CAJ, Struthers AD. Gradual reactivation over time of vascular tissue angiotensin I to angiotensin II conversion during chronic lisinopril therapy in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2002;39(5):767-75. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11869839>. Accessed May 1, 2019. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(02\)01689-3](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(02)01689-3)
 54. Mann JFE, Schmieder RE, McQueen M, et al. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet (London, England)* 2008;372(9638):547-53. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(08\)61236-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(08)61236-2)
 55. McAlister FA, Zhang J, Tonelli M, et al. The safety of combining angiotensin-converting-enzyme inhibitors with angiotensin-receptor blockers in elderly patients: a population-based longitudinal analysis. *CMAJ* 2011;183(6):655-62. <https://doi.org/10.1503/cmaj.101333>
 56. Gross O, Schulze-Lohoff E, Koepke M-L, et al. Antifibrotic, nephroprotective potential of ACE inhibitor vs AT1 antagonist in a murine model of renal fibrosis. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19(7):1716-23. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfh219>
 57. Bhandari S, Ives N, Brettell EA, et al. Multicentre randomized controlled trial of angiotensin-converting enzyme inhibitor/angiotensin receptor blocker withdrawal in advanced renal disease: the STOP-ACEi trial. *Nephrol Dial Transplant* 2016;31(2):255-61. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfv346>
 58. Bombace AS, Ksbirsagar AV, Amamoo MA, Klemmer PJ. Change in proteinuria after adding aldosterone blockers to ACE inhibitors or angiotensin receptor blockers in CKD: a systematic review. *Am J Kidney Dis* 2008;51(2):199-211. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2007.10.040>
 59. Mehdi UF, Adams-Huet B, Raskin P, Vega GL, Toto RD. Addition of angiotensin receptor blockade or mineralocorticoid antagonism to maximal angiotensin-converting enzyme inhibition in diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2009;20(12):2641-50. <https://doi.org/10.1681/asn.2009070737>
 60. Guney I, Selcuk NY, Altintepe L, Atalay H, Başarali MK, Büyükbay S. Antifibrotic effects of aldosterone receptor blocker (spironolactone) in patients with chronic kidney disease. *Ren Fail* 2009;31(9):779-84. <https://doi.org/10.3109/08860220903150312>
 61. Khosla N, Kalaitzidis R, Bakeris GL. Predictors of hyperkalemia risk following hypertension control with aldosterone blockade. *Am J Nephrol* 2009;30(5):418-24. <https://doi.org/10.1159/000237742>
 62. Gaber L, Walton C, Brown S, Bakeris G. Effects of different antihypertensive treatments on morphologic progression of diabetic nephropathy in uninephrectomized dogs. *Kidney Int* 1994;46(1):161-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7933834>. <https://doi.org/10.1038/ki.1994.255>
 63. Griffin KA, Picken MM, Bidani AK. Deleterious effects of calcium channel blockade on pressure transmission and glomerular injury in rat remnant kidneys. *J Clin Invest* 1995;96(2):793-800. <https://doi.org/10.1172/jci118125>
 64. Kumagai H, Hayashi K, Kumamaru H, Saruta T. Amlodipine is comparable to angiotensin-converting enzyme

- inhibitor for long-term renoprotection in hypertensive patients with renal dysfunction: a one-year, prospective, randomized study. *Am J Hypertens* 2000;13(9):980-5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10981547>. [https://doi.org/10.1016/s0895-7061\(00\)00287-9](https://doi.org/10.1016/s0895-7061(00)00287-9)
65. de Leeuw PW, Ruilope LM, Palmer CR, et al. Clinical significance of renal function in hypertensive patients at high risk: results from the INSIGHT trial. *Arch Intern Med* 164(22):2459-64. <https://doi.org/10.1001/archinte.164.22.2459>
 66. Kloke HJ, Branten AJ, Huysmans FT, Wetzels JF. Anti-hypertensive treatment of patients with proteinuric renal diseases: risks or benefits of calcium channel blockers? *Kidney Int* 1998;53(6):1559-73. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.1998.00912.x>
 67. Kasiske BL, Kalil RS, Ma JZ, Liao M, Keane WF. Effect of antihypertensive therapy on the kidney in patients with diabetes: a meta-regression analysis. *Ann Intern Med* 1993; 118(2):129-38. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8416309>. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-118-2-199301150-00009>
 68. Zhao H-J, Li Y, Liu S-M, et al. Effect of calcium channels blockers and inhibitors of the renin-angiotensin system on renal outcomes and mortality in patients suffering from chronic kidney disease: systematic review and meta-analysis. *Ren Fail* 2016;38(6):849-56. <https://doi.org/10.3109/0886022x.2016.1165065>
 69. Thamcharoen N, Susantitaphong P, Wongrakpanich S, et al. Effect of N- and T-type calcium channel blocker on proteinuria, blood pressure and kidney function in hypertensive patients: a meta-analysis. *Hypertens Res* 2015;38(12):847-55. <https://doi.org/10.1038/hr.2015.69>
 70. Robles NR, Fici F, Grassi G. Dihydropyridine calcium channel blockers and renal disease. *Hypertens Res* 2017;40(1):21-8. <https://doi.org/10.1038/hr.2016.85>
 71. Romanin C, Seydl K, Glossmann H, Schindler H. The dihydropyridine nifedipine inhibits T-type Ca²⁺ currents in atrial myocytes. *Pflügers Arch* 1992;420(3-4):410-2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1598197>. <https://doi.org/10.1007/bf00374478>
 72. Bakris GL, Weir MR, Secic M, Campbell B, Weis-McNulty A. Differential effects of calcium antagonist subclasses on markers of nephropathy progression. *Kidney Int* 2004;65(6):1991-2002. <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2004.00620.x>
 73. Petras D, Koutrotsos K, Kordalis A, Tsioufis C, Stefanadis C. The role of sympathetic nervous system in the progression of chronic kidney disease in the era of catheter based sympathetic renal denervation. *Curr Clin Pharmacol* 2013;8(3):197-205. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23173962>. <https://doi.org/10.2174/15748847113089990047>
 74. Zoccali C, Mallamaci F, Parlongo S, et al. Plasma norepinephrine predicts survival and incident cardiovascular events in patients with end-stage renal disease. *Circulation* 2002. <https://doi.org/10.1161/bc1102.105261>
 75. Agarwal R, Sinha AD, Pappas MK, Abraham TN, Teegne GG. Hypertension in hemodialysis patients treated with atenolol or lisinopril: a randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant* 2014;29(3):672-81. <https://doi.org/10.1093/ndt/gft515>
 76. Epstein M, Oster JR. Beta blockers and renal function: a reappraisal. *J Clin Hypertens* 1985.
 77. Hart PD, Bakris GL. Should beta-blockers be used to control hypertension in people with chronic kidney disease? *Semin Nephrol* 2007;27(5):555-64. <https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2007.07.003>
 78. Bakris GL, Hart P, Ritz E. Beta blockers in the management of chronic kidney disease. *Kidney Int* 2006;70(11):1905-13. <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5001835>
 79. Wang Y, Niu M, Yin S, Zhang F, Shi R. Nephroprotective effects of nebulivol in 2K1C rats through regulation of the kidney ROS-ADMA-NO pathway. *Pharmacol Rep* 2018;70(5):917-29. <https://doi.org/10.1016/j.pharep.2018.04.004>
 80. Bauduceau B, Mayaudon H, Dupuy O. Rilmenidine in the hypertensive type-2 diabetic: A controlled pilot study versus captopril. *Eur J Prev Cardiol* 2000. <https://doi.org/10.1177/204748730000700110>
 81. Otto CM. Statins for primary prevention of cardiovascular disease. *Heart* 2017;103(7):477-8.
 82. Rysz J, Aronow WS, Stolarek RS, Hannam S, Mikhailidis DP, Banach M. Nephroprotective and clinical potential of statins in dialyzed patients. *Expert Opin Ther Targets* 2009;13(5):541-50. <https://doi.org/10.1517/14728220902882130>
 83. Barylski M, Nikfar S, Mikhailidis DP, et al. Statins decrease all-cause mortality only in CKD patients not requiring dialysis therapy - a meta-analysis of 11 randomized controlled trials involving 21,295 participants. *Pharmacol Res* 2013;72:35-44. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2013.03.007>
 84. Nikolic D, Banach M, Nikfar S, et al. A meta-analysis of the role of statins on renal outcomes in patients with chronic kidney disease. Is the duration of therapy important? *Int J Cardiol* 2013;168(6):5437-47. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.08.060>
 85. Kuznik A, Mardekian J, Tarasenko L. Evaluation of cardiovascular disease burden and therapeutic goal attainment in US adults with chronic kidney disease: An analysis of national health and nutritional examination survey data, 2001-2010. *BMC Nephrol* 2013. <https://doi.org/10.1186/1471-2369-14-132>
 86. Chen S-C, Hung C-C, Kuo M-C, et al. Association of dyslipidemia with renal outcomes in chronic kidney disease. *PLoS One* 2013;8(2):e55643.
 87. Fried LF, Orchard TJ, Kasiske BL. Effect of lipid reduction on the progression of renal disease: a meta-analysis. *Kidney Int* 2001;59(1):260-9. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2001.00487.x>
 88. Bianchi S, Bigazzi R, Caiazza A, Campese VM. A controlled, prospective study of the effects of atorvastatin on proteinuria and progression of kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003;41(3):565-70. <https://doi.org/10.1053/ajkd.2003.50140>
 89. Palmer SC, Navaneethan SD, Craig JC, et al. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for people with chronic kidney disease not requiring dialysis. *Cochrane database Syst Rev* 2014;(5):CD007784. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd007784.pub2>
 90. Oesterle A, Laufs U, Liao JK. Pleiotropic effects of statins on the cardiovascular system. *Circ Res* 2017.
 91. Pella D, Rybar R, Mechirova V. Pleiotropic effects of statins. *Acta Cardiol Sin* 2005.
 92. Sadowitz B, Maier KG, Gahtan V. Basic science review: Statin therapy - Part I: The pleiotropic effects of statins in cardiovascular disease. *Vasc Endovascular Surg* 2010;44(4):241-51. <https://doi.org/10.1177/1538574410362922>
 93. Keech A, Simes RJ, Barter P, et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet (London, England)* 2005; 366(9500):1849-61. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(05\)67667-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(05)67667-2)
 94. Mychaleckyj JC, Craven T, Nayak U, et al. Reversibility of fenofibrate therapy-induced renal function impairment in ACCORD type 2 diabetic participants. *Diabetes Care* 2012; 35(5):1008-14. <https://doi.org/10.2337/dc11-1811>
 95. Douglas K, O'Malley PG, Jackson JL. Meta-analysis: The effect of statins on albuminuria. *Ann Intern Med* 2006.
 96. Kaesemeyer WH, Caldwell RB, Huang J, Caldwell RW. Pravastatin sodium activates endothelial nitric oxide synthase independent of its cholesterol-lowering actions. *J Am Coll Cardiol* 1999;33(1):234-41. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9935036>. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(98\)00514-2](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(98)00514-2)
 97. Amin-Hanjani S, Tagliano NE, Yamada M, Huang PL, Liao JK, Moskowitz MA. Mevastatin, an HMG-CoA reductase inhibitor, reduces stroke damage and upregulates endothelial nitric oxide synthase in mice. *Stroke* 2001;32(4):980-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11283400>. <https://doi.org/10.1161/01.str.32.4.980>
 98. Nickenig G, Bäumer AT, Temur Y, Kebben D, Jochenhövel F, Böhm M. Statin-sensitive dysregulated AT1 receptor function and density in hypercholesterolemic men. *Circulation* 1999;100(21):2131-4.

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10571970>.
<https://doi.org/10.1161/01.cir.100.21.2131>
99. Tonelli M, Sacks F, Pfeffer M, Lopez-Jimenez F, Jhangri GS, Curhan G. Effect of pravastatin on blood pressure in people with cardiovascular disease. *J Hum Hypertens* 2006;20(8):560-5.
<https://doi.org/10.1038/sj.jhh.1002036>
 100. Narsipur SS, Srinivasan B, Singh B. Effect of simvastatin use on autonomic function in patients with end stage renal disease. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets* 2011;11(1):53-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21446902>.
<https://doi.org/10.2174/187152911795945178>
 101. Siddiqi L, Joles JA, Oey PL, Blankestijn PJ. Atorvastatin reduces sympathetic activity in patients with chronic kidney disease. *J Hypertens* 2011;29(11):2176-80.
<https://doi.org/10.1097/hjh.0b013e32834ae3c7>
 102. McGowan CL, Murai H, Millar PJ, Notarius CF, Morris BL, Floras JS. Simvastatin reduces sympathetic outflow and augments endothelium-independent dilation in non-hyperlipidaemic primary. *Hypertension Heart* 2013;99(4):240-6.
<https://doi.org/10.1136/heartjnl-2012-302980>
 103. Gomes ME, Tack CJ, Verbeugt FW, Smits P, Lenders JWM. Sympathoinhibition by atorvastatin in hypertensive patients. *Circ J* 2010;74(12):2622-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20953062>.
<https://doi.org/10.1253/circj.cj-10-0427>
 104. Lewandowski J, Si ski M, Bidiuk J, et al. Simvastatin reduces sympathetic activity in men with hypertension and hypercholesterolemia. *Hypertens Res* 2010;33(10):1038-43.
<https://doi.org/10.1038/hr.2010.137>
 105. Si ski M, Lewandowski J, Ciarka A, et al. Atorvastatin reduces sympathetic activity and increases baroreceptor reflex sensitivity in patients with hypercholesterolaemia and systemic arterial. *Hypertension Cardiol Pol* 2009;67(6):613-20. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19618317>.
 106. Fellström B, Holdaas H, Jardine AG, et al. Effect of fluvastatin on renal end points in the Assessment of Lescol in Renal Transplant (ALERT) trial. *Kidney Int* 2004;66(4):1549-55.
<https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2004.00919.x>
 107. Huskey J, Lindenfeld J, Cook T, et al. Effect of simvastatin on kidney function loss in patients with coronary heart disease: findings from the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Atherosclerosis* 2009;205(1):202-6.
<https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2008.11.010>
 108. Rahman M, Baimbridge C, Davis BR, et al. Progression of kidney disease in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin versus usual care: a report from the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Am J Kidney Dis* 2008;52(3):412-24.
<https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2008.05.027>
 109. 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 randomised placebo-controlled trial 2011:2181-92.
<https://doi.org/10.1016/j.ymed.2011.08.055>
 110. Kimura G, Kasahara M, Ueshima K, et al. Effects of atorvastatin on renal function in patients with dyslipidemia and chronic kidney disease: assessment of clinical usefulness in CKD patients with atorvastatin (ASUCA) trial. *Clin Exp Nephrol* 2017;21(3):417-24.
<https://doi.org/10.1007/s10157-016-1304-6>
 111. Asselbergs FW, Diercks GFH, Hillege HL, et al. Effects of fosinopril and pravastatin on cardiovascular events in subjects with microalbuminuria. *Circulation* 2004;110(18):2809-16.
<https://doi.org/10.1161/01.cir.0000146378.65439.7a>
 112. Zhang Z, Wu P, Zhang J, Wang S, Zhang G. The effect of statins on microalbuminuria, proteinuria, progression of kidney function, and all-cause mortality in patients with non-end stage chronic kidney disease: A meta-analysis. *Pharmacol Res* 2016;105:74-83.
<https://doi.org/10.1016/j.phrs.2016.01.005>

Immunonkológiai terápia a nem kissejtes tüdőrákban szenvedő betegeknél

Csánky Eszter

IMMUNO-ONCOLOGY THERAPY IN PATIENTS WITH NON-SMALL CELL LUNG CANCER

A dohányzásról leszoktató és tüdőrákszűrő programok bevezetése ellenére is a hörgőrák miatti halálozás vezetett évtizedek óta a mortalitási statisztikát a daganatok okozta halálozások között világviszonylatban. A platina-bázisú kemoterápia nem változtatta meg alapjaiban a nem kissejtes tüdőrák (non small cell lung cancer, NSCLC) kezelésének eredményességét. Az elmúlt években előtérbe kerülő immunterápiás kezelések egyik legújabb megközelítési módja, az úgynevezett immune checkpoint (immunellenőrző-pont-) blokkoló szerek alkalmazása azonban új lehetőség a terápiában. Az ide tartozó PD-1- és PD-L1-blokkolókkal tüdőrákban nagyszámú klinikai vizsgálatot végeztek, és a vizsgálatok eredménye alapján törzskönyvezték őket a daganat III.B/IV. stádiumában. 2018-ban ismét mérőföldkőhöz érkeztünk a tüdőrák immunonkológiai kezelésében, ugyanis az előzőkhöz képest egy korábbi stádiumban, a III.A/III.B stádiumú, inoperábilis, kemoradioterápiát követően nem progresszív, nem kissejtes tüdőrák kezelésében törzskönyvezték a durvalumab konszolidációs terápiát a PACIFIC klinikai vizsgálat eredményei alapján. A PACIFIC hármasszű, randomizált, kettős vak, placebokontrollált, multicentrikus vizsgálat volt a durvalumab konszolidációs terápia hatásosságának és biztonságosságának értékelésére olyan, irresekkábilis, III. stádiumú, nem kissejtes tüdőcarcinomás betegek körében, akik nem progresszíváltak a platinabázisú kemoirradiációs terápiát követően. A daganat PD-L1-expressziós szintjének meghatározása nem volt bevélasztási kritérium. A vizsgálatban 713 beteget randomizáltak 2:1 arányban a durvalumab- és a placeboágra, elsődleges végpontként a progressziómentes túlélést (progression free survival, PFS) és a teljes túlélést (overall survival, OS) határozták meg.

Despite decades of smoking cessation programs, and lung cancer screening programs, mortality due to bronchial cancer leads the mortality statistics among cancer deaths worldwide. Platinum-based chemotherapy has not fundamentally altered the effectiveness of treating non-small cell lung cancer (NSCLC). One of the newest approaches to the use of immunotherapeutic treatments in recent years is the so-called. use of immune checkpoint blocking agents. PD-1 and PD-L1 blockers of this type have been subjected to a large number of clinical trials in lung cancer and were reported by the tumor III.B / IV. stage.

Last year, in 2018, we again came up with a milestone in the treatment of lung cancer immuno-oncology, as compared to the previous stage, III.A / III.B Durvalumab consolidation therapy for non-small cell lung cancer after inoperative, non-chemo-radiotherapy phase I, is based on the results of the PACIFIC clinical trial. PACIFIC was a triple-phase, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre study to evaluate the efficacy and safety of durvalumab consolidation therapy, irresistible, III. patients with non-small cell lung carcinoma who have not progressed after platinum-based chemo-radiotherapy. The PD-L1 expression level of the tumor was not an admission criterion. In the study, 713 patients were randomized to durvalumab and placebo for 2:1, progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) as their primary endpoint.

Summarizing the results of the study, durvalumab provided significant benefit to patients at both endpoints. PFS and OS values were also significantly longer for durvalumab than placebo, and the

dr. CSÁNKY Eszter osztályvezető főorvos (levelezési cím/correspondence):
Borsod-Abaúj-Zemplén Megyei Központi Kórház és Egyetemi Oktató Kórház, Semmelweis Tagkórház,
Tüdőgyógyászati Osztály/Borsod-Abaúj Zemplén County Central Hospital and University Teaching Hospital,
Semmelweis Member Hospital, Department of Pulmonology;
H-3529 Miskolc, Csabai kapu 9–11. E-mail: ecsanky@yahoo.com

Érkezett: 2019. május 7. Elfogadva: 2019. május 30.

<https://doi.org/10.33616/lam.29.024>

A vizsgálat eredményeit összefoglalva, a durvalumab mindkét végpontban szignifikáns előnyt biztosított a betegek számára. A PFS- és az OS-érték is szignifikánsan hosszabb volt a durvalumabot kapók között, mint a placeboágon, és a durvalumab biztonsági profilja megfelelt a korábbi PD-1-, PD-L1-gátló vizsgálatok eredményeinek.

NSCLC, immunonkológia, durvalumab, PD-L1, sugárkezelés

safety profile of durvalumab was consistent with previous PD-1, PD-L1 inhibition tests.

NSCLC, immuno-oncology, durvalumab, PD-L1, irradiation therapy

A dohányzásról való leszokást támogató programok és a tüdőráksűrítő programok bevezetése ellenére is évtizedek óta a hörgőrák miatti halálozás vezeti a mortalitási statisztikát a daganatok okozta halálozások között világvizonylatban. Az alkalmazott terápiák ellenére az ötéves túlélési ráta változatlanul alacsony, 5–14% (1, 2). Sajnos a hörgőrákok többségét, csaknem 80%-át már előrehaladott, metasztatikus stádiumban fedezik fel. Ebben az esetben az ötéves túlélés kevesebb mint 5%. Hazánkban is a hörgőrák okozta halálozás a vezető tényező a daganatos betegségekről készült halálozási statisztikában, és még szomorúbb az, hogy világvizonylatban is Magyarország első helyen áll a hörgőrák miatti halálozásában.

A platinabázisú citotoxikus kemoterápiák 8-10 hónapos medián túlélést jelentenek az előrehaladott nem kisesejtű tüdőrákban (NSCLC) szenvedő betegeknél (3). Az angiogenesisgátlók kombinációs alkalmazásával növelhető a túlélés (4). Abban az esetben, ha a beteg EGFR, ALK-aktiváló mutációt hordoz, célzott kezelés jöhet szóba NSCLC-ben.

A tüdőrák kezelése évekig szegényes eredményeket hozott a kemoterápiákkal. Ezt követően a célzott kezelések már áttörést jelentettek a kemoterápiák mellett a hörgőrák kezelésében. Sajnos a betegek csekély százaléka alkalmas célzott kezelésre. Igazi áttörést jelentett az immunterápiák megjelenése. Az utóbbit kezdetben az áttétes tüdőrák kezelésére alkalmaztuk. Az immunterápiák teljesen új megközelítést jelentenek a daganatok kezelésében, tekintettel arra, hogy a daganatellenes immunreakciókat serkentik.

Az elmúlt évek kutatásai rávilágítottak arra, hogy a daganatok növekedésében, metasztázisképzésében alapvető szerepe van annak, hogy a szervezet a daganatot idegenként ismeri-e fel

vagy sem, és a tumor el tudja-e kerülni a szervezet immunválaszát. Az immunválasz pozitív szelekciós nyomása olyan tumorformák kialakulásának kedvez, amelyeket az immunrendszer nem ismer fel, vagy elkerülik az immunrendszert, vagy aktívan képesek szuppresszálni az immunválaszt a tumor környezetében. Ez a felismerés napjainkban alapvetően változtatta meg a tumorellenes immunterápiákat. A tumorok elleni védekezésben főként a T-sejtek és az általuk mediált folyamatok lehetnek hatékonyak. A fő irányok a citotoxikus NK-sejteken keresztül megvalósuló, vagy a CD8+ T-sejtek által mediált folyamatok, és az interferonok hatása. Az immunellenőrzőpont-blokkolók a T-sejtek gátlás alól való felszabadításával stimulálják az immunválaszt. A jelenleg használt immunellenőrzőpont-gátló terápiák a citotoxikus T-lymphocytá antigén-4 (CTLA-4), valamint a programozott sejthalál receptor-1 (PD-1) és ligandja (PD-L1) gátlásán keresztül hatnak (5). A CTLA-4-útvonal a korai T-sejt-aktivitás szabályozásáért felelős, blokkolásával a T-sejtek a tumorba jutnak és a PD-L1-expressziót fokozzák. Megfigyelték, hogy igen gyakori a PD-L1-expresszió különböző tumorsejteken és a tumorok környezetében. Ilyen esetekben hiába jutnak a specifikus, differenciált effektor T-sejtek a tumor környezetébe, és hiába ismerik fel a tumorantigéneket, mert a PD-1/PD-L1 kapcsolat képes megakadályozni a T-sejt-aktivációt, így a citotoxikus választ. A PD-1/PD-L1 interakciót megszakító monoklonális ellenanyagok azonban kiiktatják a T-sejt-aktiváció gátját, ami a tumor pusztulásához vezet (6). A PD-1-receptor leginkább az effektor T-sejtek negatív szabályozója. A PD-1/PD-L1 útvonal az autoimmunitást gátolja a T-sejt-aktiváció során, így a PD-L1-et expresszáló sejtekkel szemben tolerancia alakul ki. Ezt a „technikát” több szolid tumor is alkalmazza az immunválasz elől való elrejtőzésben. Röviden összefoglalva, az immunellenőrzőpont-gátlók blokkolják a T-sejtek és az antigénprezentáló sejtek, valamint a tumorsejtek közötti interakciót.

**Az immunterápiás
kezelések egyik legújabb
megközelítési módja az
immunológiai ellenőrző
pont blokkoló szerek
alkalmazása.**

Évtizedek óta ismert, hogy a melanoma malignum és a vesesejtes daganatok immunogén tumorok. Ebben a sorban a harmadik daganattípus az NSCLC. Így az immunellenőrzőpontgátlók hatékonyak és biztonságosnak bizonyultak már nemcsak melanoma és vesesejtes daganatok, hanem az NSCLC kezelésében is, az objektív válaszadási arány (objective response rate, ORR) és teljes túlélés (overall survival, OS) szempontjából is sikereket lehetett elérni ebben az indikációban is.

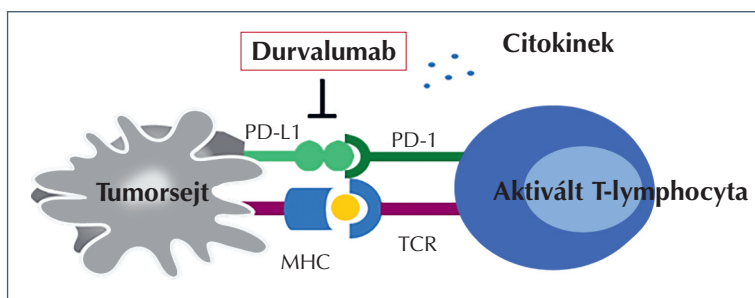
2018-ban a Karolinska Intézet Nobel-díj-bizottsága úgy döntött, hogy az orvosi Nobel-díjat megosztva James P. Allisonnak és Hondzso Taszukunak ítéli. James P. Allison a T-sejtes CT LA nevű fehérjét tanulmányozta, és felismerte, hogy a CTLA-4 fehérje gátlószerepet játszik a T-sejtek regulálásában. Hondzso Taszuku írta le a programozott sejthalálban a PD-1 fehérje szerepét. Mint a későbbiekben látni fogjuk, az immunonkológiai kezelésekből mind a CTLA-4, mind a PD-1, PD-L1 szerepet játszik.

PD-1-, PD-L1-gátlók az NSCLC kezelésében

Az immunterápiás kezelések egyik legújabb megközelítési módja az úgynevezett checkpoint (immunológiai ellenőrző pont) blokkoló szerek alkalmazása. Ezek közül a PD-1- és PD-L1-blokkolók az utóbbi években kerültek piacra. Nagyszámú klinikai vizsgálatot zártak le, és a vizsgálatok eredménye alapján törzskönyvezték a szereket (7). 2015-ben az FDA (US Food and Drug Administration) befogadott két PD-1-gátló gyógyszert, a nivolumabot és a pembrolizumabot, és engedélyezte alkalmazásukat másodvonalon platinabázisú kemoterápiát követően NSCLC-ben. A PD-1-gátló nivolumab és pembrolizumab IgG4 típusú monoklonális antitestek (8–10).

2016-ban törzskönyvezték az első PD-L1-gátló immunonkológiai készítményt, az atezolizumabot, hasonló indikációban, mint az előzőek. Az atezolizumab programozott sejthalál ligand-1 (PD-L1) elleni, Fc-régióban ható, humanizált IgG1 monoklonális antitest (11, 12). Az atezolizumabterápia, különösen citosztatikummal kombinálva, naiv betegeknél bizonyult sikeresnek, de előkezelt populáción is kielégítő ORR-t tapasztaltak.

A durvalumab magas affinitású humán IgG1 monoklonális antitest, amely blokkolja a PD-L1 ligand kötődését a PD-1 és a CD81-hez és ezzel biztosítja, a T-sejtek számára, hogy felismerjék és elpusztítsák a tumorsejtet (1. ábra). Az FDA



1. ábra. A naiv T-lymphocyták Ag-specifikus aktivációját három jel irányítja (17–19): 1. a T-lymphocytá antigénfismerő receptorának fehérje-MHC-komplexeihez való kötődését követő szignál (priming), 2. a költséges/koinhibitoros molekulák által közvetített jelek, 3. a citokinek által biztosított stimulusok. A tumorsejten expresszálandó PD-L1 kötődik az aktivált T-lymphocytákon elhelyezkedő PD-1-hez, és negatív visszacsatolás révén gátolja a T-sejt választ (koinhibitoros jel). A PD-L1-hez kötődő Durvalumab gátolja a PD-1/PD-L1 kötődést, és így visszaállítja a tumorellenes T-sejtes immunválaszt

PD-L1: programozott sejthalál ligand; PD-1: programozott sejthalál receptor; MHC: major hisztokompatibilitási komplex; fehérje-MHC komplex: Tumor Ag - sejtfelszíni fehérje komplex; TCR = T-lymphocytá receptor

2018 februárjában, és az EMA (European Medicine Agency) 2018 októberében törzskönyvezte a szert Imfinzi néven. A törzskönyvezés alapját a PACIFIC (NCT02125461) vizsgálat eredményei biztosították (13–15).

A PACIFIC vizsgálat

A PACIFIC hármass fázisú, randomizált, kettős vak, placebokontrollált, multicentrikus vizsgálat volt az alkalmazott durvalumab- vs. placebokonzolidációs terápia hatásosságának és biztonságosságának értékelésére olyan irrezekábilis, III. stádiumú, nem kissejtes tüdőcarcinomás betegek körében, akik nem mutattak progressziót a platinabázisú kemoirradiációs terápiát követően (14, 16).

A vizsgálat két elsődleges végpontja a durvalumab, illetve a placebo mellett progressziómentes túlélés (progression-free survival, PFS) és a teljes túlélés (overall survival, OS) voltak. A másodlagos hatásossági végpontok közé tartozott a randomizációtól számított 12. hónapban észlelt PFS (PFS 12) és a 18. hónapban észlelt PFS (PFS 18), valamint a randomizációtól a második progresszióig (Second Progression, PFS2) eltelt idő.

A vizsgálat során 713, szövettannal vagy citológiai vizsgálattal igazolt NSCLC-ben szenvedő beteget randomizáltak 2:1 arányban. A randomizált 713 betegből 709 beteg kapott konszolidációs kezelést; 473-an durvalumabot és 236-an placebót. A betegek jellemzői kiegyensúlyozottak voltak átlagéletkor, nemi hovatartozás és

1. táblázat. A randomizált betegek jellemzői

Kategória	(n = 476)	(n = 237)
<i>Életkor</i>	<i>Durvalumab</i>	<i>Placebo</i>
Medián (range), évek	64 (31–84)	64 (23–90)
≥65 év, %	45,2	45,1
Nem, férfi %	70,2	70,0
<i>WHO performansz státusz score, %</i>		
0	49,2	48,1
1	50,4	50,5
<i>Dohányzási státusz, %</i>		
Jelenlegi	16,6	16,0
Korábbi	74,4	75,1
Sosem dohányzott	9,0	8,9
<i>Betegség stádiuma, %</i>		
III.A	52,9	52,7
III.B	44,5	45,1
<i>Szövettan, %</i>		
Laphám	47,1	43,0
Nem laphám	52,9	57,0
<i>PD-L1 státusz, %</i>		
TC < 25%	39,3	44,3
TC ≥ 25%	24,2	18,6
Ismeretlen	36,6	37,1
<i>Korábbi kemoterápia, %</i>		
Indukciós	25,8	28,7
Definitív kemoradioterápia (KT-RT)	99,8	99,6
<i>Korábbi sugárterápia, %*</i>		
<54 Gy	0,6	0,0
54-től ≤66 Gy-ig	92,9	91,6
> 66-tól ≤74 Gy-ig	6,3	8,0
<i>Legjobb válasz a korábbi KT-RT-ra</i>		
CR	1,9	3,0
PR	48,7	46,8
SD	46,6	48,1
PD	0,4	0,0

dohányzási szokásokat illetően (1. táblázat). A betegek 92%-a kapott 54–66 Gy összdózisú sugárkezelést. A betegek durvalumabinjekciót (10 mg/kg dózisban) vagy placebót kaptak kéthetente, 2 hét – 12 hónapig. A randomizációt nem hovatartozás, életkor (< 65 év, illetve ≥ 65 év) és dohányzási státusz (dohányzó vagy nem dohányzó) szerint rétegezték. A kezelést a radioke-moterápia befejezése után 1–42 nap között kezd-

ték el. A beválasztási kritériumok közül kiemelendő, hogy bizonyított és dokumentált lokálisan előrehaladott irreszekábilis III. stádiumú NSCLC-ben szenvedtek a betegek és a randomizációt megelőzően legalább két ciklus platinabázisú kemoterápiát [etoposid, vinblastin, vinorelbin, taxan (paclitaxel vagy docetaxel) vagy pemetrexed] kaptak, egyidejűleg 54–66 Gy összdózisú sugárterápiával.

Azoknak a betegeknek, akiknek a betegsége a 12. hónapban kontroll alatt volt, megadták a lehetőséget arra, hogy a betegség progressziójáig ismét kezelést kaphassanak. A daganat staging vizsgálatát az első 12 hónapban nyolchetente, majd azt követően 12 hetente végezték.

Betegek

A legfontosabb kizárási kritériumok között a súlyos társbetegségek emelendők ki (2. táblázat). A 713 beteget 2014 májusa és 2016 áprilisa között randomizálták. A két vizsgálati ágban a durvalumabkaron és a placeboágon a betegek jellemzői kiegyensúlyozottak voltak átlagéletkor, nemi hovatartozás és dohányzási szokásokat illetően (1. táblázat). A randomizált 713 betegből 709 beteg kapott konszolidációs kezelést; 473-an durvalumabot, és 236-an placebót. A betegek 92%-a kapott 54–66 Gy összdózisú sugárkezelést. A vizsgálatból kizárták azokat a betegeket, akiknek a betegsége a kemoirradiációt követően progrediált. A betegeket a daganatuk PD-L1-expressziós szintjétől függetlenül vették be a klinikai vizsgálatba.

A betegek ECOG-státusza 0 vagy 1 volt. A betegek többsége (70%) férfi volt, életkorukat illetően a 65 évnél idősebbek aránya 45%, a 75 évnél idősebbek aránya 8% volt. A betegek többsége, 69% fehér bőrű volt, ázsiai 27%, egyéb 4%. Az aktuálisan dohányzók aránya 16%, korábban dohányzók aránya 75% volt, soha nem dohányzott 9%.

A betegség jellemző tulajdonságai az alábbiak voltak: III.A stádium 53%, III.B stádium 45%. Szövettani megoszlást illetően a laphám szövettani alcsoport 46%, nem laphám 54%-nak adódott. A randomizált betegek közül 451 esetben igazoltak PD-L1-expressziót. A betegek közül 67%-nál PD-L1-expresszió ≥ 1% volt, a PD-L1-expresszió 1–24% volt a betegek 32%-ánál, a PD-L1-expresszió ≥ 25% a betegek 35%-ánál és a betegek 33%-ánál a PD-L1-expresszió < 1% volt.

A PACIFIC vizsgálat során a kemoterápiás kezeléseket illetően a két kar kiegyensúlyozott volt. A kemoradioterápia (KT-RT) eredményessége is hasonló volt a két kar között, 1,9% a dur-

2. táblázat. Beválasztási és kizárási kritériumok a PACIFIC vizsgálatban

Beválasztási feltételek	Kizárási feltételek
≥18 év	Korábbi immunterápia (anti-PD-1 vagy anti-PD-L1)
Bizonyított és dokumentált NSCLC (lokálisan előrehaladott, irresekábilis, III. stádium)	Aktív vagy korábban dokumentált autoimmun betegség vagy immundeficiencia
Legalább két ciklus platinabázisú kemoterápia [etoposid, vinblastin, vinorelbin, taxan (paclitaxel vagy docetaxel) vagy pemetrexed] egyidejű sugárterápiával	Súlyos vagy nem kontrollált szisztémás betegség, vérzési hajlam és aktív infekciók, beleértve a hepatitis B-, hepatitis C- és HIV-fertőzést
WHO performansz státusz: 0 vagy 1	Pangásos szívelégtelenség, kontrollálatlan hipertenzió vagy instabil angina pectoris
Várható élettartam >12 hét	Bármely, a korábbi radiokemoterápiából származó > Grade 2. toxicitás
	Aktív vagy korábban dokumentált gyulladásos bélbetegség

valumab- és 3% volt a placebokaron a komplett válaszadási arány. A részleges válaszadási arány 48,7%, illetve 46,8% volt.

Eredmények

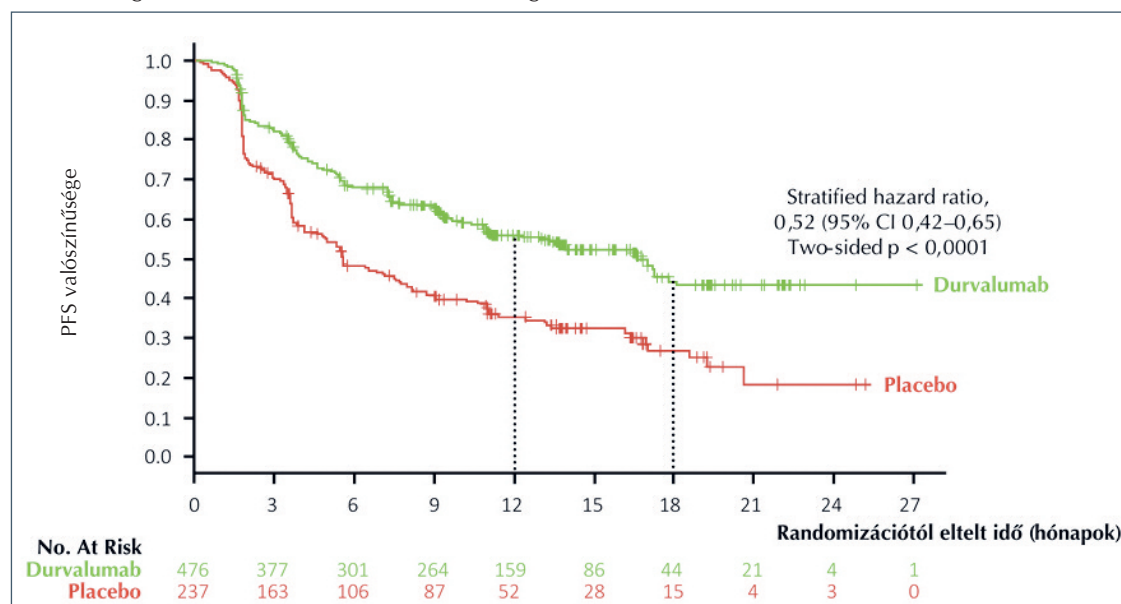
A PACIFIC vizsgálat a progressziómentes túlélés statisztikailag szignifikáns javulását igazolta a durvalumabbal kezelt csoportban, szemben a placebocsoporttal (Imfinzi) [relatív hazard (HR) = 0,52 (95% CI: 0,42–0,65), $p < 0,0001$]. A vizsgálat a teljes túlélés szignifikáns javulását igazolta az Imfinzivel kezelt csoportban a placebocsoporthoz képest [HR = 0,68 (95% CI: 0,53–0,87), $p = 0,00251$] (2. ábra).

A medián PFS 16,8 hónap volt durvalumab-kezelésben részesültek esetén [95% konfidenciaintervallum mellett (CI) 13,0–18,1] és a pla-

ceboágon pedig 5,6 hónap (95% CI 4,6–7,8) (stratifikált hazard ratio a betegség progressziójára, vagy halál bekövetkeztére 0,52; 95% CI 0,42–0,65; $p < 0,001$). A 12 hónapos PFS 55,9% volt a durvalumabkaron szemben a placebo 35,3% értékével, a 18 hónapos PFS 44,2% volt durvalumabágon szemben a placebo 27%-os értékével. Az ORR-érték 28,4% volt durvalumab esetén, szemben a placebóval (16,0%; $p < 0,001$). Az átlagos válaszadási idő hosszabb volt a durvalumabkaron (72,8% vs. 46,8%). Az átlagos túlélési idő vagy a távoli metasztázis megjelenésének ideje 23,3 hónap, ezzel szemben 14,6 hónap volt a durvalumab- vs. placebo-karon ($p < 0,001$).

Grade 3. vagy 4. fokozatú mellékhatások 29,9%-ban fordultak elő a durvalumabágon és 26,1%-ban a placeboágon. A leggyakoribb Grade 3–4. szövődmény pneumonia volt (6,5% és

2. ábra. Progressziómentes túlélés a PACIFIC vizsgálatban



5,6%). A durvalumabot kapók esetén 15,4%-ban, a placebokaron 9,8%-ban szakították meg a betegek a kezelést mellékhatások miatt.

Megbeszélés

A programozott sejthalál ligand-1 (PD-L1) protein expressziója adaptív immunválasz, ami segíti, hogy a daganatok elkerüljék az immunrendszer általi detektálást és eliminációt. A PD-L1-et indukálhatják a gyulladásos szignálok (például az IFN- γ), és tumoros mikrokörnyezetben egyaránt expresszálódhat a daganatsejteken és a daganat-asszociált immunsejteken. A PD-L1 a PD-1 és CD80 interakción keresztül blokkolja a T-sejtfunkciót és aktivációt. Receptoraihoz való kötődésével a PD-L1 csökkenti a citotoxikus T-sejtaktivitást, proliferációt és a citokintermelődést. A durvalumab teljes egészében humán immunoglobulin G1 κ (IgG1 κ) monoklonális antitest, ami szelektíven blokkolja a PD-L1 PD-1-gyel és CD80-nal való kölcsönhatását. A durvalumab nem indukál antitestdependens, sejtmédiált citotoxicitást (antibody dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC). A PD-L1/PD-1 és a PD-L1/CD80 kölcsönhatások szelektív blokádjá fokozza a daganatellenes immunválaszokat, és

növeli a T-sejt-aktivációt. A kemoterápia és radioterápia felülszabályozhatja a PD-L1-expressziót a tumorsejteken, ami prediktív faktora lehet a durvalumabkezelés klinikai előnyének RT-KT-t követően.

A PACIFIC vizsgálat elsődleges végpontjai teljesültek, mind a PFS, mind az OS szignifikánsan és klinikailag jelentős mértékben nőtt durvalumab konszolidációs kezelés hatására. Azon betegeknél, akik lokálisan kiterjedt, inoperábilis NSCLC-ben szenvedtek, a PFS átlagosan 11 hónappal volt hosszabb durvalumabkezelésben részesülő betegek esetén, és a halálig, vagy a távoli metasztázis kialakulásáig eltelt idő is jelentősen hosszabb volt (HR: 0,52; $p < 0,001$).

Jó általános állapotú, inoperábilis, III. stádiumú betegek esetén NSCLC-ben a protokollok alapján javasolt kezelés a radiokemoterápia (RT-KT), amely során konkuráló sugárkezelésben és platinabázisú kombinált kemoterápiában részesül a beteg. A PACIFIC vizsgálat alapján törzskönyvezett Imfinzi monoterápiában olyan, lokálisan előrehaladott, nem reszekálható, NSCLC-ben szenvedő felnőttek kezelésére javallott hosszabb távon, akiknek a daganatában a tumorsejtek nagyobb mint 1% PD-L1-expressziót mutatnak, és akiknek a betegsége a platinaalapú kemoirradiáció után nem progrediált.

Irodalom

1. <https://www.cancer.org/cancer/non-small-cell-lung-cancer/about/key-statistics.html>. Accessed May 08, 2017.
2. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/lungb.html>. Accessed February 8, 2017
3. Colin DM, Kenji S, Boschi-Pinto C, Alan DL, Christopher JLM. Global and regional estimates of cancer mortality and incidence by site: I. Application of regional cancer survival model to estimate cancer mortality distribution by site. *BMC Cancer* 2002;2:36. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-2-36>
4. Sandler A, Gray R, Perry MC, Brahmer J, Schiller JH, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2006;355:2542.
5. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 2011;144(5):646-74.
6. Sharma P, Allison JP. The future of immune checkpoint therapy. *Science* 2015;348(6230):56-61. <https://doi.org/10.1126/science.aaa8172>
7. Villanueva N, Bazhenova L. New strategies in immunotherapy for lung cancer: beyond PD-1/PD-L1. *Ther Adv Respir Dis* 2018;12:1-29. <https://doi.org/10.1177/1753466618794133>
8. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015;373:1627-39.
9. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015;373:123-35.
10. Garon EB, Rizvi NA, Hui R, et al. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015;372:2018-28.
11. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2017;389: 255-65. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(16\)32517-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(16)32517-x)
12. Fehrenbacher L, Spira A, Ballinger M, et al. Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non-small-cell lung cancer (POPLAR): a multicentre, open-label, phase 2 randomised controlled trial. *Lancet* 2016;387:1837-46.
13. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/761069s002lbl.pdfToo few terms
14. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, PACIFIC Investigators. Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC. *N Engl J Med* 2018; 79(24):2342-50.
15. Antonia S, Goldberg SB, Balmanoukian A, et al. Safety and antitumour activity of durvalumab plus tremelimumab in non-small cell lung cancer: a multicentre, phase 1b study. *Lancet Oncol* 2016;17:299-308. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(15\)00544-6](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(15)00544-6)
16. Paz-Ares A, Villegas A, Daniel D, et al. PACIFIC: a double-blind, placebo-controlled phase III study of durvalumab after chemoradiation therapy in patients with stage III, locally advanced, unresectable NSCLC. Presented at: European Society for Medical Oncology (ESMO) Annual Meeting. September 8-12, 2017; Madrid, Spain. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx440.049>
17. Merelli B, Massi D2, Cattaneo L et al. Targeting the PD1/PD-L1 axis in melanoma: biological rationale, clinical challenges and opportunities. *Crit Rev Oncol Hematol* 2014;89:140-65. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2013.08.002>
18. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer* 2012;12:252-6. <https://doi.org/10.1038/nrc323919>
19. Erdei A, Sármay G, Prechl J. Immunológia. 2012, Medicina Könyvkiadó Zrt.

A Magyar Orvostársaságok és Egyesületek Szövetségének új elnöksége

Az év elején hivatalba lépett az 1966-ban alapított és jelenleg 124 tagot számláló Magyar Orvostársaságok és Egyesületek Szövetségének új elnöksége. A tagtársaságok által jelöltek közül titkos szavazással választott elnökségi tagok reprezentálják az ország térségeit, vezető gyógyító-, oktató- és kutatóintézményeit, a népegészségügyi, ellátási és egészségpolitikai szempontból meghatározó szakterületeket. Valamennyien elismert szakemberek, akiknek jelentős hazai és külföldi orvostársasági tapasztalataik vannak. A Tanácsadó Testületben és a Felügyelőbizottságban részt vevő kollégákkal együtt az alapellátástól a járó- és fekvőbeteg-szakellátás legspecializáltabb szintjéig, a közellátást, a magánellátást és az egészségipart is figyelembe véve, lényegében minden hivatássterületnek van szószólója a szervezetben. Az alábbiakban röviden bemutatjuk az új elnökség tagjait.



Oberfrank Ferenc elnök

1978 és 1980 között az Országos Korányi Tbc és Pulmonológiai Intézetben volt segédápoló. 1986-ban a Semmelweis Orvostudományi Egyetemen szerzett általános orvos diplomát. Évfolyamtárs felesége belgyógyász kardiológus, a Semmelweis Egyetem klinikai főorvosa.

Diákkörösként Palkovits Miklós, majd kutatóorvosként Vizi E. Szilveszter mellett tanulmányozta a központi idegrendszer szerkezetét, működését és gyógyszerterápiát. 1986 és 1990 között, majd 2002 óta az MTA Kísérleti Orvostudományi Kutatóintézet munkatársa. 1990 és 1994 között diplomáciai szolgálatba lépett, 1998 és 2002 között egészségügyi közigazgatási államtitkár, majd az Országos Egészségbiztosítási Pénztár főigazgatója. Címzetes egyetemi docens a Pázmány Péter Katolikus Egyetem Jog- és Államtudományi Karán, ahol megszervezte a bioetika oktatását (1998-tól), és a Pécsi Tudományegyetem Egészségtudományi Karán. A Semmelweis Egyetemen gyógyszerterápiát (1988–1990), majd bioetikát (1994–2006) oktatott.

1989–1998 és 2002–2010 között az Egészségügyi Tudományos Tanács Tudományos és Kutatásetikai Bizottság tagja, 1996–1998 között titkára. Az Európa

Tanács Bioetikai Igazgató Bizottságnak 1990-től tagja, 1997–2000 között vezetőségi tagja. Az „Ovidói Bioetikai Konvenció” és a humán klónozást tiltó európai egyezmény egyik kidolgozója. 1999–2003 között az UNESCO Kormányközi Bioetikai Bizottsága tagja, rapportőre, majd alelnöke. Az Emberi Génállomány védelméről szóló nyilatkozat egyik készítője. A Nemzetközi Bioetikai Társaság alapító tagja, Tudományos Bizottságának tagja (1997–2004). 2003 óta az Orvos Világszövetség (WMA) tanácsadója. Közreműködött a Helsinki Nyilatkozat több módosításában, számos etikai állásfoglalás és a WMA Orvosetikai Kézikönyve elkészítésében. 1996–1997-ben a készülő egészségügyi törvény etikai szakértője. Állami vezetőként közreműködött a nemdohányzók védelmének erősítésében, a sürgősségi ellátás fejlesztésében, a háziorvosi praxis vagyoneértékű joggá tételében, a népegészségügyi szűrővizsgálatok rendszerének kialakításában, számos, az egészségügyi finanszírozás hatékonyságát és átláthatóságát biztosító intézkedésben. 2007 óta az MTA KOKI ügyvezető igazgatója. 2014-től a Nemzeti Agykutató Program igazgatója is. Az EU „Emberi Agy Projekt” kormányzótanácsának tagja. Az MTA Elnöki Bizottság az Egészségért tagja. 2010-ben a Magyar Piarista Diákszövetség elnökeként egyik kezdeményezője volt az etika tantárgy bevezetésének a közoktatásban. 2017-ben megkapta a Magyar Érdemrend Tisztikeresztjét.

A MOTESZ elnökeként az orvosi hivatás társadalmi megbecsülésének, az orvosok közötti szolidaritásnak és a szakterületek közötti együttműködésnek az erősítését tartja legfontosabb feladatának. Mindehhez meg kell szilárdítani a MOTESZ helyzetét, fokozni kell ismertségét.



Altorjay István leendő elnök

1978-ban végzett Szegeden, ezt követően került a DOTE II. Belklinikára, ahol több mint 40 éve dolgozik. 1983-ban belgyógyászattól, 1991-ben gasztroenterológiából, 2001-ben klinikai onkológiából szakvizsgázott, 1996-ban az orvostudomány kandidátusa, 2014-ben pedig az MTA doktora lett.

2014-ben megkapta a Magyar Érdemrend Tisztikeresztjét.

2001 óta vezeti a Debreceni Egyetemen a Gasztroenterológiai Tanszék, azóta a munkatársaival közösen két MTA doktori, hét PhD- és számos diák-köri dolgozat születése vált lehetővé. 2006–2008-ig a Magyar Gasztroenterológia Társaság Endoszkópos szekcióját vezeti, 2014–2016 között az MGT elnöke volt, ekkor indították a társaság kétnyelvű saját folyóiratát, melynek azóta is főszerkesztője. 2015 óta moderátora az Európai Gastro-update rendezvénynek, amit idén júniusban Budapesten rendeznek meg, 2016 óta részt vesz közgyűlési képviselőként az MTA Orvosi Osztály munkájában, immár a második ciklusban, illetve hazánk képviselője az UEG (United European Gastroenterology Federation) National Society fórumában. Fő érdeklődési területe a tápcsatorna betegségei, közöttük is főként a vérzések, krónikus gyulladások és daganatok. Az egészségre nevelés elkötelezett híveként három éve szerkeszti a Debrecen Televízió szerdai Esti Közelkép műsorában az Egységklubot.

2012-ban megkapta az MGT Hetényi-emlékérmet, 2016-ban a Magyar Érdemrend Tisztikeresztjét, 2019-ben pedig az MGT Colon Szekció Prónay Gábor-emlékérmet, valamint a Szent-Györgyi Albert orvosi életműdíjat.

2016 végén választották be a MOTESZ elnökségébe, 2018 végén kapott bizalmat mint jövőbeni elnök.



Karádi István előző elnök

A Semmelweis Orvostudományi Egyetemet 1975-ben végezte el Felsőoktatási Tanulmányi Érdemérem kitüntetéssel. Ezután a III. Sz. Belgyógyászati Klinika munkatársa lett, ahol 43 éve megszakítás nélkül végzi munkáját. 1999-ben védte meg kandidátusi értekezését, majd 2000-ben elnyerte az MTA doktori címet. Mindkét tudományos fokozat központi témája a koleszterin- és zsírsanyagcsere kérdésköre volt. 1997–2001 között a Semmelweis Egyetem Kútvölgyi Klinikai Tömb igazgatójaként dolgozott, majd 2001 júliusában a III. Sz. Belgyógyászati Klinika tanszékvezető egyetemi tanárának nevezték ki, mely pozíciót 2016. június 2-ig töltötte be. 1980-ban belgyógyászati szakorvosi képesítést szerzett, majd később lipidológiai, diabetológiai és obezitológiai licencvizsgát tett.

1998–2006 között a Magyar Belgyógyász Társaság főtitkáráként tevékenykedett, jelenleg a Magyar Atherosclerosis Társaság alelnöki tisztét tölti be. 2006 és 2013 között a Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Karának dékáni teendőivel bízta meg az egyetem rektora. Ezt követően, 2013–2015 között ismételtén a Semmelweis Egyetem Kútvölgyi Klinikai Tömb főigazgatójaként dolgozott. 2009 óta a Belgyó-

gyászati Kollégium elnökeként, majd 2016 óta a Tagozat elnökeként tevékenykedik. 1985–2000 között a Magyar Tudományos Akadémia Orvostudományi Osztályának tudományos titkári feladatkörét látta el, majd 2005 szeptemberében az MTA Orvostudományi Osztályának tanácskozó tagjává választották. 2010 és 2013 között az MTA elnökségének választott tagja volt, majd 2013 májusában az MTA levelező tagjának választották. 2019 májusában lett az MTA rendes tagja.

1985-ben oktatási munkájáért miniszteri dicséretben részesült, 1999-ben Batthyány-Strattmann László-díjat, 2001-ben a Magyar Tudományos Akadémia Pro Scientia Hungarica díját nyerte el. 2013-ban Eötvös József-díjban, majd 2019. március 15-én Széchenyi-díjban részesült.

2016–2018 között a Magyar Orvostársaságok és Egyesületek Szövetsége elnökének választották meg. Fő törekvése a prevenció és a hatékony felvilágosítás, egészségnevelés.



Boncz Imre alelnök

1993-ban végzett általános orvosként a Pécsi Orvostudományi Egyetemen. 1997-ben Master of Science fokozatot szerzett a Rotterdami Erasmus Egyetemen világbanki ösztöndíjjal. 2007-ben doktorált (PhD), 2010-ben habilitált, 2012-ben egyetemi tanári kinevezést nyert. Kutatási

területe az egészségügyi rendszer finanszírozása, az egészségügyi technológiák egészség-gazdaságtani értékelése. 1993–1999 között a POTE Egészségügyi Főiskolai Karán dolgozott (tanársegéd, adjunktus, tanulmányi osztály vezetője). 1999–2006 között az Országos Egészségbiztosítási Pénztárnál dolgozott, kezdetben a Vas Megyei Egészségbiztosítási Pénztár igazgatójaként Szombathelyen, majd az OEP Szakmapolitikai és Koordináló Főosztály főosztályvezetőjeként Budapesten. 2009–2010 között a Magyar Egészség-gazdaságtani Társaság (META) elnöke. 2011–2014 között elnyerte az MTA Bolyai János Kutatási Ösztöndíját. 2016-ban a Magyar Érdemrend tisztikeresztje kitüntetésben részesült.

A Pécsi Tudományegyetem Egészségtudományi Kar Egészségbiztosítási Intézetében egyetemi tanár, intézetigazgató, dékánhelyettes; a PTE Klinikai Központ stratégiai elnökhelyettese. 2011 óta tagja az EMMI Egészségügyi Szakmai Kollégium Menedzsment és egészséggazdaságtan és egészségügyi informatika tagozatának. A Magyar Tudományos Akadémia (MTA) Orvosi Tudományok Osztálya Megelőző Orvostudományi Tudományos Bizottság tagja.

A MOTESZ alelnökeként az egészségpolitikai döntés-előkészítés egészség-gazdaságtani szempontú támogatását és a progresszív betegellátás egészségpolitikai szerepének erősítését tartja fontos feladatnak.



Kempler Péter alelnök

Egyetemi tanár, az MTA doktora, klinikai érdeklődési területe a diabetes mellitus, kutatási területe a neuropathia diabetica. 1982-ben, tudományos diákkörös hallgatók bevonásával létrehozta hazánkban az első neuropathia-munkacsoportot, melyben azóta 85 TDK-s hallgató dolgozott. 2002 óta minden évben üléselnöki felkérést kapott az Európai Diabetes Társaság kongresszusaira. Az EASD Neuropathia Munkacsoportja, a NEURODIAB Executive Committee tagja volt hat éven keresztül, 2016-ban ismét az Executive Committee tagjává, 2018-ban a NEURODIAB elnökévé választották. A Közép-Európai Diabetes Társaság és az ADIT (Advances in Diabetes and Insulin Therapy) vezetőségének tagja volt 2014 és 2018 között, 2010 óta a Morgagni Prize Selection Committee-nek tagja. Publikációi sorában 37 könyvfejezet, 235 hazai folyóiratban és 91 nemzetközi folyóiratban megjelent cikk, továbbá 694 megjelent előadás-kivonat szerepel. Nemzetközi citációinak száma 6018. A Magyar Diabetes Társaság elnöke, a Semmelweis Egyetem Diabetológiai Licenc Grémium elnöke. 2018-ban megválasztották a Közép-európai Diabetes Társaság (Central European Diabetes Association, CEDA, régebbi, de ma is használatos nevén Federation of International Danube Symposia, FID) leendő elnökének. Összesen 44 kitüntetés sorában három alkalommal részesült a Semmelweis Egyetem Kiváló Tudományos Nevelője elismerésben, 2007-ben Mestertanár Aranyérem kitüntetést kapott. Három alkalommal nyerte el az ÁOK Kutatói Merit Díjat, egy alkalommal – a hallgatók szavazatai alapján – az Oktatói Merit Díjat is elnyerte.

2018 óta a MOTESZ alelnökeként az interdiszciplináris együttműködés elmélyítését, a cukorbetegség mint népbetegség minél szélesebb körben történő megismertetését tekinti feladatának.



Lövey József alelnök

1993-ban végzett a Semmelweis Egyetem Általános Orvosi Karán. Ezt követően azonnal az Országos Onkológiai Intézetbe került, ahol sugárterápiából és klinikai onkológiából szakvizsgázott. 2005-ben PhD-fokozatot szerzett, 2013-ban habilitált. Jelenleg az intézet orvosigazgatója és a Sugárterápiás Központ helyettes vezetője, valamint a Semmelweis Egyetem részállású docense. A Magyar

Sugárterápiás Társaság vezetőségi tagja, elnöke volt, jelenleg a Magyar Onkológusok Társaságának elnökségi tagja. Bár vezetői teendői sokasodnak, csak úgy tud magára tekinteni, mint gyógyító orvosra. Nehéz megfogalmaznia, mit emeljen ki eddig életútjából, mert minden, amit végzett, mindig több ember együttes erőfeszítésének eredménye volt. Ebbe tartozik az új kezelési módszerek meghonosítása során végzett tevékenység, mint például a radiokemoterápiás kezelések, a test sztereotaxiás sugárkezelések bevezetése, a magyar sugárterápia finanszírozásának átalakítására tett erőfeszítések, és általában a törekvés a magasabb minőség elérésére az onkológiai ellátás terén. Az Európai Onkológiai Intézetek Szövetségében (OECI) betöltött elnökségi pozícióját, pontosabban az ehhez tartozó munkát tartja fontosnak, ami egy európai onkológiai minőségi akkreditációs rendszer kidolgozását jelenti, amely azt célozza, hogy az onkológiai ellátás minősége egész Európában egyenletesen magas legyen, a betegek érdekét szem előtt tartva. 12 éve vesz részt ebben a programban, amely Európa-szerte 10 éve nagy sikerrel működik.

A MOTESZ alelnökeként végzett munkájának célja is ez: magas minőségű egészségügy, a beteggel a középpontban.



Reusz György alelnök

Aradon született, Aix-en-Marseille-ben érettségizett, majd a Semmelweis Orvostudományi Egyetemen végzett, Felsőoktatási Tanulmányi Érdemérem kitüntetéssel. Az I. Sz. Gyermek-

klinikán Miltényi professzor vezetése alatt kezdett gyermeknefrológiával foglalkozni, majd Berlinben és Bécsben tanult művesekezést. Pályafutásában meghatározó volt a Hannoverben Humboldt-ösztöndíjasként eltöltött másfél év. Itt kezdett foglalkozni a foszfátanyagcserével és a kalciumürítés szabályozásával. Eredményeit a *Lancet* folyóiratban adta közre.

Ezt követően érdeklődése a krónikus veseelégtelen gyermekek szív-ér rendszeri szövödményeinek visszaszorítása felé fordult: nemzetközi viszonylatban is elsőként mutatta ki a gyermekkori krónikus veseelégtelenségben kialakuló vegetatív diszfunkciót, a nagyereket érintő atherosclerosist, és részt vett a gyermekkori vérnyomás-határértékeket, valamint a pulzushullám-terjedési sebességet (PWV) felállító nemzetközi vizsgálatokban.

Kutatói és oktatói munkája során 64 könyvfejezetet és 211 közleményt írt, utóbbiak kumulatív impakt faktora 271, idézettsége 2149 volt. Munkáját több társaság kitüntetésével (Pethényi-, Else Kröner-, Jendrassik-, Heim Pál-, Ferdinand Demant-díjak), a Magyar

Köztársaság Tisztikeresztje, számos kongresszus – köztük a Nemzetközi Gyermeknefrologus Társaság (IPNA) 2007-es, valamint az Európai Nefrológiai és Dialízis Társaság (ERA-EDTA) 2019-es – szervezése, számos tudományos társaság vezetőségi tagsága és több folyóirat (*Pediatric Nephrology*, *Pediatric Transplantation*, *Hypertonia és Nephrologia*) szerkesztése koronázza. A Semmelweis Egyetem Klinikai Tudományok Doktori Iskola vezetője. A Szakmai Kollégium Nephrológiai és Dialízis tagozat tagja, a Tanács elnöke. A Magyar Nephrológiai Társaság elnöke.

Alelnökként szakmapolitikai tapasztalatait a MOTESZ elismertségének és a MOTESZ-ben társult társaságok kapcsolatának erősítésére, az orvosok társadalmi megbecsülésének növelésére kívánja használni.



Becker Dávid elnökségi tag

A Semmelweis Egyetem Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinika igazgatóhelyettese, egyetemi docense. 1986-ban végzett a Semmelweis Orvostudományi Egyetemen. Felesége bőrgyógyász, öt gyermek édesapja. Belgyógyász, kardiológus és egészségbiztosítási szakorvos, valamint egészségügyi szakmenedzseri szakképesítéssel rendelkezik. 2009-ben PhD-fokozatot szerzett.

Pályája az ORFI-ban kezdődött. 1997-től a Szent János Kórház Kardiológiai Osztályának adjunktusa, majd 2002-től a Semmelweis Egyetem Cardiovascularis Centrumában dolgozik. Szűkebb szakterülete az intervencionális kardiológia, illetve az akut coronaria szindróma ellátásának szervezése, az ellátás eredményeinek monitorizálása. Korábban volt szakfelügyelő főorvos, országos minőségbiztosítási szakfőorvos. A Magyar Kardiológusok Társaságának elnökségi tagja, 2013 óta főtitkára, idén májustól pedig leendő elnöke.

A mai modern medicina, és ezen belül a kardiológia, cardiovascularis terápia hihetetlen gyorsasággal fejlődött és fejlődik. Ami különösen örömdetes, hogy ez a high-tech ellátás ma Magyarországon is elérhető. Ahhoz azonban, hogy az ilyen típusú ellátásra szoruló betegek időben megfelelő ellátásban részesülhessenek, szükséges az új szakmai ismeretek minél szélesebb

körű interdiszciplináris terjesztése, hiszen ezeknek a betegeknek az ellátása csak a társszakmák szoros és folyamatos együttműködésével lesz sikeres. Éppen ezért fontos, hogy a MOTESZ mint a hazai szakmai társaságok összefogója, ezt a célt kiemelten szolgálja. Közös rendezvények, továbbképzések, illetve az online modern technikák adta lehetőségek kihasználásával reméli, hogy munkájuk a betegek és az ellátásban dolgozók segítségére lesz. A MOTESZ elnökségi tagjaként ebben szeretne segíteni.



Czakó László elnökségi tag

1990-ben a Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Egyetemen orvosi diplomát, 1999-ben a József Attila Tudományegyetemen egészségügyi közgazdasági és menedzser szakokleveles orvos diplomát szerzett. Végzése óta a Szegedi Orvostudományi Egyetem I. Sz. Belgyógyászati Klinikáján dolgozik, jelenleg mint egyetemi tanár és igazgatóhelyettes.

1995-ben belgyógyászati, 1998-ban gasztroenterológiai, 2006-ban diabetológiai szakvizsgát tett. 1999-ben védte meg PhD-disszertációját, 2005-ben habilitált, 2014-ben lett akadémiai doktor (DSc). 141 teljes közlemény (független idézettség: 1516, Hirsch-index: 24), 15 könyvfjezet jellemzi tudományos munkásságát. Magyar Imre, Markusovszky Lajos-, Lege Artis Medicinae, „Pro optimo merito in pancreatico-oncologia” és „Pro optimo merito gastroenterologia” díjakkal, valamint Bólyai János Emlékplappal tüntették ki. A Magyar Gasztroenterológiai Társaság, a European Group for Endoscopic Ultrasonography és a European Pancreatic Club vezetőségi tagja, a Magyar Gasztroenterológiai Társaság Pancreas Szekció elnöke, az Endoszkópos Szekció jövőbeni elnöke, a Magyar Orvosi Kamara Csongrád Megyei Területi Szervezete alelnöke. Fő érdeklődési területe a pancreatobiliaris betegségek, diagnosztikus és terápiás endoszkópia, ERCP, EUH, pancreatogen diabetes, gastrointestinalis tumorok.

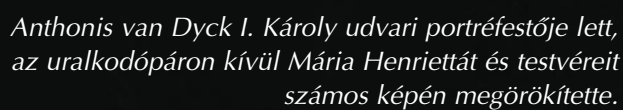
MOTESZ elnökségi tagként elsődleges feladatának tekinti a lakossággal folytatott kommunikáció fejlesztését, az orvosok társadalmi megbecsülésének növelését és a szűrőprogramokban való részvétel fokozását, hiszen az egészség megőrzésének leghatékonyabb módszere a prevenció.

Magyar Orvostudományi Napok

A Magyar Orvostársaságok és Egyesületek Szövetsége és tagegyesületei együttműködésében 2019. október 29-30-án kerül sor „A jelen és a jövő kihívásai a diabetológiában” címmel megrendezett orvostudományi napokra a Magyar Tudományos Akadémián (1051 Budapest, Széchenyi István tér 9.).

A tanfolyam akkreditált pontértéke: 32 pont

Aszklepion



(Bájos portrék, véres háborúk, pusztító járványok
című írásunk a 242. oldalon.)



Bájos portrék, véres háborúk, pusztító járványok

Németh István

A hazai sajtóban a közelmúlt egyik kulturális szenzációjának számított az a hír, hogy a budapesti Szépművészeti Múzeumnak (állami támogatás révén) a londoni Christie's egyik árverésén sikerült megszereznie a híres 17. századi flamand portréfestő, Anthonis van Dyck (1599–1641) elbűvölő női portréját (1. ábra). De mit lehet tudni az ábrázolt személyről, Stuart Mária Henrietta (1631–1660) brit királyi hercegnőről, a kép készülésének háttéréről, a hercegnőt megörökítő egyéb képzőművészeti alkotásokról, illetve arról, hogy milyen tragikus módon vetett véget életének – akárcsak korábban férje, II. Vilmos Orániai herceg (1626–1650) életének is – az egyik legrettegettebb tömegpusztító járvány, a fekete himlő?

Mária Henrietta 1631. november 4-én született Londonban, I. Károly (1600–1649) Anglia és Skócia királya legidősebb leányaként. Édesanyja, Henriette Marie de France, IV. Henrik francia király és Medici Mária gyermeke volt. Egyébként nem Mária Henrietta volt az elsőszülött a családban, bátyja, aki II. Károly néven idővel szintén Anglia uralkodója lett, másfél évvel korábban látta meg a napvilágot. Az angol uralkodópárnak összesen nyolc gyermeke született. A Budapestre került képmás alkotója, Anthonis van Dyck, aki –Antwerpen-

ben, majd Itáliában töltött évek után – 1632-től Londonban élt, és I. Károly udvari portréfestője lett, az uralkodópáron kívül Mária Henriettát és testvéreit is számos képen megörökítette, így ezek alapján szinte évről évre követni tudjuk a szépséges kislány fejlődését. A művész már megérkezése évében, 1632-ben festett egy nagy méretű családi portrét I. Károlyról, feleségéről és két gyermekükről. Ezen a képen Mária Henrietta még anyja karjában ülő kisgyermekként látható (2. ábra). Néhány évvel később, 1635-ben van Dyck ismét készített egy portrét, az akkor már háromra gyarapodott királyi utódokról. A középen álló, még csupán négyéves Mária Henrietta szemmel láthatóan már ekkor is jól felismerhető vonásokkal rendelkezett (3. ábra). Amennyire tudni lehet, ez a jelenleg a torinói Galleria Sabauda gyűjteményében



1. ábra. Anthonis van Dyck:
Stuart Mária Henrietta
portréja, 1641. Szépművészeti
Múzeum, Budapest



2. ábra. *Anthony van Dyck: I. Károly angol király feleségével és két gyermekével, 1632. The Royal Collection, Windsor Castle*

Erzsébet és Anna hercegnő is helyet kapott (4. ábra). Ez a jelenleg is az angol királyi gyűjteményben őrzött pompás festmény a lezárója, s egyben csúcspontja is annak a képsorozatnak, melyek a királyi csemetéket együtt ábrázolják. Bár Mária Henrietta ekkor még csupán hatusztondós volt, mégis már egy dekoratív hölgy benyomását kelti.

Azt szokták mondani, hogy a házasságok az égben köttetnek, a 17. századi uralkodók azonban ezt némileg másképp gondolhatták, amikor ugyanis párt kerestek fiaik vagy lányaik számára, választásuk során döntően különféle hatalmi, politikai szempontok, illetve a dinasz-

örzött csoportkép nem igazán nyerte el az uralkodó tetszését, mivel legidősebb fiát, az ifjú herceget van Dyck nem felnőttvisetben, hanem gyermekruhában festette meg. Valószínűleg ez lehetett az oka, hogy a festőnek még ugyanebben az évben egy másik változatot is kellett készítenie a képről, ahol már korrigálta ezt a „hibát”.

Két évvel később, 1637-ben a festő egy, az eddigieknél is dekoratívabb, monumentális csoportportrén örököltette meg I. Károly gyermekeit. A kompozíció közepén látható az ifjú trónörökös, Károly, Wales hercege, aki egy hatalmas eb fején nyugtatva kezét, öntudatosan tekint ki a képből. Mellette balra helyezkedik el Mária Henrietta királyi hercegnő, illetve öccse, Jakab, míg a jelenet jobb oldalán ezúttal már az időközben született két kisebb lány,

tikus kapcsolatok megerősítésének szándéka játszották a vezető szerepet. Tudjuk, hogy a budapesti Szépművészeti Múzeum által a közelmúltban megszerzett, 1641-ben készült



3. ábra. *Anthony van Dyck: I. Károly angol király három gyermeke, 1635. Galleria Sabauda, Torino*



4. ábra. Anthonis van Dyck: I. Károly angol király öt gyermeke, 1637. The Royal Collection, Compton Verney

van Dyck-portré apropója is egy házasságkötés, ami annál is meglepőbb, mivel a bájos menyasszony még ekkor is csupán kilencéves volt, mellesleg vőlegénye, az ifjú Orániai Vilmos herceg is alig töltötte be a 15. életévét, tehát lényegében még mindketten gyermeknek számítottak (az elhálással mindenesetre néhány évig még várniuk kellett) (5. ábra).

A jeles esemény alkalmából egyébként, ugyanebben az évben, Anthonis van Dyck még egy kettős portrét is festett az ifjú párról, a vőlegény szülei, Frederik Hendrik (1584–1647) és felesége, Amalia van Solms (1602–1675) megrendelésére. Jelenleg ez a festmény az amszterdami Rijksmuseum gyűjteményében található. Mária Henrietta apósa, Frederik Hendrik, a házasságkötés idején Hollandia, pontosabban, akkori kifejezéssel élve az Egyesült Tartományok helytartója volt – a Hallgatagként is emlegetett, és 1584-ben meggyilkolt Orániai Vilmos negyedik házasságából született gyermeke –, aki féltestvére, Orániai Móric halála után, 1625-től a Németalföldi szabadságharc vezetője lett. II. Vilmos édesanyja, Amalia van Solms pedig V. Pfalzi Frigyes cseh király feleségének az udvarhölgye volt, mielőtt 1625. április 4-én Hágában Frederik Hendrikkel összeházasodtak (V. Pfalzi Frigyest a történelemkönyvek gyakran Téli királyként emlegetik). Érdemes

mondat erejéig az ifjú pár, Mária Henrietta és II. Vilmos 1641-ben megfestett házassági portréjához! Míg ez a kettős képmás a fiatalok közös életének kezdetét dokumentálta, egyúttal a művész egyik legutolsó alkotása is volt, Anthonis van Dyck ugyanis – bár még nagyszabású tervei lettek volna – párizsi útja során súlyos beteg lett, s a Londonba visszatérő festő nem sokkal később, 1641. december 9-én elhalálozott. Az európai barokk portré-



5. ábra. Anthonis van Dyck: II. Orániai Vilmos és Stuart Mária Henrietta eljegyzési portréja, 1641. Rijksmuseum, Amszterdam

6. ábra. *Anthonis van Dyck: A gyermek II. Orániai Vilmos portréja, 1631. Museum Schloss Mosigkau, Dessau-Mosigkau*

festészet egyik legkiemelkedőbb alakját a londoni Szent Pál-katedrálisban helyezték örök nyugalomra.

A holland helytartók hágai rezidenciájába költöző ifjú párról (majd gyermekükről, III. Vilmosról) persze ezt követően is szép számmal készültek portrék, ezeket azonban már jórészt egyes helyi festők, így többek között az Itáliát is megjárt, s elsősorban Caravaggio modorában festett zsánerképeiről, illetve éjszakai jeleneteiről ismert Gerard van Honthorst (1592–1656), az elegáns portréival Amszterdamban sikeressé váló Bartholomeus van der Helst (1613–1670), vagy éppen a hágai születésű Adriaen Hanneman (1604–1671) készítették. Hanneman, aki szülővárosába történt hazatérése előtt, az 1630-as években Daniel Mijtens, illetve Anthonis van Dyck segédjeként is dolgozott Londonban. Honthorst 1647-ben festett kettős portréján, az ifjú felesége mellett álló II. Vilmos teljes vertezenben, kezében marsallbotot tartva jelenik meg előttünk, míg a házaspár feje fölött virágokat szóró, illetve a herceg sisakját tartó apró puttófi-



gurák fedezhetők fel (7. ábra). A kép készülése valószínűleg összefüggésben állhatott azzal a ténnyel, hogy 1647 áprilisában elhunyt Frederik Hendrik, és utóda, a helytartói cím örököse II. Vilmos lett. Az ambiciózus és teljhatalomra törő fiatalember azonban csakhamar összetűzésbe került egyes befolyásos amszterdami oligarchákkal, és majdnem polgárháborúba sodorta az országot, amikor egy vadászat során váratlanul lázas lett, himlőt diagnosztizáltak nála, s a mindössze 24 éves fiatalember röviddel ezután, 1650. november 6-án elhunyt. Várandós felesége, Mária Henrietta férje halála után nyolc nappal szülte meg gyermekét, III. Vilmost (1650–1702), aki évtizedekkel később nem csupán az Egyesült Tartományok helytartója, de 1689-től haláláig Anglia és Írország uralkodója is lett.

A nem egészen húszéves korára özvegygé vált Mária Henrietta családjában egyébként nem ez volt az első tragikus haláleset. Apját, az abszolutisztikus uralomra törő I. Károlyt ugyanis a már 1642 óta tartó angol forradalom végkifejleteként, 1649. január 30-án lefejezték. A kettős gyász nyilván igen megviselhette a királyi hercegnőt. A Bartholomeus van der Helst által 1652-ben róla festett portrén, ahol szomorú arccal ül egy sötét baldachin előtt, tényleges koránál mindenestre jóval idősebbnek tűnik (8. ábra). A fehér ruhát viselő nő kezében a narancson egy apró narancsf-



7. ábra. *Gerard van Honthorst: II. Orániai Vilmos és felesége, Stuart Mária Henrietta portréja, 1647. Rijksmuseum, Amszterdam*

9. kép. *Adriaen Hanneman: III. Orániai Vilmos gyermekkori képmása, 1654. Rijksmuseum, Amsterdam*

ágot is felfedezhetünk, amely nyilván arra utal, hogy az Orániai család férfiága a férje halála után született gyermek, III. Vilmos révén tovább fog élni. Ugyanez a szimbolika jellemzi Adriaen Hanneman 1654-ben készült gyermekportréját is, ahol a festő az ekkor négyéves III. Vilmost egy narancsfa mellett állva örökítette meg (9. ábra).

Férje halála után Mária Henrietta igencsak elszigeteltnek érezhette magát új hazájában. II. Vilmos megosztó politikájának köszönhetően ugyanis a hollandoknak jó időre elégük lett az Orániai családból, s több évtizedig nem is választottak új helytartót az Egyesült Tartományok élére. Ráadásul, az 1651 októberében az angol parlament által bevezetett Navigation Act miatt, mely jelentős mértékben korlátozta a szabad tengeri kereskedelem jogát, 1652-ben tengeri háború tört ki az angolok és a hollandok között, amely egészen 1654-ig elhúzódott. A helyzet akkor látszott konszolidálódni, amikor Oliver Cromwell halála után az angol parlament visszahívta a mindaddig száműzetésben élő II. Károlyt, s felajánlotta neki a koronát. 1660 szeptemberében az özvegy Mária Henrietta is követte bátyját, s visszatért Angliába, de néhány hónappal később, december 24-én ő is, mint tíz év-



vel korábban férje, a fekete himlő áldozata lett. A mindössze 29 évet élt királyi hercegnőt a londoni westminsteri apátságban temették el. Mint ahogy önmagában e kettős családi tragédiából is kitűnik, a 17. század folyamán az európai lakosság még teljesen kiszolgáltatott volt a városok népességét nemritkán megtizedelő himlővel, a pestissel és egyéb tömegpusztító járványokkal szemben, s akinek mégis sikerült túlélnie ezeket, még mindig számolnia kellett a betegség maradandó nyomokat hagyó, kellemetlen utóhatásaival.

8. ábra. *Bartholomeus van der Helst: Az özvegy Stuart Mária Henrietta portréja, 1652. Rijksmuseum, Amsterdam*



A szerző: művészettörténész, a Károli Gáspár Református Egyetem docense.
E-mail: stvnemeth@yahoo.co.uk

Ajánlott irodalom

- Millar O. The Tudor, Stuart and Early Georgian Pictures in the Collection of Her Majesty The Queen, I-II. London, 1963.
- Vertoon V. Aan het hof van Frederik Hendrik en Amalia. Kiállításkatalógus. Hága: Haags Historisch Museum; 1997.
- Verzamelde V. De kunstcollectie van Frederik Hendrik en Amalia, Kiállításkatalógus. Hága: Mauritshuis; 1997.
- Van Dyck 1599–1641. Kiállításkatalógus. Koninklijk Museum voor Schone Kunsten Antwerpen – Royal Academy of Arts, London; 1999.
- Kinderen op hun mooist: het kinderportret in de Nederlanden 1500–1700/ Pride and joy: children's portraits in the Netherlands, 1500–1700, Kiállításkatalógus. Haarlem: Frans Hals Museum; 2000.
- <https://doi.org/10.5860/choice.38-5402>



Az art brut és a spiritisza festészet

Hárdi István

Az „art brut” kifejezés, amely „faragatlan, csiszolatlan” művészetet jelent, egy francia borkereskedő, *Jean Dubuffet* által kreált kifejezés, aki maga is festett, és festőművésszé is vált, később, főként az 1940-es évektől csak a területre vonatkozó gyűjtéssel foglalkozott (1–7). Sokat kísérletezett, a tradicionális kulturális-művészeti befolyást fojtogatónak érezte, a művészeti kánonoktól szabadulni kívánt, és valami újat keresett. Ezt kezdetben kora neves pszichiátriai intézeteiben találta, ahol a betegek festményeivel ismerkedett. Hatott rá a heidelbergi klinika Prinzhorn-gyűjteménye (amely ma múzeum), valamint a francia August Marie és Marcel Réja képtára, akik az alkotásokat művészi szempontból is értékelték. A pszichiáterek elsősorban a patológias összefüggéseket keresték, és Lombroso óta foglalkoztatta őket a „zseni és elmebaj” kérdése, vagy mai terminológiával, a betegség és kreativitás kapcsolata. A kiemelkedőnek tekintett művek körét „Pszichiátriai vagy pszichopatológiai művészetnek” nevezték. Dubuffet a művész elfogulatlan szemével – különösen az akkor még hosszú ideig, akár évtizedekig intézetben tartott – művészileg képzetlen lakók műveiben sajátos önállóságot, kulturális hatásoktól való függetlenséget fedezett fel. Ehhez hasonló eredetiséget, autonómiát talált másoknál is, s így nem csupán pszichiátriai páciensektől, de a társadalom periferiáján élőkől – tanulatlan magányosoktól, különcöktől, hajléktalanoktól, börtönlakóktól és másoktól – nyert a faragatlan művészet körébe sorolható műveket. A negyvenes évektől kezdve utazásai során kereste és gyűjtötte anyagát. Svájci útjai termékenynek bizonyultak, ott már kezdettől fogva nyitottan és szívesen fogadták. Különösen a genfi Bel Air Klinikát vezető Charles Ladame pszichiáter gyűjteménye ragadta meg, akivel élénk levelezést is folytatott. Az 1945-ben neki írt levelében született meg az art brut kifejezés (3). A kérdés angol úttörője, Roger Cardinal a gyakori előfordulás miatt az „outsider művészet” kifejezést javasolta (8).

Dubuffet 1945–1947-ig Párizsban a Drouin Galériában, 1951–1962-ben az USA-ban rendezett kiállítást. Munkásságának egyik nagy eredménye az 1976-ban Lausanne-ban, Château



1. kép. Az Art Brut Múzeum Lausanne-ban

Beaulieu-ben az úttörő gyűjteményéből, a 150 darabból megnyílt múzeum (1. kép). A múzeum nemzetközi alapintézménnyé vált, ahol tudományos feldolgozó és publikációs munka folyik. A gyűjtemény ma már több mint hetvenezer darabból áll (3).

Az art brut fogalma

Mikor beszélhetünk art brutról (7–9)?

Azokat az alkotókat sorolják ide, akik *tanulatlanok*, tehát nem részesültek művészeti, szakszerű képzésben, nem állnak semmiféle divat, művészeti irány vagy kultúra befolyása alatt. Ennek megfelelően sokan „autodidakta művészetről” beszélnek, hiszen az alkotók önállóan tevékenykednek, még „mesterük” sincs. Többnyire szenvedélyesen, öncélúan dolgoznak, nem is gondolva arra, hogy művészi alkotást hoznak létre. A tanulatlanságukra sokszor a *primitívség* is utal. Műveiket akár gyermekkéztől származónak is vélhetik.

Az art brut alkotás *spontán és őszinte*. Tevékenykednek, ahogy ez belőlük ered, ahogy ezt magától értetődően érzik. Mindig önmagukat adják, nincs bennük semmiféle mesterséges vagy kívülről jövő utánzási szándék. Nem piacra vagy megrendelésre dolgoznak, csupán belső impulzusait követik. Ennek eredményeként nagyszámú művet hagynak hátra, ahogy ezt a későbbi példáinkon látni fogjuk. Gyakran egyéni stílusról beszélhetünk.

Gyakori a *tudattalan közvetlen megjelenése* (7, 10). Ez az irracionális gyakoriságában főként pszichotikusok és spiritisza művészeknél – utóbbiaknál automatikus írás, rajzolás – lelhető fel rendszeresen. Utóbbi esetben a „kéz beszél”, szinte a *tudatos én* részvétele nélkül ír vagy raj-



2. kép. Henry Darger szobája



3. kép. Henry Darger: A Vivian lányok

zol. Játékoság, öncélú ismétlődés, szimbolika ugyancsak jellemzi a műveket.

Módszereik is *önállóak és eredetiek*, ami a felhasznált anyagokban, eszközökben, változatosságban is megmutatkozik. Maisonneuve például csigákat és kagylókat állított össze, Victor Hugo, a neves francia író kávé és hamu segítségével készítette rajzait (3). A szürrealisták által használt módszerek és technikák is előfordulnak, a papírra csurgatott anyag és a papír összehajtásából nyert – Rorschach-tesztre emlékeztető – szimmetrikus foltok, amelyeket aztán tovább igazítanak és egészítenek ki.

A *tartalom* eredhet a hétköznapi életből, szólhat emberről, állatról, de vallásos, sőt elvont gondolat is felbukkan, mint ahogy a csigából, kagylóból készített arc az „örök hűtlenséget” ábrázolja (4. kép). A témák változatosak, lehet váratlanul kialakuló forma, de az is előfordul, hogy munka közben szinte „magától” fogalmazódik meg a tartalom. Gyakoriak a „cím nélkül” készült művek, a művészek maguk sem tudják, mit is készítettek, „kezüket is a szellem vezeti”. A spiritizista művészek gyakran csukott szemmel alkotnak, céljuk nem a mimézis, a tárgyak pontos ábrázolása, hanem a személyiségükben lévő tartalom megjelenítése. A *társadalomkritika*, sőt, a *lázadás* is gyakori, mint azt a második példánk-



4. kép. Pascal-Desir Maisonneuve kagylókból és csigákból összeállított feje, amit a szerző „Örök hűtlenségnek” nevezett

ban és Richard Greaves esetében (11), az „ellen-építésznel” is láthatjuk (5. kép).

Az art brut művek változatos megnevezése a többoldalú megközelítésből ered: így a már említett „outsider művészet” mellett beszélnek „marginális”, „perifériás művészetről”, ismert a „látnoki” (visionary art), de találkozhatunk a „szinguláris”, a „spiritiszták” vagy „médiomisztikus” (mediumistic art), illetve „szellemi művészet” megnevezésekkel is (7, 12).

Némi rokonság található a graffititerülettel, mert művészeik között sok az autodidakta, tehetséges, sőt, sérült személyiség (13).

A *művek kiválasztása* nem egyszerű feladat, ez már Dubuffet-nek is sok fejtörést okozott. A követők között ugyanis akadt, aki eleget tett a formai követelményeknek, de egyes alkotók előképzettsége, tanulása befolyásolta az alkotást. Egyes művészek szándékosan készítettek ilyen képeket, őket elkülönítve, számukra külön gyűjteményt alakított ki „Függelék” vagy „*Invention Neuve*” névvel, amelynek anyagát szintén a lausanne-i múzeumnak ajándékozta (3, 7).

A fentiek alapján tehát a faragatlan művészetet a sok hasonlóság miatt igyekeznek a *szomszédos területektől elkülöníteni*, ami sokszor nem is könnyű feladat. A *gyermekrajzoktól* a felnőtt hozzáállás, életkori tapasztalatok és az egyéni jelleg segíti a megkülönböztetést. A *népművészettől*, a *naïv* iránytól a hagyományos, a megszokott népi vagy más tradicionális elemek hiánya és nem kevésbé a már említett egyéni stílus is eligazíthat.

Nézzünk meg közelebbről négy példát! Nathan Lerner chicagói fényképészt, festőmű-



5. kép. Richard Greaves „anarchitect” épületei



6. kép. Ferdinand Cheval „Ideális palota” – részlet

vészt nagy meglepetés érte, amikor albérlője, Henry Darger (1892–1973) meghalt (13, 14). A visszavonultan élő különc férfi szobájába és mellékhelyiségeibe belépve, hihetetlen mennyiségű kézirat- és képanyaghegyek tárultak elébe, közöttük alig lépésnyi ösvény maradt a közlekedésre (2. kép). Henry Darger 43 évig élt visszavonultan ebben az albérletben. A fényképész, művész főbérelő nagyon türelmesen viselkedett a bérleti díjjal gyakran késlekedő, rongyos, szótlan emberrel szemben, aki a mérhetetlen, hegyeket kitevő munkásságáról senkinek nem beszélt. Az albérlőnek igen szerencsétlen gyermekkorra volt, négyévesen elvesztette anyját, aki nővére születésekor gyermekágyi lázban halt meg. Nővérevel soha nem találkozott. Darger nyolcéves volt, amikor édesapja meghalt, addig vele élt. Értelmi fogyatékosok intézetébe került, ahol rossz sorsa miatt sokat szenvedett. Farmon dolgoztatták, ahol nagyon durván bántak vele. Tizenhét éves korában több kísérlet után végre sikerült megszöknie, és takarítóként helyezkedett el, majd egy chicagói kórházban tányérmosogató lett. Ezalatt 1909-től 64 éven át az éjszakai órákban szorgalmasan dolgozott írásain és képein. Irathalmazok maradtak utána: 87 darab három méternél nagyobb vízfestmény három kötetbe fűzve, valamint 67 kisebb rajz (10, 13). Találtak továbbá 13 kötetes írásművet 15 145 oldallal és 300, vízfestéssel készült képpel: *A Vivian lányok története, a Fantázia-birodalmában* (The Story of the Vivian Girls, in What is known as the Realms of the Unreal) (3. kép). Ezekben a művekben a jó és a rossz harca zajlik, amit a jó Vivian lányok vívnak a gonosz felnőttekkel. A kézirat tele van kegyetlenséggel, gyilkossággal, kínzással. Öngyilkos anyák, áldozatok jajveszékelései, mintegy 56 789 meztelen, fojtogatott és megcsonkított, hentes módra feldarabolt lány, akiknek szívét spárgán függesztette fel, belső szerveit kiszedte, eventerálta. A szerző maga is szerepet ka-

pott, ő lett a lázadó rabszolgaperekek védője: „Henry Darger kapitány”, mindez sűrűn illusztrálva. A lányokat vagy nemi szerv nélkül, vagy férfi genitáliával (fallosszal) ábrázolta. A papírhelyekből előkerült *További kalandok Chicagóban: az őrült ház* (Further Adventures in Chicago: Crazy House) című tízezer oldalas hatkötetes munkájában a címadó házban démonok és szellemek tanyáznak. Önéletrajza *Életem története* (History of My Life) nyolc kötet, ötezer oldalon.

Lerner ismertette elsőként Darger hihetetlen mennyiségű irodalmi és képzőművészeti tevékenységét. Ő gondozta a hagyatékot, és publikálta első művét. MacGregor 2002-ben (14) művészettörténeti-pszichoanalitikus tanulmányt írt róla, és autistának diagnosztizálta. A szerzőt fantáziabeli sorozatgyilkosnak tekintette, aki nem ismerte a nemek különbözőségét.

Ma már Dargert az outsider művészet egyik kiemelkedő alakjának tartják. Műveit filmen és az irodalomban is feldolgozták, de hatottak a vizuális művészetek művelőire is. Darger képeinek nagy része a New York-i Népművészeti Múzeumban látható, de számos más amerikai és európai múzeumban is megtalálhatók.

Pascal-Desir Maisonneuve (1863–1934) apja mozaikkészítő volt Bordeaux-ban, a fiú először nála dolgozott, majd régiségkereskedő lett (3, 7, 8), ócskaságokat vásárolt a helyi bolhapiacon. Tekintélyellenes és antiklerikális magatartása miatt sok baja akadt a hatóságokkal. Üzletében a betanított papagája a belépőknek azt kiáltotta: „Éljen a forradalom”. 64 éves korában a piacról beszerzett csigákból és kagylókból összeállított jellegzetes arcokat és karikatúrákat kezdett készíteni (4. kép). Az egyik ilyen sorozatban kínai, teuton és tatár portrék mellett II. Vilmos császár és Viktória királynő karikatúráját is elkészítette, melynek az „Európa gazemberei” címet adta. A rendkívül impresszionáló fejek felkeltették a

szürrealizmus atyjának, André Bretonnak figyelmét, aki ezeket Dubuffet-nek ajánlotta. Az art brut alapítója kilencet rögtön meg is vett a gyűjteménye számára.

Az art brut tematikája kiterjedhet a *környezet átalakítására* is (5), ahogy ezt a ház-, palota- és várépítőknél láthatjuk. A Jakab Irén által „képzelt váraknak” nevezett építői legtöbbször egy életet szánnak az építmény elkészítésére, ahogy Nek Chan Shini alkotásánál, az észak-indiai *Csandígarh Sziklakertjénél* vagy Karl Junker házépítésénél látjuk. A lett származású Edward Leedskalnt menynyasszonya az esküvő előtt hagyta el, aki bánatában kivándorolt Észak-Amerikába, és Floridában hatalmas kövekből „Koráll Kastélyt” épített. Richard Greaves épületromokból, törmelékekből düledező, kártyavárszerű házakat épít (5. kép). Szellemes az „anarchitect” megjelölés, hiszen az „anarchi”(a) szót tartalmazza, ami rendtelenségre utal, s az art brutre jellemző lázadást, az egész a tagadó „an” kezdettel az „ellenépítészetet” jelenti. A kanadai Québec környéki erdőben készült műveket lakossági panaszra lerombolták (7, 11).

Ferdinand Cheval (1836–1924) a kitartás, az álmok megvalósításának különleges példája. Alacsony iskolázottsággal először pék lett, majd postásként dolgozott a franciaországi Hauterives-ben. Mindig valamilyen kastélyról, várról vagy barlangról álmodott. Mint életrajzában írja, végtelen gyaloglásai közepette is bőven nyílt alkalma álmodozni. Egy alkalommal megbotlott egy kőben, melyet a természet érdekes alakúra formált. Eltette, de később visszatérve még több ilyen kővel gazdagodott, végül már talicskán vitte haza „kincseit”. Munkája végeztével dolgozni kezdett egy építményen, s ezt 33 évig nyugdíjasként is folytatta. „Hosszú az út az álomtól a valóságig” – írta (8). Nem törődött a lakosokkal, akik nem értették tevékenységét, sőt, gúnyolódtak is rajta. Végtelen szorgalmával készítette álmai palotáját, a „Palais ideal”-t. Nem tanult sem építészetet, sem kőművesmunkát, de mégis sikerült autodidakta módjára mindent elvégezni. „A természet akarta, hogy szobrász és kőműves legyek.” Rendkívül színes, gazdag változatos épület született szobrokkal, tempomokkal, oszlopokkal (6. kép). Szándéka szerint a természetet „folytatta” virágok, állatok ábrázolásával, sőt, sok kő eredeti formájának megtartásával. Feliratok is megőrkítették emlékét, gondolatait, de munkáin látható még mecset, barlang, oszlopok és kripta – talicskával, malteroskanállal, keverővödörrel, „húséges társaival”, amelyek az egykori mester szerszámai. Három óriási szobra, Vercingetorix, Archime-

des és Cézár, a palota őrei (7. kép). Sok keleties motívum emlékeztet a postás katonaságnál töltött algériai idejére, noha a stílusa teljesen egyéni. Semmire sem hasonlít, méltán tükrözi az art brut művész gazdag fantáziáját. Dalí és Breton hívták fel elsőként a figyelmet a palotára, melyre André Malraux, a francia művelődési miniszter tette fel a koronát: az állam vette gondozásba az alkotást. Ma emlékmű, s évente legalább ezren látogatják.

Art brut és patológia

Kikből kerülnek ki az *art brut művészei*? Itt ismételtelen foglalkozni kell az *art brut és a patológia kapcsolatával*, amelyről eddig is bőségesen esett szó. Ugyanis Dubuffet ezt a vonatkozást lényegében annulálta, álláspontja antipszichiátriainak – sőt pszichológiaellenesnek is – mondható. E tekintetben vitázott Navratillal, akinek az életműve is ezt az összefüggést támasztotta alá (9). Elegendő egyetlen mondatát idézni könyvéből (i. m. 49. old.): „Az art brut nagyjából súlyos lelki sérültek művészete.” Ezt a szakirodalom áttekintése is megerősíti, sőt, az ilyen tárgyú gyűjtemények, könyvek anyagát tanulmányozva megállapítható, hogy az alkotók zöme – legalább 70%-a – pszichiátriái kezelésben részesült. Másfelől számos olyan alkotó is akad, aki nem került pszichiátriái kezelésbe, de élettörténete, művei lelki sérülésre utalnak. Ugyancsak ide sorolhatjuk a „tanulatlanok” azon csoportjait, akik semmilyen iskolát nem végeztek, illetve értelmileg károsultak vagy értelmi fogyatékosok. Gondolnunk kell a társadalom szélén élőkre, például a hajléktalanokra, akiket az alkoholizmus, s maga az életforma testileg és lelkileg súlyosan károsít. Utalni lehet a 2017-es párizsi kiállításra (1) is, ahol az art brut gyökereiként a bevezetőben említett francia és német pszichiátriái gyűjteményeket mutatták be.

Dubuffet úttörő munkája óta sokat változott az art brut helyzete (6, 7). Elsősorban fő „forrásként” szolgálnak a pszichiátriái intézetek és maga a pszichiátria. A régi gyűjteményekben évtizedeket vagy egész életet pszichiátriái osztályokon tartózkodó betegek sorsa sem a régi. Ma az ilyen páciensek csak rövid időt töltenek osztályokon, további kezelésük a modern gyógyszerek és pszichoterápia segítségével ambulánsan történik. A kórházakban, gondozókban folyó művészetterápia nem ad anyagot a területnek. A művészet is megváltozott. A modern művészetben az afrikai, óceániai népek törzsi művészete, a naiv ábrázolás és a gyermekrajzok is helyet kaptak. Már nincs ellentét a „hivatalos” és a nem hivatalos között.

A globalizáció mindenkire kiterjedő hatása érezhető, főként a média és a tévé útján. A világ tele van képekkel. A pénz is megjelent a területen, a piac itt is érzeteti vonzó hatását, az art brut alkotásokért ugyanis olykor igen sok pénzt fizetnek. Mindez szintén befolyásolja a művészeket. A magányos alkotók megtalálása sem könnyű. Ugyanakkor a világban nagy az érdeklődés e művek iránt, legalább ötven múzeum tartalmaz ilyen alkotásokat és foglalkozik art brut művekkel (6).

Spiritizmus

Dubuffet az art brut területére a pszichiátriai intézetek lakói és a periferián élők művei mellett – harmadikként – a *spiritiszta művészek* alkotásait is beemelte, azaz műveiket az art brut szempontjainak megfelelőnek találta. Nézzük ezek után, hogy mi a spiritizmus és kik a spiritiszta művészek?

A spiritizmus (10, 11, 15) 1847-ben indult el a New York állambeli Hydesville-ből, a Fox családból, akik különös hangokat hallottak, és mögöttük lényeket véltek felfedezni: holt emberek szellemét. Innen eredeztethető a *spiritizmus* kialakulása, melynek lényege, hogy az emberek haláluk után szellemalakban tovább élnek, és közvetítők – médiumok – révén megidézhetőek, és velük kapcsolat létesíthető. 1850-től mozgalom alakult ki, amely nagy erővel söpört végig Amerikán és Európán az 1930–40-es évekig. A „szellemek megidézése” különös képességekkel, érzékenységgel bíró egyéniségek, médiumok feladata, akik az ilyen célra rendezett üléseken, úgynevezett szeánszokon fejtik ki ezt a tevékenységet. Ilyenkor a médiumok módosult tudatállapotban – transzban – vannak, így lépnek kapcsolatba a túlvilággal, s rajtuk keresztül szólalhatnak meg a szellemek. A megidézettek különböző nonverbális formában is jelentkezhetnek, a mozgó asztalláb kopogásával vagy valamilyen grafikus megnyilvánulással. André Breton óta itt – miként a szürrealizmusban – *automatikus írásról vagy rajzról* beszélünk. A médium keze gépként mozogva leírja vagy megrajzolja a szellemek mondani valóját.

Spiritiszta művészek olyan médiumokból váltak, akiknek műveit a megidézett szellemek „készítették el” – a szeánsz után kész képek kerülnek elő –, vagy kezüket „szellemek vezették”. [Tulajdonképpen a spiritizmus történeténél meg lehetne említeni William Blake-et (1757–1827) (15/a), a profetikus látnok költőt, rézmetszőt, misztikust. Látomásaiban holtakat idézett fel, például öccsét, aki a könyvkészítésről adott neki tanácsot, máskor (i. m. 242. old.) „halott apja jön



7. kép. Az „Ideális palota” örzői...

utána a szélben, halott öccse és bátyja”. Legtöbb művét szellemek diktálták – inspirációban (i. m. 251–2. old.)).

A spiritiszta művészek élményeiket, szemléletüket képi úton fejezték ki. Munkásságukat megszállottként végezték, belső kényszerből írtak vagy rajzoltak, „festeniük kellett” – ezekkel is bizonyítani vélték műveik túlvilági eredetét. A képek készülhetnek transz alatt, módosult tudatállapotban vagy félig tudatosan, sőt, akár ülésen kívül, tudatosan. A transzban készült műveket elsősorban a megjelent szellemeknek tulajdonították, „ahhoz a médium hozzá se nyúlt”. Második típus a médium által ekkor készült mű, amely a szellemeket vagy más elhaltat ábrázolja. A harmadik típus esetében a rajzoló kezét a szellem vezeti. Természetesen születhet a kép szeánszon kívül is, de mindenképpen ennek hatására. A médiumok nem tekintik magukat művészeknek, sőt művüket másnak – a felidézett művészeknek, például Leonardo da Vincinek, Rembrandtnak, Renoirnak – tulajdonítják, mondván, hogy ők készítették, vagy esetleg az idézettek vezették a kezét. Sokszor azt sem tudják, hogy művük mit ábrázol, vagy nem is adnak címet a képnek. Legtöbbször ezek értékével sincsenek tisztában, nem egyszer fordult elő, hogy alkotásaikat kiállításon drága pénzért adták el, miközben a művészek maguk az utcán fillérekért árulták, mint például Lesage.



8. kép. Augustin Lesage: *A túlvilág szimbolikus képe*

A spiritiszta művészek két időbeli csoportját lehet elkülöníteni: az egyik körülbelül 1850–1940-ig a spiritiszta gondolatok intenzíven virágzó korszakában működött, a másik napjainkban. Az előbbieket általában szegények, alacsony sorból kerültek ki, sokszor munkanélküliségük miatt tengődtek, s hitükkel a földi igazságtalanságokért a túlvilágon remélhettek rekompenzációt (7, 16), és többnyire pszichés betegek voltak. Kiemelkedő képviselőik Augustin Lesage, Madge Gill – akikkel az alábbiakban részletesen foglalkozunk –, Laure Pigeon, Raphael Lonné, Joseph Crépin, Jeanne Ruffié, Joseph Moindre (7). A felsoroltakból az első három nagy foltokat, felületeket, helyenként belőlük kibújó fejekkel a túlvilágot ábrázolják, sőt Lesage egy címmel ellátott képén meg is nevezi, hogy a „szellemvilágot” festette meg. Ez a rajzokban, festményekben található ismétlődő foltokra, színes alakzatokra, geometrikus formákra fokozottan áll. A látszólagos „ismeretlen”, értelmetlennek látszó képződmények eszerint a szeánszban átélt túlvilág, a rejtélyes szellemvilág ábrázolásai.

A fenti jelenségeket Augustin Lesage (1876–1954) esetében jól láthatjuk (3, 7). Bányaárcsaládból származott, és már 14 évesen bá-

nyában dolgozott. Spiritiszta körökbe került, s akkor derült ki, hogy médiumi képességei vannak. Kezdetben „automatikus írással” került kapcsolatba a szellemekkel. Amikor négyszáz méterre a föld alatt egy galéria ásásával foglalkozott, hangot hallott, miszerint *neki festőnek kell lennie*. Később azt tanácsolták a hangok, hogy ne féljen, mellette lesznek, ne érdeklődjön a részletek után, ne akarja azokat megérteni. Ezt követően – 35 évesen – elkezdett festeni, s mindjárt egy hatalmas, kilencméteres vásznon kezdett dolgozni, minden célképzet nélkül. Azt festette le, amit a szellemek mondtak (8. kép). Fogalma se volt, hogy mit festett. Kezdetben, háromévesen meghalt húga, Marie szelleme „irányította kezét”, később Leonardo da Vinci, majd Apollonius de Tyane. Meglehető volt, hogy a bányából feljőve rögtön ilyen képeket tudott festeni. Hihetetlen inspirációval, szorgalommal készített sajátos, középen hosszú tengely körüli szimmetrikus, geometrikus ornamentikát, architektonikus kompozíciókat. Bennük állat- vagy emberalak is előfordult. Halála után nyolcszáz művet hagyott hátra. Amikor műveit a párizsi Metafizikai Intézetben kiállították, nem érezte magát híresnek, mondván, hogy a műveket nem ő festette, csak „végrehajtotta”. Kezdetben nem szignálta műveit, esetleg Leonardo nevét tette oda, a magáét csak később írta alá. A Metafizikai Intézetben kiállított képeiből drága pénzért lehetett vásárolni, ő viszont ezeket az utcán, egy bányaász egy órai béréért árulta.

Bámulatos, hogy művészileg képzetlen személyek egyik napról a másikra, minden alap nélkül elkezdnek rajzolni, festeni. Valószínűnek tartom, hogy meggyőződésük és a kapott hallucinatív élmény, hogy „Holnaptól festeni fogsz!”, olyan nagy ösztönzést, esetleg anticipált sikerélményt jelent, amely képes e tevékenységet elindítani. Kételyek itt is bőven akadnak, ugyanis a területről még a megtévesztés sem hiányzik. Nem egy médiumot lepleztek le csalás miatt, például a Fox és Bang nővéreket, sőt, akadt, aki börtönbe is került, például Ann O. Debar (17). [Houdininek, a világhírű szabaduló művészeknek, hosszú pereskedései voltak a spiritisztákkal, akiket igyekezett leleplezni (10/a)]. Ennek ellenére képeik szerepelnek ebben a körben, aminek az egyik oka, hogy megfelelnek az art brut feltételeinek, elsősorban a képzetlenségükkel, másfelől spiritiszta beállítottságuk, fantáziatartalmaik miatt.

Mivel az art brutnak, sőt, a spiritiszta festészetnek egyik leghitelesebb megtestesítője (18) Madge Gill (1882–1961) (8), műveit Dubuffet bevette a gyűjteményébe. Házasságon kívül született – ami akkor nagy szégyen volt, és tit-

kolták előtte – idegeneknél, intézetben nevelkedett, anyja is csak ritkán látogatta meg. Apját sem ismerte, aki valószínűleg Sargent nevű portréfestő (!) lehetett. Hányattatott fiatalkorában, amikor Kate nevű nagynénjéhez került, ismerkedett meg a spiritizmussal. Sorsa 1918 és 1921 között vált tragikussá, amikor házassága elviselhetetlenné vált, emiatt elvált, három gyermeke közül a középső meghalt, egy koraszülés után súlyosan megbetegedett, és az egyik szemét is elvesztette. 1922-ben három hónapig depresszióval és „idegösszeomlással” pszichiátriai osztályon is kezelték: hangokat hallott és éjjel-nappal látomásai voltak, idős korában súlyosan alkoholizált (a biográfia és az összkép alapján az a benyomásom, hogy paranoid szkizofréniás lehetett). A sokszor érthetetlen képeket kísérő leírások és más szövegei – miként kísérő szelleme neve is Myrninerest – szkizofréniás neofrázia. „1919-ben kezdtem dolgozni. Ihletet kaptam, hogy vegyem a tollat és mindenféle művészi munkát készítek...” – írta (8, 18). Ezek nyomán kezdett el festeni, írni és kézimunkázni. Éjjel, sokszor sötétben alkotott, kezét a „Myrninerest” nevű szellem vezette. Főként színes tintával dolgozott, hihetetlen számú óriási képet festett, melyeket rolniba kellett csavarni. Különböző cikcakkos formákat, labirintusokat, ismétlődő diszharmonikus, aszimmetriás alakzatokat festett, ezekből olykor fejek néztek ki, vagy a formák női alakokat vettek körül (9. kép). Ez az ábrázolási mód a dinamikus rajzvizsgálatban (2) – sajátos fejhangsúly vagy emberalak mellett még egy alak vagy fej – többnyire a hallucinatív élmény kifejezése. Az arcok további jelentősége, hogy változóak, és különböző érzelmeket fejeznek ki. Képeit sokszor szövegek kísérték, melyek más szövegeihez hasonlóan gyakran érthetetlennek, olvashatatlanak bizonyultak. Műveivel közösgének tanítást, vezetést, gyógyítást kínált.

Sokan idézik *Victor Hugót*, akinek az angliai Jersey szigeten töltött emigrációban spiritiszta rajzokat tulajdonítanak (16, 19). Bár a neves író fia, Charles volt a médium, de kétségtelen, a megidézett történelmi és irodalmi nevezetességeket Hugo személyisége határozta meg. Chambers idézi J. P. Houstont Victor Hugóról (19, 318. old.). „Világos, hogy az ő tudattalanja vetült ki az elég passzív idősebb fián keresztül, akit beárnyékol és életét megnehezítette a kimagasló atyai személyiség.” A rajzok eredetét is problematikusnak látom. Ugyanis ezeket az asztal lábára kötött ceruzával „rajzolták meg a szellemek”. Hugo nem is volt médium, csak résztvevő hívő, s a rajzokat is utólag „egészítette ki”, tette teljessé. Az írónak – aki mellelleg tehetsé-



9. kép. Madge Gill rajza

ges festő is volt – ezek a művei teljesen elütőek és nívótlanok a többihez képest, másrészt nem tudjuk, hogy mit és mennyit tett a „szellemkép-hez”. Mutigny, a pszichiáter, Hugót a száműzésben töltött időszakra – átmenetileg – pszichotikusnak vélte (19, 318–9. old.).

A *modern spiritiszta művészek* általában kedvező társadalmi körülmények között élnek, sokszor képzetek, elfogadott művészek, tanárok, előadók, fő tevékenységük – hozzátartozók kérésére – elhunytjaik arcképének az elkészítése anélkül, hogy a megidézettekről bármit is tudnának. Az elkészült képeket utólag egybevetik az életükben készült fényképekkel, amelyek általában hasonlóak. A spiritizmus tanainak bizonyítására főleg ezt alkalmazzák napjainkban is. [Jellemző a mai világra, hogy ez is üzlet lett, a legtöbb ilyen portrékészítőnek „tarifája” van, az az összeg, amit ezért a munkáért kérnek. Lafayette kilenc neves médiumot (!) kért meg erre, s könyvében erről adatokkal is szolgál (16)]. Közülük nevezetes az angol *Coral Polge* (1924–2001), a nyilvánosságban (tv, BBC) is sokat szereplő portréfestő, hasonlóképpen így tevékenykedő *Coral Ryder*, *Angelique van Bezouwen*, *Jennifer Wallens* és mások. A Brazíliában 1949-ben született *Luiz Antonio Alencastro Gasparetto* kezét számos neves elhalt festő vezeti transzban, hihetetlen gyorsasággal számos képet készít el irányítója stílusában.



10. kép. Hilma af Klint festménye

Csak a kommunizmus bukása után lettek nevezetesek és arattak sikert a cseh *Anna Zemánková* (1908–1986) művei, melyek virágszerű elemeket, arabeszkeket, spirálokat ábrázoltak. Magát művésznek tekintette, de képei eredetét természetfelettinak tartotta. A háromgyermekes családja feltehetően elsőszülött fia halála és boldogtalan házassága miatt lett depressziós. Transzban festett hajnali négy órától reggel hétig.

Még a modern művészetben is különleges helyet foglal el a Stockholmban született svéd *Hilma af Klint* (1862–1944) tevékenysége (16, 20). A Svéd Képzőművészeti Akadémián kapott képzést, s már húszéves korában felvették a Svéd Művészeti Akadémiába. A 19. század végén került kapcsolatba a spiritizmussal, majd a teozófiával és antropozófiával. Nővére halála után vált e téren aktívvá. Kezdetben tájkép- és portréfestő volt, majd művésztársaival megalapította az *Ötök* csoportját, ahol rendszeresen szeánszokat tartottak, és kísérletileg is tanulmányozták az automatikus rajzolást. Közben a művész különleges, geometriai formákat és nyelvet alakított ki, melyet később a *Templom* sorozatában fejlesztett tovább. „A képek közvetlenül rajtam keresztül nagy erővel kerülnek

megfestésre, minden előzetes rajz (vázlat) nélkül. Fogalmam sincs, hogy mit akarnak ábrázolni; mindazonáltal gyorsan és biztosan dolgozom, egyetlen ecsetvonást sem kell változtatnom” (idézi: 20) (10. kép). A színek, a betűk, a különleges alakzatok szimbolikusak voltak. 1915-ben a *Templom* sorozat befejezésével abbamaradt a spiritizista vezetés. A világ számos nagy múzeumában rendeztek képeiből kiállítást, de elismertté és világhírűvé csak az 1986-os Los Angelesben rendezett kiállítás után vált. Alapítványában 1200 művét és nagy mennyiségű jegyzeteit őrzik. Af Klint nemcsak különleges festő volt, hanem kutató és oktató is (11. kép). Kiemelkedő alkotásait sokan – Kandinszkijt megelőzve – az absztrakt művészet úttörőjének tartják. Ezt bizonyítja a Guggenheim Múzeumban 2018-ban tartott kiállítás is.

Elkülöníteném a fentiekől azokat a művészeket, akik *spiritizista vagy más okkultista hatás alatt* állnak. Ezek már magas képzettségük miatt is különböznek, mint például Kandinszkij (15, 17), aki maga is részt vett szeánszokon, írt is erről. Ezek az eszmék hatottak többek között Malevichre, Miróra, Mondrianra. Ellentétben a spiritizista művészekkel, alkotásaiknak nem ez lett a központi témája. Sokak szerint (15–17) a spiritizista művészet a modern művészet egész fejlődésére is hatott.

A spiritizista művészet háttere, motivációja

Első megközelítésre a spiritizmus egyfajta gyógyszernek tűnik a minden emberben meglévő *halálfélelem ellen*: ha van túlvilág, s ott folytatódik az élet, akkor nincs vége a létnek, csak más formában folytatódik. Ilyen értelemben a hozzátartozók elvesztése ellen is némi vigaszt nyújt, hiszen az eltávozott tovább él, sőt, ezúton kapcsolatba lehet lépni vele. Ez lehet a *gyász munka enyhítése*, egyeseknél („hívóknél”) akár megoldása. A spiritizismushoz való motiváltság olykor a tárgyvesztéshez fűzhető: Hugo, leányának váratlan halála után fordult a spiritizismushoz, Zemánkovánál középső fia, Lesage-nál húga elvesztése játszhatott szintén szerepet. Madge Gillnél mindez halmozottan fordult elő. Másfelől – mint arról szó esett – az első csoport művészei jobb sorsot reméltek, s a földi igazságtalanságokért a túlvilágtól pótlást vártak. Mindez – mint a többi art brut alkotóknál – nem csupán kifejezést, de *öngyógyító tendenciát* is jelent.

A *művészi ihlet* többé-kevésbé rokon a szeánszban tapasztalt jelenségekkel. Mint *Kris írja* (13/a, 59. old. 3. bek. 5. sor, illetve 60. old.

1–2. sor): „...sajátos őrjötség, elragadottság élménye jellemzi, s az a meggyőződés, mintha az alkotón keresztül külső személy cselekedne”. A spiritiszta művészen egy „külső” beavatkozik, kíséri, ihletet hoz, vezeti, irányítja (7). A spiritizmust kutatók, például a pszichológus *Theodore Flournoy* (1854–1920) a médium személyiségében az átélt, de mélyen elfeledett emlékekben, az úgynevezett „kriptomnéziában – „küszöb alatti elképzelések regényében, a tudattalanban – találták a túlviláginak vélt jelenségek kulcsát”. Ezek felidézésével „jelennek meg a szellemek”. Folyamatosan jutott el a kettős személyiség gondolatához *Pierre Janet* (1859–1947), aki két betegének pszichoterápiája nyomán is foglalkozott e kérdéssel. Pszichológiai elmélete szerint szeánszban a médium szomnambul állapotban van, a jelenségek a személyiség megkettőzése nyomán a leszakadt részének aktiválásaként fogta fel (21). Szerinte a „szellemi” megnyilvánulások a tudatalattiból jönnek, s abban az én nem vesz részt.

Az art brutbe való bekerülés alátámasztja a *pszichés károsodást*, sőt egyeseknél a pszichózis jelenlétét (9, 16). Mindez a *tudattalanhoz* vezet, emiatt a szürrealisták is szembekerültek a spiritisztákkal, hiszen az automatikus írást és rajzot a tudattalannak tulajdonították, s nem valamilyen külső, túlvilági lénynek. Az előbbieket a *tudatos és tudattalan fantáziákra* utalnak. Transz – azaz módosult – tudatállapotban fantáziák és az elfojtott képzelet tárháza nyílik meg. A folatok, színek, ritmikus ábrák a fantázia széles világát tárja elé (Flournoy könyvének címe is ilyen esetet elemez: „Utazás Indiától a Mars bolygóig”). A túlvilágot, az ismeretlent, a félelmetest ilyen „tárgytalan” képekkel, elvont, ritmikus ábrákkal, érthetetlen ornamentikával lehet megközelíteni (Lesage, Madge Gill stb.). A *pszichoanalízis* (10) ugyancsak a tudattalan munkájának véli. Jung fiatalkorában közelebb állt a spiritizmushoz, később távolabb került tőle, elméletének megfelelően főként az archetípusok megjelenítését emelte ki. Freud nagyon óvatos volt e kérdéssel kapcsolatban, s munkatársait óva intette a tudománytalanság veszélyétől. A budapesti iskola három tagja – Ferenczi, Hollós és Bálint – is foglalkozott a telepátia kérdésével, ami itt azt jelentette, hogy a szeánszon észlelt jelenségek nem a túlvilágról valók, hanem élőktől (hozzátartozóktól) származik, s így – telepátia útján – kerül a médiumhoz. Ferenczi írt is a spiritizmusról, és utalt a médiumok érzékenységre, empátiás készségeire. Hollós felfigyelt az analízisben előforduló jelenségre, miszerint a beteg kitalálja – és



11. kép. Hilma af Klint az 1932-ben készült képén megsejtette a II. világháborút

kimondja – az orvos gondolatát, és természetesen a fordítottját is észlelte. Két ember beszélgetésében nem csupán eszmecserét látott, hanem egyfajta „libidó-cirkulációt” tételezett fel, ahogy az emberek gondolatai egymást megtermékenyítik (2, 431–2. old.). Mindez közel áll a mai *mentalizációhoz*, mely az emberek között zajló kölcsönös lelki folyamat cseréjére utal. (Személyes megfigyeléseim, kevés szeánszon történt tapasztalataim és a szakirodalom nyomán gondolom, hogy itt a mentalizációnak alapvető szerepe lehet. A magyar halottlátónál – aki hozzátartozóknak idézte elhunytak szellemeit – és a közben zajló dialógusnál is ez volt a benyomásom. Később nála „rosszullétek” jelentkeztek, melyek erősen a hisztéria gyanúját vetették fel. Egyébként a negyvenes években egy szeánsz után egy médiumnál Rorschach- és Szondi-vizsgálatot végeztünk, amely szintén hiszteroid személyiségre utalt.)

A médiumok – különösen transzban – jól kapcsolódnak a kiválasztott vagy résztvevők lelki tartalmaihoz és a kölcsönösen zajló folyamatokhoz. Ez a dinamika ad lehetőséget, hogy a hozzátartozó „találó választ kapjon a szellemtől” akár szóban, akár írásban, rajzban. Szeánszon a médium és a hozzátartozó között állan-

dó interakció, mentalizációs folyamat zajlik. A portrérajzolás – azt hiszem – egy speciális vizuális mentalizációs készséggel magyarázható. Mindez és sok más jelenség tisztázása további kutatómunkát igényel a parapszichológia számára, ami tovább mélyítheti a spiritizista művészet megértését.

Az art brut jelentősége

Mivel nincs szigorú kánonja, szabad, új lehetőséget nyit egyszerű, autodidakta tehetségek számára. Ez egyben új színfolttal, új alkotókkal és alkotásokkal, új területtel gazdagítja a művészetet. Ugyanakkor visszahat a „profi művészekre” és munkásságukra (15–17), ahogy ezt például a szürrealistáknál látjuk, akik innen vették az automatikus írás és rajzolás technikáját. Hilma af Klintet sokan – Kandinszkijt megelőzve – az absztrakt festészet úttörőjének tartják. Egyben új szemléletet is hoz, mivel az eddigi *csak* pszichopatológiailag tekintett műveket sajátos új esztétikai hozzáállással is értékelheti.

Tág teret nyit azoknak az alkotóknak, akik eddig nem kerülhettek reflektorfénybe, így a betegek számára is. A közösségekben végzett mun-

ka, a kiállítások, rendezvények, publikációk stb. segítik a rehabilitációt.

Egyben nyitást és felvilágosítást jelent a nagyközönség, a nyilvánosság felé, ami pedig előmozdítja a destigmatizációt, a betegek előítéletmentes társadalmi elfogadottságát, s a műveken nyert új ismeretekkel, a *lelki egészség védelmét*.

Az art brut nyitott területe a társadalomból kiszorultakat – hajléktalanokat, rabokat – vagy valamilyen okból a társadalom periferiáján élőket is bevonhatja az alkotók sorába. (Jól látjuk ezt Navratil pácienseinél, akik a művészet által megfelelő élethez jutottak.) Tehát sokuknak adhat a művészeti tevékenység *kompenzációs és szublimációs lehetőséget*, értékes beilleszkedést, társadalomba kerülést, illetve bennmaradást. A marginalitás csökkentése vagy megszüntetése *szociális jelentőségű*.

Végezetül, zárszóként engedessék meg a pszichiáter, pszichológus gondolata: az art brut minden értéke mellett nem teszi fölöslegessé a mű és alkotó viszonyának, sőt az átlagbetegek és művészek képi megnyilvánulásainak kutatását, a pszicho- és patográfiát.

—
A szerző: pszichiáter, pszichológus.
E-mail: istvanhardi@gmail.com

Irodalom

1. Audinet G, et al. La Folie en Tête. Aux racines de l'art brut. Párizs: Paris Musées; 2017.
2. Hárdi I. A dinamikus rajzvizsgálat Budapest: Medicina; 1983, 2002. Flaccus; Harmadik kiad. 2016.
3. Jean Dubuffet's Art Brut The origins of the collection. Párizs: Flammarion; 2016.
4. Lengyel D. Az art brut „klasszikusai”. LAM 2017;27(8-9):380-94.
5. Maizels J. Fantasy Worlds. Köln: Taschen; 2007.
6. Maizels J. Raw Creation. New York: Phadion; 1996, 2010.
7. Thevoz M. The Art Brut Collection Lausanne. Zürich: Swiss Institute for Art Research; 2001.
8. Cardinal R. Outsider Art. New York: Praeger; 1872.
9. Navratil L. Art Brut und Psychiatrie. I-II. Bécs: Brandstätter; 1997.
10. Gyimesi J. Pszichoanalízis és spiritizmus. Budapest: Typotex; 2018. 10/a Hárdi I. Houdini (Adalékok a mazoichizmus művészetlélektanához). Thalassa 2009;20(9):87-96.
11. LU 1.
12. Richter H-G. Diesseits und Jenseits in der Kunst von Außenseitern und Spiritisten. Berlin: Peter Lang; 2009.
13. Hárdi I. A graffititól a köztéri művészetig. LAM 2018;28(1-2):72-9. 13/a Kris E. Psychoanalytic Explorations in Art. New York: Schocken Books; 1952, 1971.
14. MacGregor JM. Henry Darger: in the Realms of the Unreal. New York: Delano Greenidge; 2002.
15. Seemann, et al. Occultismus und Avantgarde. Schirn Kunsthalle; Frankfurt: 1995.
16. Lafayette M. Spirits Paintings and Art from the Afterlife. New York: Times Square Press; 2015.
17. LU2 Introvigne M. Spiritualism and the Visual Arts.
18. LU 4 Wojcik D. Madge Gill.
19. Chambers J. Victor Hugo's Confrontation with the Spirit World. Rochester, Vermont: Destiny Books; 1998, 2008.
20. LU 3 https://en.wikipedia.org/wiki/Hilma_af_Klint
21. Ellenberger HF. The Discovery of the Unconscious. New York: Basic Books; 1970.