



30  
éve

az orvostudomány  
szolgálatában

# LEGEARTIS MEDICINAE LAM

ORVOSTUDOMÁNYI FOLYÓIRAT

Paradigmaváltás  
a krónikus szívelégtelenség  
gyógyszeres terápiájában

Koronavírus-betegség  
reumatológiai betegek  
körében

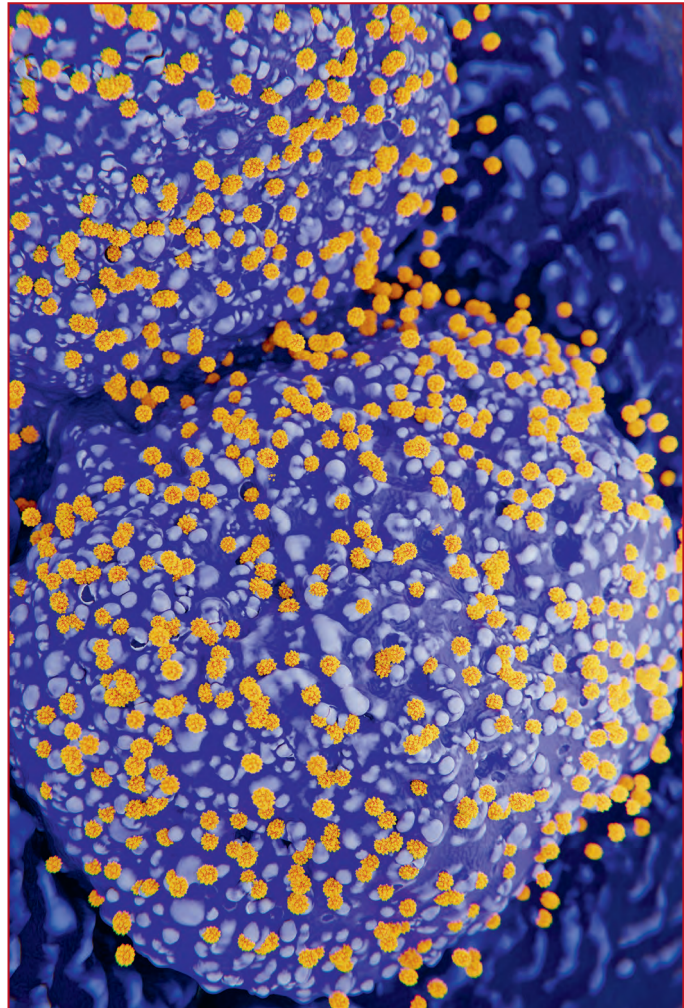
A Covid-19-infekció  
tüdőgyógyászati vonatkozásai

RAAS-gátló kezelés  
– Covid-pandémia

Covid-19 – pszichiátriai  
kórállapotok és  
gyógyszerelések

A Covid-19-fertőzés  
lehetséges szemészeti tünetei  
és szövődményei

Bradikinin-citokin vihar és  
patomechanizmusai igen  
súlyos Covid-19-fertőzésben



Koronavírus-invázió a sejt felszínén

Együttműködésben  
a MOTESZ-szel



30  
éve

az orvostudomány  
szolgálatában



# LAM

## SZERKESZTŐBIZOTTSÁG:

BALOGH SÁNDOR	KOMOLY SÁMUEL
BALOGH ZOLTÁN	KOVÁCS TIBOR
BÁNFALVI ATTILA	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:



## FŐSZERKESZTŐ:

KAPÓCS GÁBOR

## EMERITUS FŐSZERKESZTŐ:

FARSANG CSABA, NEMESÁNSZKY ELEMÉR

## FELELŐS SZERKESZTŐ:

KAPITÁNY KATALIN

## TUDOMÁNYOS FŐMUNKATÁRS:

BALÁZS PÉTER

## SZERKESZTŐK:

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

## KULTURÁLIS SZERKESZTŐ:

RÉVÉSZI VALÉRIA

## TUDOMÁNYOS TANÁCSADÓ TESTÜLET:

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

## 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)

## SZERKESZTŐSÉGI TITKÁR:

FARKAS KLAUDIA  
JUHÁSZ JANKA JÚLIA

## 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  
Korrekter: Kulcsár Gabriella  
Hirdetésfelvétel: Farkas Klaudia, Juhász Janka Júlia  
(farkas.klaudia@lam.hu, juhasz.janka@lam.hu)  
Pénzügyi vezető: Gál Csongor  
(gal.csongor@lam.hu)  
Vevőszolgálat: vevoszolgalat@lam.hu

A szerkesztőség és a kiadó címe:  
1021 Budapest, Húvösvölgyi 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-  
címiünkön 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 2021,

a LifeTime Media Kft. egészségügyi divíziója  
Minden jog fenntartva.

A folyóiratban megjelent valamennyi eredeti  
írásos és képi anyag 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 szoboremléme 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 2021;31(8–9):321–400.

## LAM-SCIENCE

## REVIEW ARTICLES

- Paradigm shift in the drug therapy of HFREF 327  
DR. TAMÁS HEPP, DR. NORBERT VARIJAS, DR. BÉLA BENCZÜR
- Coronavirus disease-2019 among rheumatic  
musculoskeletal patients – possible outcomes  
of infection, severe disease development and  
effectiveness of vaccination 337  
DR. LÁSZLÓ HODINKA
- Pulmonary aspects of COVID-19 infection 345  
DR. RENÁTA MARIETTA BÖCSKEI
- Manifestations of COVID-19 in pregnancy 351  
DR. MARIANNA TÖRÖK, DR. MÁRTON VEZÉR, DR. LÁSZLÓ ZUBEK,  
DR. MÁRTON KESZTHELYI, DR. SZABOLCS VÁRBÍRÓ
- Psychiatric conditions not only influence the  
severity of clinical outcome of COVID-19 but  
also the medication of mental diseases 357  
DR. GÁBOR NADUBINSZKY, DR. GABRIELLA VONYIK,  
DR. BÉLA SZÉKÁCS
- Bradykinin-cytokine-storm and its pathomechanism  
in very severe COVID-19 363  
DR. BÉLA SZÉKÁCS, DR. SZABOLCS VÁRBÍRÓ, DR. EDE KÉKES,  
DR. LÓRÁND DEBRECZENI
- RAAS inhibitors therapy – COVID-19 pandemic 373  
DR. EDE KÉKES

## MOTESZ-PAGES

- Possible ophthalmological symptoms and  
complications of COVID-19 infections 385  
DR. ZOLTÁN ZSOLT NAGY

## ASCLEPION

## INTERVIEW

- Vast number of COVID-19 patient expected in the  
near future – Interview with Éva Rákóczi head of  
the infectious diseases and rheumatology  
post-COVID outpatient clinic of Debrecen  
University's Clinical Centre 392  
Ferenc Katona

## SPIRIT AND CULTURE

- Creative minds falling silent – Possible explanation  
of interrelations of arts and psychiatry. Part 2 396  
DR. JÓZSEF GEREVICH



*A szívelégtelenség incidenciája, prevalenciája folyamatosan növekszik, így a kórkép jelentősége óriási, megfelelő kezelése kiemelt jelentőségű.*



*Nemcsak az immunrendszer megváltozott állapota, hanem a várandósság során kialakuló élettani változások miatt is fokozódik a légúti megbetegedések kockázata.*

## LAM – TUDOMÁNY

### ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNYEK

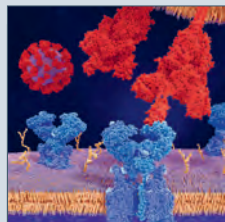
- 327 Paradigmaváltás a krónikus szívelégtelenség gyógyszeres terápiájában  
dr. Hepp Tamás, dr. Varjas Norbert,  
dr. Benczúr Béla
- 337 Koronavírus-betegség reumatológiai betegek körében – a megfertőződés, a súlyos lefolyás és a hatásos vakcináció esélyei  
dr. Hodinka László
- 345 A Covid-19-infekció tüdőgyógyászati vonatkozásai  
dr. Böcskei Renáta Marietta
- 351 A Covid-19-fertőzés terhességi manifesztációi  
dr. Török Marianna, dr. Vezér Márton,  
dr. Zubek László, dr. Keszthelyi Márton,  
dr. Várbíró Szabolcs
- 357 A Covid-19 klinikai kimenetelének súlyosságát nemcsak a pszichiátriai kórállapot, hanem a pszichiátriai gyógyszerelés is befolyásolja  
dr. Nadubinszky Gábor, dr. Vonyik Gabriella,  
dr. Székács Béla
- 363 Bradikinin-citokin vihar és patomechanizmusa igen súlyos Covid-19-fertőzésben  
dr. Székács Béla, dr. Várbíró Szabolcs,  
dr. Kékes Ede, dr. Debreczeni Lóránd



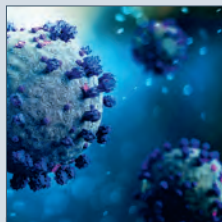
*Nem a reumatológiai betegség következtében súlyos a Covid-kimenetel kockázata, hanem az időskor és az ebben az életkori csoportban fellelhető társbetegségek miatt.*



*Az antidepresszívumok alkalmazása Covid-19-fertőzött felnőttek esetében szignifikánsan csökkentette az intubáció szükségességét és a fatális kimenetelt.*



*A klinikai vizsgálatok alátámasztják, hogy a RAAS-gátlók nem növelik a Covid-19-előfordulást, illetve a súlyos, kritikus Covid-betegek megjelenésének kockázatát.*



*Beszélgetés Rákóczi Évával, a Debreceni Egyetem Klinikai Központjának infektológiai-reumatológiai poszt-Covid szakrendelésének vezetőjével.*

- 373 RAAS-gátló kezelés – Covid-pandémia  
dr. Kékes Ede

#### MOTESZ-OLDALAK

- 385 A Covid-19-fertőzés lehetséges szemészeti tünetei és szövődményei  
dr. Nagy Zoltán Zsolt

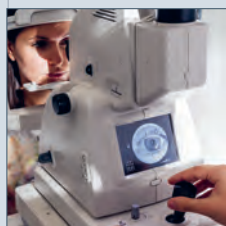
#### ASZKLEPION

##### INTERJÚ

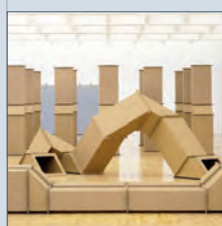
- 392 A közeljövőben Magyarországon is rengeteg long-Covid-beteggel kell számolni  
Katona Ferenc

##### SZELLEM ÉS KULTÚRA

- 396 Elnémulás a művészetben – Pszichiátria és művészet viszonyának egy lehetséges értelmezése. 2. rész  
dr. Gerevich József



*Poszt-Covidos populációban is fontos a szemészeti tünetek értékelése: látásromlás, szemszárazság, keringési problémák, könnymirigy-érintettség stb.*



*A művészi tevékenység abbahagyása egyes esetekben pszichiátriai betegség következménye, más esetekben a pszichés zavar gyógyulásának a jele lehet.*

# Paradigmaváltás a krónikus szívelégtelenség gyógyszeres terápiájában

HEPP TAMÁS, VARJAS NORBERT, BENCZÚR BÉLA

## PARADIGM SHIFT IN THE DRUG THERAPY OF HFrEF

A szívelégtelenség incidenciája, prevalenciája folyamatosan növekszik, a betegség morbiditása és a mortalitása továbbra is nagy, így a kórkép jelentősége óriási, megfelelő kezelése kiemelt jelentőségű. A betegség prognózisát javító érdemi evidenciák továbbra is csak csökkent balkamrafunkcióval járó krónikus szívelégtelenség (HFrEF) kezelése esetén állnak rendelkezésre. Az elmúlt évtizedekben számos „mérőöldkővizsgálat” született, melyek eredményei a mai napig alapjaiban határozzák meg a betegség terápiáját. A HFrEF bázisterápiája sokáig három alappillérre épült: angiotenzinkonvertáló-enzim- (ACE-) gátló,  $\beta$ -blokkoló és mineralokortikoidreceptor-antagonista, melyek I/A ajánlási szinttel szerepelnek a különböző szívelégtelenség-ajánlásokban. 2014-ben publikálták az áttörő sikert hozó, nagy jelentőségű PARADIGM-HF (heart failure) vizsgálatot, amelyben egy teljesen új gyógyszercsoportot, az angiotenzinreceptor-blokkoló/nepriprilysininhibitor (ARNI-) vegyületek csoportjába tartozó sacubitril/valsartant vizsgálták HFrEF-betegeken. A vizsgálat eredménye szerint a sacubitril/valsartan szignifikáns mértékben, 20%-kal csökkentette a cardiovascularis (CV) halálozás és a szívelégtelenség miatti hospitalizáció primer összetett végpontját, valamint 16%-kal csökkentette az összmortalitást egy aktív komparátorhoz, az HFrEF terápiájában a legnagyobb evidenciákkal rendelkező enalaprilhoz képest. Az Európai Kardiológusok Társasága (European Society of Cardiology, ESC) 2016-os szívelégtelenség-irányelve I/B evidenciaszinttel javasolja a sacubitril/valsartan alkalmazását ACEI helyett a szívelégtelenség miatti hospitalizáció és halálozás csökkentése céljából olyan ambuláns HFrEF-betegek esetén, akik az optimális ACEI,  $\beta$ -blokkoló (BB) és mineralokortikoidreceptor-antagonista (MRA-) kezelés

The incidence and prevalence of heart failure (HF) is constantly increasing, its morbidity and mortality are still high, thus the disease burden is huge and its proper treatment is of paramount importance. Substantial evidence on improving its prognosis remains available only by the treatment of chronic heart failure with reduced left ventricular function (HFrEF). There have been published a number of “milestone” studies in the last decades, the results of which fundamentally determined the HF therapy until recently. Baseline therapy for HFrEF has been placed on three pillars for a long time: angiotensin-converting-enzyme inhibitors (ACEI), beta-blocker (BB), and mineralocorticoid receptor antagonist (MRA) are included in different heart failure guidelines with I/A level recommendation. The ground-breaking highly important PARADIGM-HF study was published in 2014, and examined an entirely new class of drugs, the sacubitril/valsartan, which belongs to the group of angiotensin receptor blocking/nepriprilysin inhibitors (ARNI) in HFrEF patients. Results of this study showed that sacubitril/valsartan significantly reduced the primary composite endpoint of CV mortality and HF hospitalization by 20% and reduced overall mortality by 16% compared to an active comparator enalapril, which has the broadest evidence in HFrEF therapy. The 2016 European Society of Cardiology (ESC) HF guidelines recommended the use of sacubitril/valsartan with an I/B evidence level as a replacement for an ACEI to further reducing the risk of HF hospitalization and death of out-patients with HFrEF who remained symptomatic despite optimal treatment with an ACEI, a BB and an MRA. Later, several smaller studies concerned sacubitril/valsartan with slightly different indications and in other patient groups. The PIONEER-HF study

dr. HEPP Tamás (levelező szerző/correspondent), dr. VARJAS Norbert, dr. BENCZÚR Béla:  
Tolna Megyei Balassa János Kórház, I. Belgyógyászat, (Kardiológia/Nefrológia)/County Hospital Tolna,  
János Balassa Hospital, Ist Department of Internal Medicine (Cardiology/Nephrology);  
H-7100 Szekszárd, Béni Balog Ádám u. 5-7. E-mail: hepptamas@gmail.com

Érkezett: 2021. április 6. Elfogadva: 2021. június 4.

<https://doi.org/10.33616/lam.31.023>

ellenére is panaszosak maradnak. A későbbiekben sacubitril/valsartannal több kisebb vizsgálatot is publikáltak kissé eltérő indikációkkal és más betegcsoportokon. A PIONEER-HF vizsgálat bizonyította, hogy a sacubitril/valsartan terápia korai, az akut szívelégtelenség stabilizációját követően történő megkezdése biztonságos és hatékony HFrEF-betegség esetén, gyorsabban csökkenti a szívelégtelenség prognózisával korreláló NT-proBNP-szintet, mint az enalapril. A TRANSITION és a TITRATION vizsgálat a sacubitril/valsartan terápia kezdetéről, a dózisztitrálás módjáról adott hasznos információkat. A sacubitril/valsartan megjelenése új korszak kezdetét jelentette néhány évvel ezelőtt a HFrEF terápiajában. Ez a korszak Magyarországon most zajlik. Elképzelhető, hogy az SGLT-2-inhibitoroknak köszönhetően egy újabb korszak kapujában állunk, és erre várhatóan választ ad majd az ESC idén megjelenő új szívelégtelenség-ajánlása.

**szívelégtelenség, HFrEF, paradigma, ARNI, sacubitril/valsartan, PARADIGM-HF, mérföldkő-vizsgálat**

demonstrated that early initiation of sacubitril/valsartan therapy after the stabilization of acute HF is safe and effective in HFrEF patients, reduces more rapidly the NT-proBNP levels - which correlates with HF prognosis -, than the enalapril. The TRANSITION and TITRATION studies provided useful information on the initiation of sacubitril/valsartan therapy and the strategy of dose titration. The appearance of sacubitril/valsartan opened a new era in HFrEF therapy a few years ago, an era we are actually experiencing in Hungary. Thanks to SGLT-2 inhibitors, it is also possible that we are at the door of an even newer therapeutic era. This question is expected to be answered in the new ESC HFguidelines to be published soon this year.

**heart failure, HFrEF, paradigm, ARNI, sacubitril/valsartan, PARADIGM-HF, milestone-trial**

#### RÖVIDÍTÉSEK

ACC/AHA: American College of Cardiology/ American Heart Association	HR: kockázati arány (hazard ratio)
ACE: angiotenzinkonvertáló-enzim	ICD: implantable cardioverter-defibrillátor
ACEI: angiotenzinkonvertálóenzim-inhibitor	LVD: balkamra-diszfunkció
AIRE: Acute Infarction Ramipril Efficacy	LVEF: balkamra-funkció
ANP, BNP, CNP: endogén natriureticus peptidok	MAGGIC: Meta-Analysis Global Group in Chronic Heart Failure
ARB: angiotenzin-II-receptor-blokkoló	MERIT-HF: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure
ARNI: angiotenzinreceptor-blokkoló/neprilysin-inhibitor	MRA: mineralokortikoidreceptor-agonisták
AT1-receptor: angiotenzin II 1-receptor	NP: natriureticus peptid
BB: $\beta$ -blokkoló	NT-proBNP: N-terminális pro B típusú natriureticus peptid
CIBIS II: cardiac insufficiency bisoprolol study II	NYHA: New York-i Szívbetegséggel Foglalkozó Társaság (New York Heart Association)
CRT: cardiac resynchronisation therapy	OCTAVE: Omapatrilat Cardiovascular Treatment vs. Enalapril
CV: cardiovascularis	PROVE-HF: Phase IV, 52-week, single-arm, open-label trial
GFR: glomerularis filtrációs ráta	RAAS: renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer
eGFR: becsült glomerularis filtrációs ráta	RALES: Randomized Aldactone Evaluation Study
EMPHASIS-HF: Eplerenone in Patients with Systolic Heart Failure and Mild Symptoms	SAVE: Survival and Ventricular Enlargement
EPHESUS: Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study	SGLT2: nátrium-glükóz kotranszporter 2
ESC: Európai Kardiológusok Társasága (European Society of Cardiology)	SOLVD: Studies of Left Ventricular Dysfunction
GLP-1: glükagonszerű peptid	SZE: szívelégtelenség
HbA <sub>1c</sub> : glikált hemoglobin	TRACE: Trandolapril Cardiac Evaluation
HF: heart failure	
HFrEF: balkamra-funkcióval járó krónikus szívelégtelenség	

A szívelégtelenség (SZE) incidenciája, prevalenciája folyamatosan növekszik, jelenleg mintegy 64,3 millió (1) embert érint világszerte. Morbiditása és mortalitása továbbra is nagy, így a kórkép jelentősége óriási, megfelelő kezelése kiemelt jelentőségű. Fontos hangsúlyozni, hogy az SZE prognózisát javító érdemi evidenciák továbbra is csak csökkent balkamrafunkcióval járó (ejekciós frakció <40%) krónikus SZE (HFrEF) kezelése esetén állnak rendelkezésre. A HFrEF gyógyszeres terápiája az utóbbi évtizedekben jelentős fejlődésen ment keresztül, hatására sokat javult a betegség prognózisa, és csökkent a mortalitása. Az elmúlt évtizedekben számos „mérőföldkővizsgálat” született, melyek eredményei mind a mai napig alapjaiban határozzák meg az SZE terápiáját (1. ábra).

Az 1980-as évek előtt az SZE kezelésére korlátozott lehetőségek álltak rendelkezésre. A gyógyszeres terápia ebben az időben a digoxinra és a diuretikumokra épült. 1987-ben publikálták az első igazi „mérőföldkő-” vizsgálat, a CONSENSUS (2) eredményeit, amelyben elsőként igazolódott az angiotenzinkonvertálóenzim-gátló (ACEI) enalapril morbiditás- és mortalitáscsökkentő hatása a New York-i Szívbetegséggel Foglalkozó Társaság (NYHA) szerint a IV-es stádiumú HFrEF-betegek kezelésében. Néhány évvel később, 1992-ben publikálták a SOLVD (3) vizsgálat eredményeit, amelyben az enalapril NYHA I–III. stádiumú HFrEF-betegekben is csökkentette a szívelégtelenség mortalitását. Tehát a két vizsgálat, a CONSENSUS és SOLVD alapján az enalapril aszimptomatikus balkamra-diszfunkciótól a legsúlyosabb, NYHA IV-es stádiumú szisztolés SZE-ben is bizonyította mortalitáscsökkentő hatását HFrEF esetén. A fentiek alapján az enalapril a legszélesebb, legtöbb evidenciával rendelkező ACE-gátló krónikus SZE kezelésében. Időközben a captopril (SAVE) (4), ramipril (AIRE) (5), és a trandolapril (TRACE) (6) is bizonyította hatékonyságát posztinfarktusos, csökkent balkamra-funkciójú SZE esetén, és

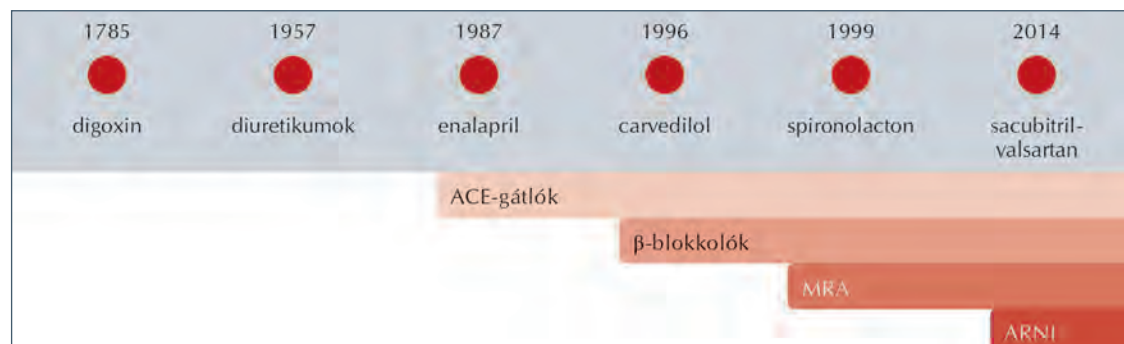
ez úton az ACE-gátlók a HFrEF gyógyszeres terápiájának alappilléreivé váltak.

1996-ban igazi paradigmaváltás történt a HFrEF gyógyszeres terápiájában. Negatív inotróp hatásuk miatt BB-t alkalmazni SZE-betegen addig nem lehetett. Időközben azonban egyre jobban megismerték az SZE patofiziológiáját, egyre inkább úgy tekintettek a betegségre, mint több szervet, szervrendszert érintő neurohormonális kórképre, komplex klinikai szindrómára, melyben a renin-angiotenzin-aldoszteron (RAAS-) rendszer mellett a szimpatikus idegrendszer kóros aktivációjának is kulcs szerepe van, melynek blokkolása terápiás szempontból előnyös hatásokkal járhat. Ezt az elméletet bizonyította elsőként a U.S. Carvedilol Heart Failure Study (7), melyben a carvedilol szignifikáns mértékben csökkentette a betegség mortalitását. A későbbiekben a bisoprolol (CIBIS II.) (8) és a metoprolol (MERIT-HF) (9) is hasonlóan kedvező eredményeket mutatott a HFrEF kezelésében, melynek hatására a BB-k az SZE terápiájának „újabb” alappilléreivé váltak.

A következő sikertörténetet a mineralokortikoidreceptor-antagonisták (MRA) megjelenése hozta magával. 1999-ben mutatták be a RALES (10) vizsgálat eredményeit, melyben a spironolacton további szignifikáns mortalitás- és morbiditáscsökkentést igazolt. Az EPHEUS (11) és az EMPHASIS-HF (12) vizsgálatokban a szelektív mineralokortikoidreceptor-antagonista eplerenon szintén csökkentette az SZE hospitalizációját és az összmortalitást myocardialis infarktuson átesett HFrEF-betegekben.

A fenti mérőföldkővizsgálatok eredményei alapján az ACEI, BB és az MRA I/A ajánlási szinttel szerepelnek a különböző SZE-ajánlásokban, tehát lényegében kötelezően adandó gyógyszercsoportnak minősülnek.

Az újabb nagy jelentőségű, áttörő sikert hozó vizsgálatra közel 15 évet kellett várni. 2014-ben publikálták a PARADIGM-HF (13) vizsgálat



1. ábra. A HFrEF gyógyszeres kezelésének terápiás korszakai időrendben



eredményeit, melyben egy teljesen új gyógyszercsoportot, az angiotenzinreceptor-blokkoló/neprilysininhibitor (ARNI-) vegyületek csoportjába tartozó LCZ696 kódnevű sacubitril/valsartant vizsgálták HFrEF-betegeken.

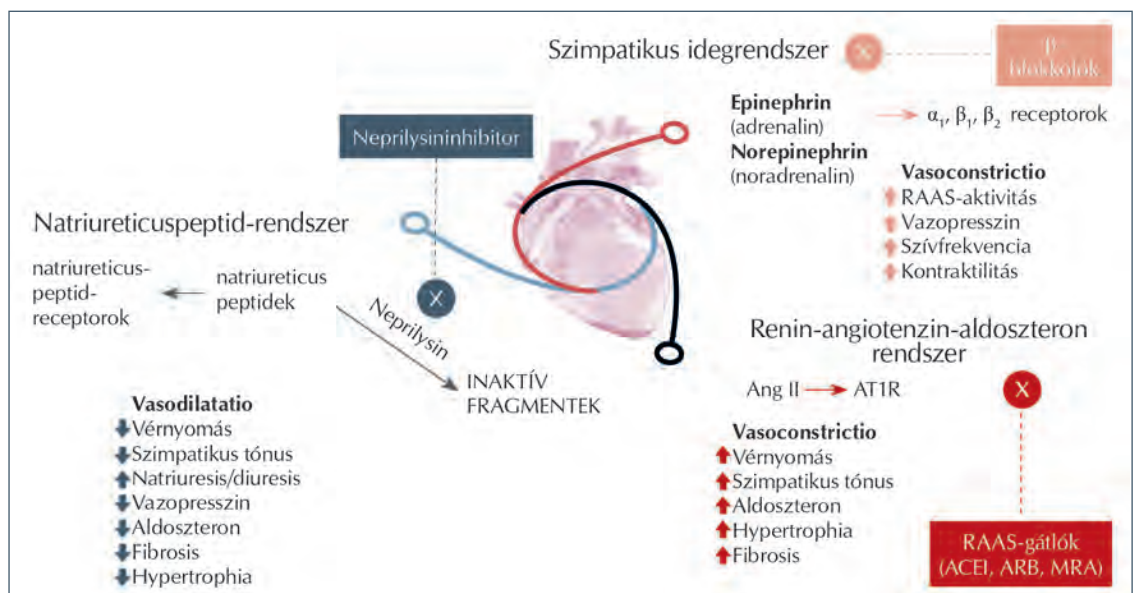
Az új gyógyszer kifejlesztését a natriureticus peptid (NP) rendszer megismerése tette lehetővé. Felismerték, hogy a bal kamra funkciójának csökkenése a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer (RAAS) és a szimpatikus idegrendszer kóros aktiválódása mellett az NP-rendszer aktiválódásával is jár, mely ellentétben az előbbiekkal, egyértelműen kedvező hatású. A rendszer aktiválódásával az endogén natriureticus peptidek (ANP, BNP, CNP) szintje emelkedik, amely peptidek többek között vasodilatációt okoznak, fokozzák a natriuresist/diuresist, csökkentik a vérnyomást, csökkentik a szimpatikus tónust, gátolják a RAAS-t, csökkentik az aldoszteron szintjét, és antifibroticus hatásuk is van. Ezeket az SZE szempontjából tehát potenciálisan kedvező hatású natriureticus peptideket a neprilysin nevű endogén peptidáz bontja el. A feltetelezés szerint, ha az endogén peptidáz, a neprilysint gátoljuk, az NP-k szintje magas marad, ami kedvező lehet az SZE kezelése szempontjából. Ezen elmélet alapján fejlesztették ki a sacubitril/valsartant, mely molekulárbiológiai szempontból egyfajta vegyület, farmakológiai szempontból azonban kettős hatású. A sacubitril gátolja a neprilysint, melynek hatására az NP-k szintje magas marad. A valsartan pedig az AT1-receptor szelektív blokkolásával gátolja a RAAS-rendszert, kifejtve az ebből származó jól ismert kedvező hatásokat (2. ábra).

## PARADIGM-HF vizsgálat

A fenti teóriát igazolta a 2014-ben bemutatott PARADIGM-HF vizsgálat. A kettős vak, randomizált, aktív kontrollos vizsgálatba hat kontinens 47 országából összesen 8399 NYHA II–IV. stádiumú HFrEF-beteget vontak be. A vizsgálat során egy bevezető periódust követően az új, LCZ696 vegyületet, a  $2 \times 97/103$  mg sacubitril/valsartant hasonlították össze a  $2 \times 10$  mg enalaprillal. A beválasztási kritériumok között szerepelt a  $LVEF \leq 40\%$  (később ezt 35%-ra módosították), és a kóros NT-proBNP-szint ( $BNP \geq 150$  pg/ml;  $NT\text{-proBNP} \geq 600$  pg/ml, vagy egy éven belüli SZE-hospitalizáció esetén  $BNP \geq 100$  pg/ml;  $NT\text{-proBNP} \geq 400$  pg/ml). A betegeknek emellett tolerálniuk kellett a napi 10 mg/nap dózsis enalapril, vagy ezzel a dózissal ekvivalens egyéb ACE-gátlót, vagy angiotenzin-II-receptor-blokkolót (ARB) legalább 1 hónapig. Kizárási kritérium volt az akut dekompenzált SZE, a tünetes hipotenzió, vagy a 100 Hgmm alatti szisztolés vérnyomás, a korábbi angiooedema, 30 ml/perc alatti GFR-szint, és az 5,2 mmol/l feletti szérumkáliumszint.

## A PARADIGM-HF vizsgálat eredményei

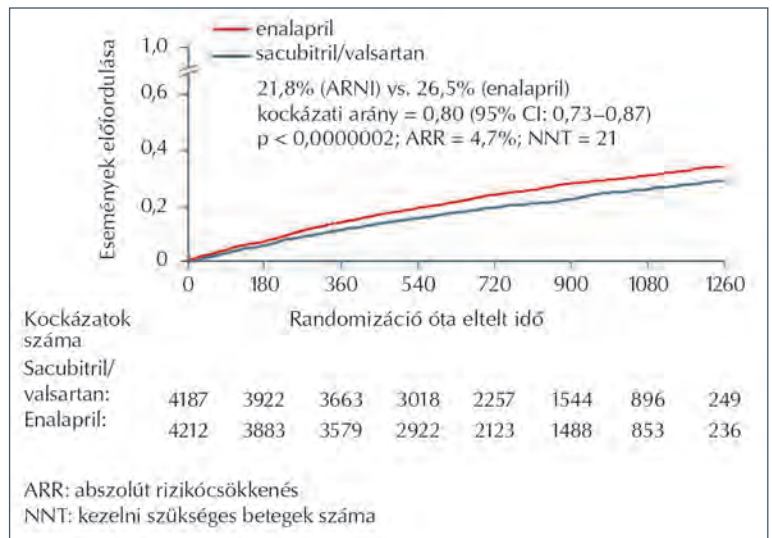
Az átlagosan 27 hónapos utánkövetés során a sacubitril/valsartan szignifikáns mértékben, 20%-kal csökkentette a CV halálozás és az SZE miatti hospitalizáció primer összetett végpontját az enalaprilhoz képest (HR 0,80; 95% CI



2. ábra. A szívelégtelenség során aktiválódó neurohormonális rendszerek és gátlásuk lehetőségei

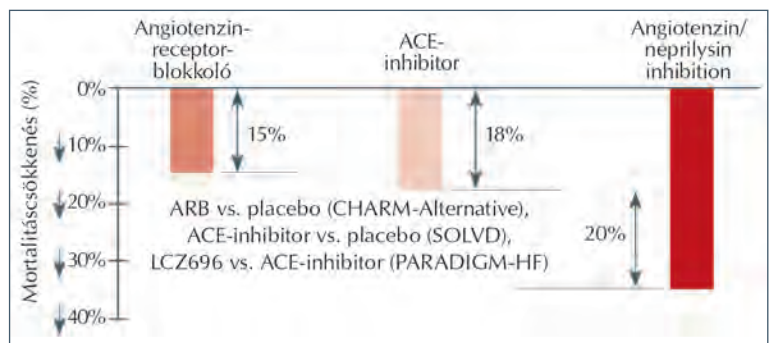
0,73–0,87;  $p < 0,001$ ), 1 esemény megelőzéséhez mindössze 21 beteget kell ARNI-val kezelni (3. ábra). Kiemelendő, hogy mind a CV mortalitás (HR 0,80; 95% CI 0,71–0,89;  $p < 0,001$ ), mind az SZE miatti hospitalizáció (HR 0,79; 95% CI 0,71–0,89;  $p < 0,001$ ) szignifikáns mértékben csökkent a sacubitril/valsartan csoportban. A vizsgálat során 711 (17,0%) beteg hunyt el a sacubitril/valsartan csoportban, és 835 beteget (19,8%) vesztettek el az enalaprilcsoportban, mely szintén szignifikáns, 16%-os ösztörtalítás-csökkentést (HR 0,84; 95% CI 0,76–0,93;  $p < 0,001$ ) eredményezett.

Fontos kiemelni, hogy a sacubitril/valsartan a hirtelen szívhalál kockázatát is csökkentette az enalaprilhoz képest (7,4% vs. 6,0%, HR 0,80; CI 0,68–0,94;  $p = 0,008$ ), ami azért is jelentős, mert tudjuk, hogy a HFrEF-betegeink nagy részét hirtelen szívhalál következtében veszítjük el. A hirtelen szívhalál csökkentésének hátterében az a mechanizmus állhat, hogy az ARNI valószínűleg csökkenti a falfeszülést, a cardiomyocyták sérülékenységét, a hypertrophiát és a fibrosist, melyek mindegyike a kamrai arrhythmiai szubsztrátja lehet. Emellett az NP-k potenciális vagoexcitátoros és sympatholyticus aktivitása is javíthatja az elektromos stabilitást (14). A PARADIGM-HF vizsgálat további elemzése az azt mutatták, hogy az ARNI csökkenti az egyéb nem fatális eredetű klinikai állapotromlás kockázatát is, beleértve a gyógyszeres kezelés intenzifikálásának szükségességét, valamint az SZE tüneteinek rosszabbodása miatt szükségessé váló sürgősségi ambuláns vizitek számát is. A fenti klinikai végpontok mellett a NYHA funkcionális osztály is javult a sacubitril/valsartan csoportban az enalaprilhoz képest (15). Fontos kiemelni azt is, hogy a PARADIGM-HF vizsgálatban a neprilysin gátlásának előnyei függetlenek voltak a HFrEF okától, a balkamra-diszfunkció (LVD) mértékétől, a MAGICC és az EMPHASIS-HF alapján számított kockázat mértékétől (16, 17), valamint független volt attól is, hogy a betegeket korábban kórházban kezelték-e vagy sem (18). További figyelemre méltó eredmény, hogy az ismert cukorbetegségben szenvedő betegeknél a sacubitril/valsartan csoportban nagyobb mértékű glikált hemoglobin- ( $HbA_{1c}$ ) csökkenést figyeltek meg, mint az enalapril kapó betegek esetén (csoportok közötti csökkenés 0,14%; 95% CI 0,006–0,23;  $p = 0,0055$ ) (19). A megfigyelt jelenségek magyarázata az lehet, hogy a glükagonszerű peptid (GLP-1) lebontásában szintén szerepet játszik a neprilysin, amelynek gátlása az említett kedvező hatások hátterében állhat (20). A PARADIGM-HF vizsgálat további alcsoportelemzése alapján a sacubitril/valsartan



3. ábra. A PARADIGM-HF elsődleges végpontja (CV halálozás/szívelégtelenség miatti hospitalizáció)

terápia előnye független volt az ejectionis frakciótól, az NT-proBNP-szinttől, az MRA-terápiától, az SZE fennállásának idejétől, az életkortól, a diabetestől, a vesefunkcióktól és a vérnyomásoktól is. Ahhoz, hogy érzékeltessük a PARADIGM-HF vizsgálat jelentőségét, ki kell emelnünk, hogy az ARNI alkalmazása további 20%-os CV halálozáscsökkentést eredményezett az ACEI-terápiához képest (4. ábra).



4. ábra. Az ARNI előnyös hatása a CV halálozásra az ACEi/ARB terápiához képest

## A sacubitril/valsartan terápia biztonságossága

A sacubitril/valsartan terápia a fent vázolt kiváló eredményeket, szignifikáns mértékű morbiditás- és mortalitáscsökkentést úgy tudta elérni, hogy a kezelés mellékhatásprofilja kifejezetten kedvezőnek bizonyult. Az SZE bázisterápiájában a RAAS-gátlók céldózisra történő titrálásának jól ismert limitáló tényezője a vesefunkció és a hyperkalaemia. A PARADIGM-HF vizs-

gálatban a vesefunkciós paraméterek romlása (szérumkreatinin  $>221 \mu\text{mol/l}$ ; 3,3% vs. 4,5%;  $p = 0,007$ ) és a súlyos hyperkalaemia (szérumkálium  $>6 \text{ mmol/l}$ ; 4,3 vs. 5,6%;  $p = 0,007$ ) is jóval ritkábban fordult elő a sacubitril/valsartan csoportban. A becsült glomerularis filtrációs ráta (eGFR-) csökkenés mértéke is kisebb volt az ARNI-val kezelt ágon, aminek hosszú távon a vesefunkció megőrzésében van szerepe. Az angiooedema az ACEI- és az ARNI-terápiának is potenciálisan súlyos mellékhatása, ugyanis mind az ACEI, mind a neprilysin kulcsszerepet játszik az angiooedema kialakulásáért felelős bradikinin metabolizmusában. Az ACE-inhibitor és neprilysininhibitor tulajdonsággal is rendelkező omapatrilat hipertóniás betegeken végzett klinikai vizsgálatában (OCTAVE) (21) szignifikáns mértékben emelkedett az angiooedema előfordulása az enalaprilhoz képest. A fentiek miatt kerülendő az ACE-gátlók és a neprilysininhibitorok kombinációja. PARADIGM-HF vizsgálatban az igazolt angiooedemák száma alacsony maradt, lényegi különbség a két csoport között nem jött létre. A köhögés szintén előforduló mellékhatás ACEI-terápia mellett, melynek háttérben szintén a bradikininhatás áll. A PARADIGM-HF vizsgálatban a sacubitril/valsartan terápiában részesülő betegek között a köhögés kisebb arányban fordult elő, mint az enalapril kapó betegek között (11,3% vs. 14,3%,  $p < 0,001$ ). Nem volt különbség a két csoport között az új keletű pitvarfibrillációk vonatkozásában sem (84 vs. 83 beteg,  $p = 0,84$ ). Egyedül a tünetes hypotonia fordult elő gyakrabban a sacubitril/valsartan szedő betegek között az enalaprilcsoport betegeihez képest (14% vs. 9,6%,  $p < 0,001$ ). A hipotenzió nagyobb valószínűséggel fordult elő idősebb betegek között azoknál, akiknél a screening során alacsonyabb volt a szisztolés vérnyomás, és olyan betegeknél, akik a bevonás előtt az előírt céldózisnál alacsonyabb dózisu ACEI/ARB terápiában részesültek.

## Ajánlások, irányelvek

A PARADIGM-HF vizsgálat jelentősége abban áll, hogy az új gyógyszer csoport, a sacubitril/valsartan nem placebóval szemben, hanem a HFREF kezelésében legszélesebb evidenciákkal rendelkező enalaprilal szemben ért el szignifikáns mortalitás- és morbiditáscsökkenést. Mindez úgy következett be, hogy ezek a betegek már modern kezelésben, BB- és MRA-terápiában is részesültek. Az eredmények alapján a nagy kardiológiai társaságok szerte a világon új SZE-irányelveket adtak ki. Mind az ESC 2016-os szív-

elégtelenség-ajánlása (22), mind az ACC/AHA 2017-es közös szívelégtelenség-ajánlása (23) I/B evidenciaszinttel javasolja a sacubitril/valsartan alkalmazását ACEI helyett, amennyiben a HFREF-beteg ACEI-, BB- és MRA-terápia mellett panaszos volna.

## Sacubitril/valsartannal végzett további vizsgálatok

A PARADIGM-HF vizsgálatban észlelt klinikai haszon háttérben a neprilysininhibitorok remodelációs folyamatokra gyakorolt kedvező hatása állhat. A PROVE-HF (24) vizsgálatban szignifikáns mértékű, 9,4%-os (95% CI, 8,8-9,9%;  $p < 0,001$ ) abszolút emelkedést észleltek az echokardiográfiával mért balkamra-funkcióban (LVEF), mely a 12 hónapos utánkövetés során korrelációt mutatott az NT-proBNP változásával is. Az EVALUATE-HF (25) vizsgálatban szintén javuló bal kamrai töltőnyomás-paramétereket (bal pitvari volumen és E/e' paraméterek) észleltek, viszont a centrális aortastiffness-paraméterekben nem volt különbség a sacubitril/valsartan- és az enalaprilterápia között. Ezek az adatok arra utalhatnak, hogy neprilysininhibitorok kedvező klinikai hatása részben a remodeláció kedvező befolyásolásából származhatnak.

Dekompenzált SZE miatt kórházban kezelt betegek esetén mind a mortalitás, mind a rehospitalizáció kockázata nagyobb, mint a krónikus SZE „stabil” szakaszában. Ezen betegeket azonban a PARADIGM-HF vizsgálatból kizárták. A PIONEER-HF (26) vizsgálatban éppen ezeket a betegeket vizsgálták: újonnan felfedezett akut SZE (a bevont betegek 1/3-a), vagy krónikus SZE akut dekompenzációja (a maradék 2/3) miatt kórházba kerülő 881 csökkent balkamra-funkciójú beteget válogattak be a vizsgálatba. A dekompenzált periódusstabilizálást követően enalapril- vagy sacubitril/valsartan csoportra randomizálták a betegeket, és már a kórházi kezelés során elkezdték az adott terápiát. Az elsődleges végpont az NT-proBNP-szint volt, melyet a 4. és a 8. héten mérték meg. A sacubitril/valsartan csoportban szignifikánsan nagyobb mértékű NT-proBNP-szint-csökkenést észleltek, mint az enalaprilcsoportban (-46,7% vs. -25,3%; 0,71 95% CI 0,63-0,81). Az eGFR-csökkenés, a hyperkalaemia, az angiooedema gyakorisága, valamint a tünetes hypotonia is hasonló volt a két csoportban, de kevesebb volt a szívelégtelenséghez kapcsolható nemkívánatos esemény a sacubitril/valsartan csoportban. A PIONEER-HF vizsgálat eredményei tehát bizonyították, hogy a sacubitril/valsartan terápia korai, már a

kórházi kezelés során történő megkezdése biztonságos és hatékony akut szívelégtelenség stabilizációját követően, gyorsabban csökkenti a szívelégtelenség prognózisával korreláló NT-proBNP-szintet.

A TRANSITION (27) vizsgálatban a sacubitril/valsartan kezelés megkezdésének stratégiáját hasonlították össze. SZE miatt hospitalizált 1002, de már stabil szakban lévő HFrEF-beteget válogattak be. A kórházi elbocsátást megelőzően elkezdett kezelési stratégiát hasonlították össze a kórházi elbocsátás után megkezdett (1–14 nap az elbocsátást követően) kezelési stratégiával. Tíz héttel a randomizációt követően, a betegek hasonló arányban érték el a kitűzött céldózist mindkét csoportban.

A TITRATION (28) vizsgálat során a sacubitril/valsartan dózisának titrálására és optimalizálására irányuló stratégiákat értékelték. A vizsgálatba 498 beteget vontak be, és előre meghatározott sémák szerint titrálták fel a sacubitril/valsartan terápiát. Az első séma szerint a betegek 2 hétig  $2 \times 49/51$  mg dózisban kapták a sacubitril/valsartant, majd ezt követően a dózist  $2 \times 97/103$  mg-ra emelték és ezt a terápiát folytatták 10 hétig. A másik a konzervatív séma volt, melyben a betegek 24/26 mg sacubitril/valsartan terápiában részesültek 2 hétig, majd ezt követően a dózist  $2 \times 49/51$  mg-ra emelték, és 3 hétig folytatták. Ezt követően további 7 hétig  $2 \times 97/103$  mg dózisban adták a betegeknek a sacubitril/valsartant. A vizsgálat végén (12. hét) nem volt lényegi különbség a két dózistitrálási stratégia között sem hatékonyság, sem mellékhatások tekintetében. A betegek hasonló arányában érték el a kitűzött céldózist mindkét ágon, valamint a hipotenzió, a vesefunkció romlásának mértéke és a hyperkalaemia aránya is hasonló volt a két kezelési csoportban.

A fenti vizsgálatok eredményei alapján az ESC Szívelégtelenség Munkacsoportja által kiadott 2019-es konszenzus állásfoglalásban (29) az ARNI-terápiával kapcsolatban is láthatunk újdonságokat. A sacubitril/valsartan 2016-os irányelvben megjelenő alkalmazása mellett konszenzusajánlásként jelenik meg a sacubitril/valsartan terápia elkezdése már az újonnan felfedezett SZE miatt hospitalizált betegek esetén is. Az állásfoglalás szerint a sacubitril/valsartannal történő terápiakezdés megfontolandó ACEI vagy ARB helyett olyan betegek esetén, akik újonnan kialakuló SZE, vagy krónikus SZE dekompenzációja miatt kerülnek kórházba abból a célból, hogy csökkentsük a nemkívánatos események rövid távú kockázatát, és hogy egyszerűsítsük a kezelést (elkerüljük az ACEI-titrálást, majd ennek váltását sacubitril/valsartanra).

Sacubitril/valsartannal végzett legfrissebb vizsgálat, a PARADISE-MI (30) eredményeit idén májusában mutatták be az ACC 2021-es kongresszusán. A vizsgálat során friss myocardialis infarktuson átesett csökkent balkamrapumpafunkciójú betegek esetében hasonlították össze a  $2 \times 97/103$  mg sacubitril/valsartan és a  $2 \times 5$  mg ramipril terápiát. Összesen 5661 beteget vontak be, az utánkövetési idő 23 hónap volt. A vizsgálat elsődleges végpontja tekintetében nem volt szignifikáns különbség a két csoport között sem a CV halálozást (5,9% vs. 6,7%,  $p = 0,20$ ), sem az SZE miatti hospitalizációt (6% vs. 6,9%,  $p = 0,17$ ) illetően. A vizsgálat során szignifikáns különbségek a másodlagos végpontokban sem mutatkoztak. A PARADISE-MI alapján összességében kijelenthető, hogy friss myocardialis infarktust követően HFrEF-betegekben nincs szignifikáns különbség – sem a mortalitás, sem a hospitalizáció tekintetében – a sacubitril/valsartan és a ramipril terápia között. Ezen megállapítások azonban bővítik, kiegészítik az ARNI-val kapcsolatos ismereteinket és hozzájárulnak a terápiás indikációk pontosabb meghatározásához.

## Gyakorlati tanácsok

A sacubitril/valsartan per os szedhető, tablettás gyógyszer. A legtöbb országban, így Magyarországon is három dózis áll rendelkezésre:  $2 \times 24/26$  mg,  $2 \times 49/51$  mg és  $2 \times 97/103$  mg (céldózis). Az angiooedema kockázatának minimalizálása érdekében a sacubitril/valsartan elkezdése előtt legalább 36 órás úgynevezett kimosódási időt kell hagyni az ACE-gátló utolsó dózisa után (ez nem szükséges, ha a beteg ARB-t szedett). A már ACEI/ARB kezelésben részesülő betegek esetén az alkalmazott dózis és annak tolerálhatósága segíthet a sacubitril/valsartan megfelelő kezdő dózisának kiválasztásában. Az Amerikai Kardiológiai Társaság ajánlása (31) szerint, ha a beteg tolerálta a napi  $2 \times 10$  mg-os enalapril, vagy az ezzel ekvivalens  $2 \times 160$  mg-os valsartandózist, akkor a  $2 \times 49/51$  mg dózissal javasolt kezdeni a sacubitril/valsartan terápiát. A legkisebb,  $2 \times 24/26$  mg-os dózissal javasolt kezdeni a kezelést abban az esetben, ha a beteg korábban RAS-gátló kezelésben nem részesült, ha az enalaprilból és valsartanból csak kisebb dózist tolerált, vagy ha a vesefunkciók súlyos fokban, vagy a májfunkciók közepes fokban beszűkültek. A klinikai gyakorlatban a dózisemelés történhet 2–4 hetente egészen a  $2 \times 97/103$  mg-os céldózis eléréséig, attól függően, hogy milyen a beteg vérnyomása, fennáll-e tünetes hipotenzió,

milyen az aktuális vesefunkció és milyenek a szérumkáliumszintek. Amennyiben a beteg euvoemás, dózisémelekknél a káliumpóroló, és a kacsdiuretikumok dózisa csökkenthető. Hasonlóképpen megfontolandó az egyéb, HFrEF mortalitását és morbiditását nem javító vérnyomáscsökkentők elhagyása (például nitrátok, kalciumcsatorna-blokkolók és  $\alpha$ -adrenoreceptor-blokkolók). Fontos megemlíteni, hogy a szívégtelenség diagnosztikájában Magyarországon is egyre nagyobb szerep jut a BNP- és az NT-proBNP-szintek meghatározásának. Lényeges gyakorlati szempont, hogy a sacubitril gátolja a BNP lebomlásában szerepet játszó neprilysint, így a BNP szintjét megemeli. Fentiek miatt az ARNI-val kezelt beteg esetén a BNP aktuális szintje nem tükrözi a beteg valós klinikai állapotát. Az NT-proBNP-szintet az ARNI-kezelés nem befolyásolja, így az NT-proBNP-szint sacubitril/valsartan kezelés mellett is a beteg valós klinikai állapotát tükrözi.

## Következtetések

A sacubitril/valsartan hatékony és biztonságos kezelés, amely javítja a krónikus HFrEF-betegek életminőségét, javítja az életkilátásaikat, és csökkenti az SZE miatti hospitalizációt. A terápia korai, már a kórházi kezelés időszakában történő indítása új lehetőséget kínál a sacubitril/valsartan kezelés által nyújtott klinikai haszon mielőbbi, és minél nagyobb mértékű elérésében. Az elmúlt években a sacubitril/valsartan a krónikus HFrEF kezelésének az egész betegséget módosító, a betegség lefolyását meghatározó részévé vált, melyre az SZE-ajánlások HFrEF esetén I. szintű ajánlással hivatkoznak. A következő években várhatóan bővülni fog az alkalmazási köre és a terápiás indikációi, valamint az idén megjelenő új ESC szívégtelenség-ajánlásban is előrébb fog kerülni a terápiás algoritmusban.

## Újabb paradigmaváltás?

Az utóbbi évtizedben a 2-es típusú cukorbetegség terápiájában is hatalmas fejlődés történt. Bizonyos szempontból szintén mérföldkövizsgálatnak tekinthető a diabeteses betegeken végzett EMPA-REG Outcome (32) vizsgálat, amely során az empagliflozin 30%-kal csökkentette az összhalálozást, 38%-kal csökkentette a CV mortalitást és 35%-kal csökkentette az SZE miatti hospitalizációt diabeteses betegeken a placebo-hoz képest. A vizsgálat eredményei alapján már

az ESC 2016-os szívégtelenség-irányelvében megemlítették az empagliflozint, miszerint diabeteses betegeknél megfontolandó az adása, hogy megelőzzük, vagy késleltessük az SZE kialakulását, valamint javítsuk a diabeteses betegek életkilátásait. Ezt követően hasonlóan kedvező eredményeket mutatott a másik két SGLT-2-inhibitor, a dapagliflozin (DECLARE-TIMI 58) (33) és a canagliflozin (CANVAS) (34) is az SZE miatti hospitalizáció csökkentésében diabeteses betegeken. A dapagliflozinnal végzett DAPA-HF (35) és az empagliflozinnal végzett EMPEROR-Reduced (36) vizsgálat eredményei alapján már azt is tudjuk, hogy ez a kedvező hatás diabetes fennállása nélkül is érvényesül HFrEF-betegek esetén. Fentiek alapján várható, hogy az ESC idén megjelenő új szívégtelenség-ajánlásában az SGLT-2-gátlók is meghatározó szerepet fognak betölteni (37), mellyel a HFrEF terápiajának négy alappillére jöhet létre: ACEi/ARB/ARNI, BB, MRA és SGLT2-gátló. Ezen gyógyszercsoportok mindegyike módosítja a betegség lefolyását, javítja az SZE prognózisát, meghosszabbítja a betegek életét.

Mit hozhat a jövő? A megtartott balkamrafunkcióval járó SZE-ben (HFpEF) szenvedő betegek kezelése kapcsán alig rendelkezünk bizonyítékokkal. Nagy reményeket fűztek az ARNI HFpEF-ben való alkalmazásához, azonban az ezt vizsgáló PARAGON-HF (38) vizsgálatban az elsődleges végpont nem teljesült, nem sikerült bizonyítani, hogy az ARNI javítaná ezen betegeken a CV mortalitást vagy csökkentené az SZE miatti hospitalizáció kockázatát a valsartanhoz képest. A részletek kifejtése azonban meghaladná ezen dolgozat kereteit. Megjegyzendő, hogy HFpEF-betegeken az SGLT2-inhibitorokkal is folyamatban vannak randomizált vizsgálatok (EMPEROR Preserved, DELIVER), melyek eredményei elé szintén nagy várakozással tekintünk.

## Összegzés

Összefoglalásként elmondható, hogy az elmúlt 30 év rendkívüli eredményeket hozott a HFrEF gyógyszeres terápiájában, amelynek köszönhetően a betegség prognózisa sokat javult, és csökkent a mortalitása. Míg az 1980-as években a betegség 1 éves mortalitása meghaladta az 50%-ot, addig napjainkban BB-, MRA- és ARNI-kezelés mellett 7,6%-ra (2, 13) csökkent, ami rendkívüli eredmény. Az igazsághoz hozzá kell tenni, hogy a mortalitáscsökkenésben a gyógyszeres terápia mellett az új eszközös lehetőségeknek is jelentős szerepe van (ICD, CRT, keringéstámogató

eszközök, szívtranszplantáció). A sacubitril/valsartan megjelenése új korszak kezdetét jelentette néhány évvel ezelőtt a HFREF terápiajában, amely korszakot – a tb-támogatás 2020-as változásának köszönhetően – Magyarországon

most éljük. Elképzelhető továbbá, hogy az SGLT-2-inhibitoroknak köszönhetően újabb korszak kapujában állunk: erre a kérdésre várhatóan az ESC idén megjelenő új szívelégtelenség-ajánlása ad majd választ.

## Irodalom

- Groenewegen A, et al. Epidemiology of heart failure. *European Journal of Heart Failure* 2020;22:1342-56. <https://doi.org/10.1002/ehfj.1858>
- CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. *N Engl J Med* 1987;316:1429-35. <https://doi.org/10.1056/NEJM198706043162301>
- The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;325:293-302. <https://doi.org/10.1056/NEJM199108013250501>
- Pfeiffer MA, Braunwald E, Moyé LA, Basta L, Brown EJ, Cuddy TE, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction - results of the survival and ventricular enlargement trial. *N Engl J Med* 1992;327:669-77. <https://doi.org/10.1056/NEJM199209033271001>
- The AIRE Trial Study Group. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. *Lancet* 1993;342(8875):821-8. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(93\)92693-N](https://doi.org/10.1016/0140-6736(93)92693-N)
- Køber L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE, Bagger H, Eliassen P, Lyngborg K, et al, for the Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) study group. A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1995;333:1670-6. <https://doi.org/10.1056/NEJM199512213332503>
- Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM, et al, U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *N Engl J Med* 1996;334:1349-55. <https://doi.org/10.1056/NEJM199605233342101>
- CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999;353:9-13. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)11181-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)11181-9)
- Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999;353:2001-7. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(99\)04440-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(99)04440-2)
- Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999;341:709-17. <https://doi.org/10.1056/NEJM199909023411001>
- Pitt B, Remme W, Zannad F, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;348:1309-21. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa030207>
- Zannad F, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 2011;364:11-21. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1009492>
- McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al, PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014;371:993-1004. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1409077>
- Lang CC, Struthers AD. Interactions between atrial natriuretic factor and the autonomic nervous system. *Clin Auton Res* 1991;1:329-36. <https://doi.org/10.1007/BF01819840>
- Trueman D, Kapetanakis V, Briggs A, et al. P3373 Better health-related quality of life in patients treated with sacubitril/valsartan compared with enalapril, irrespective of NYHA class: Analysis of EQ-5D in PARADIGM-HF. *Eur Heart J* 2017;38. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx504.P3373>
- Simpson J, Hund PS, Silva Cardoso J, et al. Comparing LCZ696 with enalapril according to baseline risk using the MAGGIC and EMPHASIS-HF risk scores an analysis of mortality and morbidity in PARADIGM-HF. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:2059-71. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.08.878>
- Solomon SD, Claggett B, Desai AS, et al. Influence of Ejection Fraction on Outcomes and Efficacy of Sacubitril/Valsartan (LCZ696) in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: The Prospective Comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure (PARADIGM-HF). *Circ Heart Fail* 2016;9:1-6. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002744>
- Solomon SD, Claggett B, Packer M, et al. Efficacy of sacubitril/valsartan relative to a prior decompensation: The PARADIGM-HF Trial. *JACC Heart Fail* 2016;4:816-22. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2016.05.002>
- Seferovic JP, Claggett B, Seidemann SB, et al. Effect of sacubitril/valsartan versus enalapril on glycaemic control in patients with heart failure and diabetes: a post-hoc analysis from the PARADIGM-HF trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5:333-40. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30087-6](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30087-6)
- Willard JR, Barrow BM, Zraika S. Improved glycaemia in high-fat-fed neprilysin-deficient mice is associated with reduced DPP-4 activity and increased active GLP-1 levels. *Diabetologia* 2017;60:701-8. <https://doi.org/10.1007/s00125-016-4172-4>
- Kostis JB, et al. Omapatrilat and enalapril in patients with hypertension: the Omapatrilat Cardiovascular Treatment vs. Enalapril (OCTAVE) trial. *Am J Hypertens* 2004;17(2):103-11. <https://doi.org/10.1016/j.amjhyper.2003.09.014>
- The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC); 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal* 2016;37:2129-200. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw421>
- Yancy CL, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the management of heart failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation* 2017;136:3137-e161. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000509>
- Januzzi JL, Prescott MF, Butler J, et al. Association of change in n-terminal pro-b-type natriuretic peptide following initiation of sacubitril/valsartan treatment with cardiac structure and function in patients with heart failure with reduced ejection fraction. *JAMA* 2019;322:1085-95. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.12821>

25. Desai AS, Solomon SD, Shah AM, et al. Effect of sacubitril-valsartan vs. enalapril on aortic stiffness in patients with heart failure with reduced ejection fraction. *JAMA* 2019; 322:1077-84. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.12843>
26. Velazquez EJ, Morrow DA, DeVore AJ, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition in acute decompensated heart failure. *N Engl J Med* 2019;380:539-48. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1812851>
27. Wachter R, et al. Initiation of sacubitril/valsartan in haemodynamically stabilised heart failure patients in hospital or early after discharge: primary results of the randomised TRANSITION study. *Eur J Heart Fail* 2019;21(8):998-1007. <https://doi.org/10.1002/ehf.1498>
28. Senni M, et al. Initiating sacubitril/valsartan (LCZ696) in heart failure: results of TITRATION, a double-blind, randomized comparison of two uptitration regimens. *Eur J Heart Fail* 2016;18(9):1193-202. <https://doi.org/10.1002/ehf.548>
29. Seferovic Petar M, et al. Clinical practice update on heart failure 2019: pharmacotherapy, procedures, devices and patient management. An expert consensus meeting report of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *European Journal of Heart Failure* 2019;21: 1169-86. <https://doi.org/10.1002/ehf.1531>
30. Pfeiffer M. PARADISE-MI trial, presented at the American College of Cardiology Virtual Annual Scientific Session (ACC 2021), May 15, 2021.
31. Yancy CW, Januzzi JL, Allen LA, et al. 2017 ACC Expert consensus decision pathway for optimization of heart failure treatment: Answers to 10 pivotal issues about heart failure with reduced ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:201-30. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.11.025>
32. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117-28. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504720>
33. Wiviott SD, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019;380:347-57. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1812389>
34. Neal B, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:644-57. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611925>
35. McMurray J, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2019;381: 1995-2008. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1911303>
36. Packer M, et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med* 2020;383: 1413-24. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2022190>
37. Seferovic J, et al. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors in heart failure: beyond glycaemic control. A position paper of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *European Journal of Heart Failure* 2020;22:1495-503.
38. Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, Junbo Ge J, Lam CSP, Maggioni AP, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition in heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2019;381:1609-20. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1908655>

# Koronavírus-betegség reumatológiai betegek körében – a megfertőződés, a súlyos lefolyás és a hatásos vakcináció esélyei

HODINKA LÁSZLÓ

## CORONAVIRUS DISEASE-2019 AMONG RHEUMATIC MUSCULOSKELETAL PATIENTS – POSSIBLE OUTCOMES OF INFECTION, SEVERE DISEASE DEVELOPMENT AND EFFECTIVENESS OF VACCINATION

A gyulladással és reumatológiai betegségekben szenvedők koronavírus-fertőzöttségének gyakorisága nem tér el jelentősen a helyi népesség fertőzöttségi arányaitól. A nagyobb adagú kortikoszteroidokkal kezelt, elsősorban a súlyosabb szisztémás autoimmun betegek megfertőződésének nagyobb a valószínűsége. A hospitalizáció, illetve a mortalitás esélye sem tér el lényegesen a népességi Covid-fertőzöttéktől. E tekintetben is kivételnek számítanak a nagyobb mennyiségű kortikoszteroidokkal és citosztatikumokkal kezelt Covid-prognózt illetően az általában kockázatot jelentő társuló betegségek (a Covid előtti reumatológiai felmérések szerint) ugyanazok a gyulladással és a nem gyulladással reumatológiai betegek körében. Ezért nem a reumatológiai betegség miatt súlyos Covid-kimenetel kockázata, hanem az időskor és az ebben az életkori csoportban egyaránt fellelhető cardiopulmonalis és anyagcsere-betegségek következtében. A gyulladással reumatológiai/autoimmun betegek kezelésének fegyvertárából hipotetikus alapon a súlyos Covid kezelésére kiválasztott készítmények közül a dexametazon hatásossága bizonyított egyértelműen. Speciális betegcsoportokban kedvező hatása lehet az interleukin-6-antagonistáknak és a JAK-gátlóknak. A reumatológiai és az autoimmun betegségek kezelésére alkalmazott betegségmódosító gyógyszerek, köztük az antimetabolitok, az anticitokin immunológiai készítmények és a JAK-gátlók nem jelentenek Covid-kockázatot, adásukat nem kell megszakítani. Kivétel ez alól a korai B-sejteket közvetlenül elpusztító rituximabkészítmény, amely a súlyos kimenetel esélyét növeli a kezeltékben, feltehetően aktív betegségük és a gátolt

The prevalence of coronavirus infection of patients with inflammatory and rheumatic diseases does not differ significantly from the rate of the disease in the local general population. Patients treated with higher doses of corticosteroids, especially those with more severe systemic autoimmune disease, contract coronavirus infection at a higher rate. The risks of hospitalisation and the mortality rate do not differ significantly from those of the general COVID infected population. Patients treated with high-dose corticosteroids and cytostatic drugs are exceptions of this. Associated diseases that are generally threatening the COVID-19 patients (according to pre-COVID rheumatology surveys) are the same in inflammatory and non-inflammatory rheumatology conditions. Hence, the risk of severe COVID-19 outcome does not essentially depend on rheumatological conditions since the aging itself with typical cardiopulmonary and metabolic diseases are also responsible for. From the treatment armamentarium of inflammatory rheumatology/autoimmune diseases only arbitrarily dosed dexamethasone treatment seems efficacious. In specific patient groups, interleukin 6 antagonists and JAK inhibitors may also have a beneficial effect. The rheumatological and autoimmune drugs as antimetabolites, anti-cytokine immunotherapies and JAK inhibitors, do not increase the risk of COVID-19 infection since it is not necessary to stop them in infected patients.

The B-cell antagonist rituximab is the exception since by attenuating humoral immunity and the presence of active disease increase the risk of severe outcome in COVID-19 infected cases. COVID vacci-

dr. HODINKA László (levelezési cím/correspondence): Országos Mozgásszervi Intézet, Országos Reumatológiai és Fizioterápiás Intézet, 2. Reumatológiai Osztály/National Musculoskeletal Institute, National Institute of Rheumatology and Physiotherapy, 2nd Department of Rheumatology; H-1023 Budapest, Frankel Leó út 62. E-mail: hodinka@freemail.hu

Érkezett: 2021. április 7. Elfogadva: 2021. május 30.

<https://doi.org/10.33616/lam.31.024>



humorális immunvédekezés miatt. A Covid-vakcináció szintúgy nem jelent speciális akut kockázatot reumatológiai és autoimmun betegek számára. Hosszabb távon még vizsgálandó, hogy az immunválasz erősségét és tartósságát reumatológiai betegekben a vakcináció speciálisan befolyásolja-e.

**Covid-19, koronavírus, reumatológiai betegségek, súlyosság, kockázatok**

nation does not mean specific acute risk for rheumatological and autoimmune patients. The long term effect of COVID vaccination regarding the robustness and sustained immunity specifically in autoimmune and inflammatory diseases needs further studies.

**COVID-19, coronavirus, rheumatic diseases, severity, risks**

**A**SARS-CoV-2- (koronavírus-2-) fertőzés és az általa okozott járvány, a Covid-19 (a továbbiakban Covid) mindennapjaink része. Dinamikája azt mutatja, hogy a betegség és következményei tartósan velünk maradnak, és döntően befolyásolják életünket rövidebb és hosszabb távon egyaránt. A Covid nem csak hétköznapi életünket alakítja át gyökeresen. A közvetlen klinikai tapasztalatokon túl hatalmas tömegű epidemiológiai, immunológiai és farmakológiai információt is ad és indukál. Ugyanakkor megköveteli a tapasztalatokon alapuló aktív beavatkozásokat (hatásos terápia és vakcináció) és a kockázatok minimalizálását, elhárítását. Ehhez minél alaposabban ismernünk kell a jelenséget, a korai és késői veszélyeket. A betegség patológiájából fakadóan ezek szinte minden szervrendszerben jelentkeznek, és kivédésük természetesen kihívást jelent a szakmák széles és átfedő területei számára. A Covid patológiáját és klinikumát a hazai szerzők részletesen ismertették (1).

Az új koronavírus-fertőzés, és súlyos, fatális következményeinek eseménysora a vírus humán sejtekhez való kapcsolódásával és fúziójával indul. A megtámadott sejt érzékeli a patogén jelenlétét, és mozgósítja a természetes védekezés sejt és molekuláris elemeit: az inflammaszómák aktiválódását, interleukinek és interferonok termelését. A természetes ölősejtek (natural killer, NK-sejtek) és a CD8+ T-lymphocyták lebontó enzimeit (perforin, granzim) elpusztítják a megtámadott sejtet, amelyet a sejtthál (apoptózis) mechanizmusa is megsemmisíteni törekszik. A kiszabadult új vírusok azonban tüskefehérjék révén újabb sejtek transzmembrán angiotenzin-2- (ACE-2-) proteinjeihez kötődnek. A súlyos Covid meghatározó patomechanizmusa az ACE-2-aktivitás módosulása folytán a renin-angiotenzin-bradikinin rendszer fiziológiai egyensúlyának megbomlása, proinflammatorikus

#### RÖVIDÍTÉSEK

ACE-2: angiotenzinkonvertáló-enzim-2  
 C19-GRA: nemzetközi reumatológiai Covid-19-regiszter (COVID-19 Global Rheumatology Alliance)  
 COPD: krónikus obstruktív légúti betegség (chronic obstructive pulmonary disease)  
 Covid-19: 2019-es koronavírus-betegség  
 EULAR: European League Against Rheumatism, most European Alliance of Associations for Rheumatology  
 IL: interleukin  
 mRNS: messenger (hírvivő) ribonukleinsav  
 NK: természetes ölősejt (natural killer)  
 OR: esélyhányados faktor (odds ratio)  
 PRR: pattern recognition receptor  
 PtC: megfontolandók (points to consider)  
 SARS-CoV-2: súlyos akut légzőszervi szindróma-koronavírus-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2)  
 Treg: szabályozó T-sejt (regulatory T cell)

irányba való eltolódása. A következmény a gyulladáskeltő citokinek (IL-1 $\alpha$  és - $\beta$ , IL-6 és IL-17) további szintézise lesz, extrém formájában „citokinvihar”, amely „bradikininviharral” és a hízósejtek degranulációjával együtt a véralvadás, a vazoaktív kininek, a komplementrendszer és a nociceptív neuronok aktiválódása révén a Covid legsúlyosabb össz-szervi károsodásait váltja ki (2–4).

A Covid-patológia jelentős ellenmondása reumatológiai-autoimmun tekintetben, hogy az extrém volumenű és aktivitású gyulladáshoz válasz mellett nincsenek szisztémás ízületi gyulladáshoz tünetek (5). A Covid akut és elhúzódó formáiban egyaránt jelen vannak viszont az ízületi/autoimmun rendszerbetegségekben ismert neuropszichiátriai határjelenségek: a diffúz mozgásszervi fájdalom, a krónikus fáradtság, a generali-

zált szorongás és a depressziós hajlam. Hasonlóképpen, és túl az autoimmun szerológiai biomarkereken és vasculitises-microthromboticus jelenségeken – a jelenleg áttekinthető időtávban –, nem léptek fel olyan klasszikus szisztémás autoimmun kórképek, amelyek keletkezésében a vírusindukciónak szerepet tulajdonítanak (6, 7).

Az eddigi adatok szerint aktív koronavírus nincs jelen a mozgási szervrendszerben. Elsősorban az epitheleken és a nasalis érzékhámon át terjed, a subepithelialis kötőszövetben az adaptív immunrendszer fertőzés által kiváltott felismerő és indukciós folyamatai zajlanak. A reumatológiai gyulladásos rendszerbetegségek kórfolyamatait a Covid lényegileg nem érinti, betegségmódosító gyógyszereik (az alig néhány erős immunelnyomó gyógyszerrel kivételével) nem súlyosbítják az esetleges Covid-fertőzést (8). Az egyéb reumatikus betegségek túlnyomó többségének, azaz a degeneratív kórképeknek (arthrosis, gerincbetegségek), a metabolikus csontbetegségeknek (osteoporosis) nincs immunpatológiai vonatkozása. A reumabetegek azonban jellemzően magasabb életkoruk és társbetegségeik miatt – a populációs Covid-epidemiológiai adatokkal egyezően – nagyobb megfertőződési és kimeneteli kockázatokat hordoznak.

Jelen tanulmányunkban ezért a járványban általánosan észlelt reumatológiai jelenségeket és a vírusfertőzés reumatológiai betegek esetében fennálló speciális kockázatait mutatjuk be.

## A Covid-fertőzés esélye és a súlyos lefolyás tényezői reumatológiai betegekben

Annak a vizsgálatához, hogy a reumatológiai betegek önálló kockázati csoportot képeznek-e a koronavírus-infekció és a manifesztálódó Covid kimenetele szempontjából, először az általános Covid-kockázatokat kell áttekintenünk. A megfertőződés globális mutatói (a pozitív tesztek aránya a népességben) igen széles skálán szóródnak, a tesztelési szervezethez, dokumentációs fegyver és az alkalmazott teszt érzékenysége szerint. Nyolcvankét ország és régió szerológiai pozitivitáson alapuló standardizált populációs becslésének szélső értékei 0–58% között alakultak. A nyugat-európai régiók értékei 0,6–20% között szóródtak, a hazai adat 0,68% volt (9).

A koronavírus iránti fogékonyság és a Covid súlyos kimenetelének alapvető demográfiai kockázati tényezői (nem és életkor) egy 59 tanulmányt összegző metaanalízis szerint a férfiak relatív kockázata (RR) Covid-súlyossági fokozatokban 1,18, 1,18, 1,38 és 1,50. Mindez a

70 évesnél idősebb korúak között 1,65, 2,05, 2,70 és 3,51 (10).

A férfiak dominanciája genetikai okkal magyarázható, mivel az ACE-2 génje az X-kromoszómán található (3). A vírusinváziót a felső légutak mucoepithelialis védővonalának károsodása segíti elő, ami krónikus obstruktív légúti betegségben (COPD, asthma, dohányzás) és légszennyezett környezetben fennálló fertőződési kockázat (11). A felsorolt kockázati tényezők egyike sem köthető speciálisan a reumatológiai betegekhez. Az idősek súlyosabb Covid-lefolyását és rosszabb prognózisát az immunrendszer időskori átalakulása („immuno-senescence”, „inflammaging”) is magyarázza. Az életkor növekedésével a szabályozó T-sejt- (Treg-) funkció csökkenése miatt a védekező és emlékező T- és B-sejt-funkció csökken, a fertőzések iránti fogékonyság növekszik, a proinflammatorikus citokinek, elsősorban az IL-6 termelődése fokozódik (12).

Az Egyesült Királyságban nyolcmilliónál több páciens betegségkockázatait rögzítő adatbázis alapján a Covid miatt kórházban kezelték (n = 10 776) és a halálozások (n = 4265) figyelembevételével kockázatértékelő algoritmust és kalkulátort fejlesztettek ki. A kockázati értékeket (hazard ratio) 46 demográfiai, szociokulturális (etnikum, depriváció) és életviteli jellemzőre, korábban rögzített társuló betegségekre és kóros állapotokra határozták meg. Az esélyhányadosokból kitűnik, hogy a Covid súlyossága és a betegek rosszabb életkilátásai a magasabb életkorral és testtömegindexszel szoros összefüggésben állnak. A társbetegségek és állapotok súlyossága növeli a Covid súlyos kimenetelének kockázatát. Figyelemre méltó, hogy a reumatológiai betegségek között feltüntetett osteoporosis fractura: 1,12; a rheumatoid arthritis és szisztémás lupus erythematosus: 1,32, lényegében negatív kockázati aránnyal szerepel (13). További összehasonlításra ad alkalmat a Covid-társbetegségek és az ízületi gyulladások (rheumatoid arthritis, arthritis psoriatica és spondylitis ankylopoetica), valamint a két leggyakoribb degeneratív/metabolikus reumatológiai kórkép, az arthrosis és az osteoporosis öt-öt leggyakoribb társbetegségének összevetése. Az 1. táblázatból kitűnik, hogy a Covid-társbetegségek és ezek spektruma gyakorlatilag azonos. A Covid klinikai manifesztációról közölt legkorábbi reprezentatív beszámolók (14, 15) szerint a domináló nyálkahártya-, légúti, gyomor-bél rendszeri és szenzoros neuro-

**Az eddigi adatok szerint aktív koronavírus a mozgási szervrendszerben nincs jelen.**

1. táblázat. Vezető társbetegségek igazolt Covid-fertőzöttek körében és reumatológiai rendszerbetegségekben a járvány előtt

Covid-hospitalizáció	%	Rheumatoid arthritis	%	Arthritis psoriatica	%	Spondylitis ankylopoetica	%	Arthrosis-esélyhányados	%	Osteoporosis-esélyhányados	%
Obesitas	46	Depresszió	27	Hypertonia	34	Hypertonia	32	Vertigo	6,7	Szívbetegség	2,3
Neuropszichiátriai betegség	38	Obesitas	26	Obesitas	27	Depresszió	26	Neurológiai betegség	6,4	Depresszió	2,3
Diabetes	28	Szív-ér betegség	6	Szív-ér betegség	19	COPD	24	Hypertonia	4,0	Májbetegség	1,8
Szív-ér betegség	17	Malignitás	6	COPD és asthma	12	Szív-ér betegség	20	Stroke	3,5	Stroke	1,8
COPD	11	COPD	2	Depresszió	12	Diabetes	16	Depresszió	3,1	COPD	1,6

lógiai tünetek mellett ízületi gyulladáshoz vezető tüneteket nem lehetett észlelni (a jelentett arthralgiát, myalgia, fejfájást neurológiai tünetként értékeltük). A közlésekben felsorolt társbetegségek között reumatológiai/autoimmun betegség nem szerepel. Kézenfekvő, hogy ezek közös meghatározója a fertőzött populáció életkori sávja.

A reumatológiai betegségek és a Covid kapcsolatáról számos közlés született, azonban az esetleges összefüggések feltárását nehezíti a feldolgozások nagyfokú heterogenitása. A megjelent tanulmányok két irányból közelítik meg a kérdést: reumatológiai betegségek keresése Covid-adatbázisokban, illetve adott reumatológiai betegcsoportokban a Covid megjelenésének gyakorisága, kimenetele és a reumatológiában áttörést hozó, immunfunkciókat gátló kezelések Covid-prognosztikai kockázatai.

Néhány példa: egy nagy amerikai regionális kórház Covid-regisztere alapján nem találtak különbséget a reumatológiai és nem reumatológiai kontrollbetegek között sem a hospitalizáció, sem az intenzív ellátás szükségességében, sem a halálozásban (kockázati arányok: 0,87, 1,27, 1,09 a reumatológiai betegek oldalán). A nem reumatológiai alapbetegségek közül a hypertonia, a coronaria-szívbetegség és a tüdőfibrosis gyakoribbak voltak a reumatológiai betegek között a kontroll-Covid-betegekhez képest (16). Ausztriában a kórházi Covid-adatbázisok szerint a fertőzött ízületi gyulladáshoz vezető betegek nagy többségének a Covid-lefolyása enyhe, tünetszegény volt, valamennyi betegcsoportban a víruspozitivitás megfelelt a népességi arányoknak, a hospitalizációs rátaváltozó, a súlyos betegség és halálozás aránya az ízületi gyulladásokban 0–14%, súlyos SLE-ben 20% volt (17).

Reumatológusok kezdeményezésére 2020 márciusában alakult meg a COVID-19 Global Rheumatology Alliance (C19-GRA) a klinikai adatgyűjtés koordinálására. Regisztrált reumatológus kezelőorvosok strukturált adatlapon tölt-

hetik fel folyamatosan Covid-fertőzött betegek jellemzőit. Első közlésükben 600 Covid-fertőzött reumatológiai beteg (RA 220, SLE 85, arthritis psoriatica 74, spondylarthritis 48, egyéb arthritis 40, egyéb szisztémás autoimmun 68, egyéb gyulladáshoz vezető 64) esetében a kórházi felvétel kockázatait mérték fel. Teljes betegcsoportra nézve a 65 évesnél idősebb kor esélyhányadosa (OR) 2,52 volt. A fennálló társbetegségek között a hypertonia és szívbetegség 1,86, a krónikus tüdőbetegség 2,48, a diabetes 2,61 esélyhányadosal növelte szignifikánsan a hospitalizáció kockázatát. A betegek 46%-a került kórházba és 9%-a halt meg (18). A C19-GRA regiszter 2020 novemberében már 3729 beteg halálozási esélyeit mutatta be. Egytizedük halt meg, a tisztított életkori mortalitási esély 66–75 éves korban 3,0, a 75 évesnél idősebbek esetében 6,18 volt. A férfi nem 1,46, a hypertonia és szívbetegség 1,89, a krónikus tüdőbetegség 1,68, az aktív ízületi betegség 1,87 elhalálozási esélyhányadosot mutatott az adott betegcsoporton belül (19). Az adatok azt bizonyítják, hogy a gyulladáshoz vezető reumatológiai betegek Covid-kockázatát is életkoruk és jellemző társbetegségeik adják.

Akiyama és munkatársainak metaanalízise 61 publikációt értékelt. Ezek közül ízületi gyulladáshoz vezető betegcsoportokat csupán 26, szisztémás autoimmun betegségeket csak hét mutatott be, lakossági kontrollcsoport hat tanulmányban szerepelt. A Covid-fertőzés gyakorisága gyulladáshoz vezető reumatológiai betegcsoportokban átlagosan 0,5% (0–2,8), szisztémás autoimmun betegségekben átlagosan 1,1% (0,8–7,3), esélyhányadosuk reumatológiai betegekben a népességi fertőzöttségi rátához viszonyítva átlagosan 2,19 (0,95–3,32). A fertőződés nagyobb esélye a magasabb adagú kortikoszteroid-terápiához kötődött. A kórházi felvétel gyakorisága reumatológiai betegekben átlag 54%, szisztémás autoimmun betegekben 35%, az elhalálozás gyakorisága 11% és 7%. Reumatológiai betegek között a hos-

pitalizáció esélye 0,88, az elhalálozásé 1,43 (a nem reumatológiai Covid-betegekhez viszonyítva) (20).

Az Euro-COVIMID regiszter, hat európai centrum reumatológiai betegeinek legátfogóbb adatfeldolgozása lényegesen kedvezőbb képet mutat az előzőkhöz képest. A 3028 gyulladással autoimmun beteg közül 166 (5,5 %) volt Covid-pozitív és 122 (4%) mutatott Covid-tüneteket. Közülük 24 (19,7%-uk) került kórházba és 4 (3,3%) halt meg. A fél éves adatgyűjtés alatt a megfigyelt betegek közül 654 esetben lobbant fel az ízületi betegség, a Covid-fertőzöttek között létszamarányosan kissé gyakrabban (OR 1,27), mint a nem fertőzötteknél (21). A vírusinfekció mediátorai fellobbanthatják a fennálló gyulladással betegséget, ez azonban az aktívabb arthritisek esetében, illetve szórványosan fordul elő (21–23). Hazai adat szerint a biológiai terápiában részesülő ízületi gyulladással betegek (391) és kórházi dolgozók (383) között SARS-CoV-2 PCR-víruseszttel nem találtak pozitív esetet (ismételt vizsgálatnál egy beteg pozitív lett), ellenanyag-vizsgálattal 15 betegnél és 16 dolgozónál lehetett IgM és/vagy IgG antivírus-ellenanyagot kimutatni. A betegek között több volt a 65 évesnél idősebb és nagyobb volt a társbetegségek aránya, átlagos testtömegindexük megegyezett. A betegek és a dolgozók minimális számban számoltak be anamnesztikus Covid-gyanús tünetekről, de betegség senkinél nem manifesztálódott (24).

Ez a vizsgálat, és mindegyik, amelyben a reumatológiai betegségek leggyakoribb gyógyszerei szerepelnek, azt állapította meg, hogy a nem szteroid gyulladásgátlók és a legtöbb hagyományos és célzott, szintetikus és biológiai betegségmódosítók nem jelentenek nagyobb kockázatot a fertőződés, a súlyosabb vagy fatális kimenetelre illetően (18). Kivételt képez a közepes és nagyobb dózisú tartós kortikoszteroid-kezelés (16–18, 20). Az agresszívebb immunszuppresszív gyógyszerek nagyobb mortalitási kockázattal járnak az így kezelt számára [ciklofoszfamid, azathioprin, ciklosporin, mikofenolát és tacrolimus (OR 2,22)]. A biológikumok között csupán (a B-sejt-differenciálódás korai alakjait kiürítő) rituximabkezelés jár nagyobb mortalitási kockázattal (OR 4,4) (19). Ezt részben megerősítette a francia Covid-19 reumatológiai regiszterben (1090 beteg) értékelt rituximabkezelésben részesülők (rheumatoid arthritises és off-label kezelt szisztémás autoimmun betegek, 63 beteg) alcsoportjában végzett elemzés eredménye. Az enyhe, a közepesen súlyos és a súlyos Covid-esetek aránya a rituximabcsoporthoz 32%, 33% és 35%, a nem rituximabkezelt bete-

gek között 63%, 26% és 11% volt. Halálozási mutatóik 21% és 7%, standardizálás után szignifikánsan nem különböztek. A rituximabkezeltek súlyosabb kimenetelét az indikációval (aktív, terápiarezisztens alapbetegség) indokolták (25). Az európai reumatológiai szervezetek szövetsége (EULAR European League Against Rheumatism, most European Alliance of Associations for Rheumatology) reumatológiai betegek Covid alatti kezeléséről kiadott ajánlásai is ezeken az adatokon alapulnak.

## Gyulladásgátló és immunológiai terápiák a Covid kezelésében

A Covid időben és súlyosságban egymást követő fokozatainak kezelése a járvány kezdetétől alapvetően tüneti a jellemző enzimatis és gyulladással mechanizmusok által meghatározott immunológiai eszköztár bevetésével és empirikus értékelésével (2, 26). Az EULAR szakértői csoportja ezt szem előtt tartva, „Megfontolandók” (Points to Consider, PtC) címmel összeállítást készített a Covid-betegeket kezelő orvosok számára a hipotetikus alapon alkalmazott immunmodulációs lehetőségekről. A megfogalmazott alapelvek kiemelik, hogy a Covid lefolyása, kimenetele, és az immunpatológiai mechanizmusok rendkívül heterogének, a kezelésben az antivirális, oxigén-, antikoaguláns és immunmoduláló eljárásokat ennek megfelelően kell alkalmazni. Hangsúlyozzák, hogy immunológiai beavatkozások csak a súlyos állapotú betegekben indokoltak. Kritikusan értékelik az empirikusan alkalmazott eljárásokat, és a súlyos állapotú betegek szisztémás kortikoszteroid-, elsősorban dexamethason-kezelésének mortalitást csökkentő hatását tekintik igazoltnak. Az EULAR-ajánlások standardjait követve, a szakértők szűkebb csoportja külön közleményben sorolja fel a megfontolt véleményeket alátámasztó bizonyítékokat, kiemelve a súlyos/kritikus állapotban alkalmazott kezelési stratégiákat (401 közlemény, 33 stratégia). A szigorú értékelés alátámasztotta a mértéktartó megfontolásokat. Szinte valamennyi alkalmazás relatív kockázati értéke 1 körüli, azaz nem bizonyító értékű volt (egy-egy dexamethason-, interferon- $\beta$ - és ruxolitibvizsgálat, valamint a remdesivir és a JAK-gátló baricitinib kombinációja mutatott hatásosságot) (27). A Covid immunológiai gyógyszerelési stratégiái a már súlyos klinikai tünete-

Akut és késői Covid-betegségben a helyi, perifériás, valódi gyulladással ízületi érintettség igen ritka.

ket mutató kórházi betegekre koncentráltak. Folyamatban van olyan biológiai készítmények fejlesztése, amelyek a vírus kötődésének gátlására irányulnak. Közülük célzott immunológiai készítményként regisztráltak egy amerikai és egy kínai korai Covid-betegből izolált, a koronavírus tüskefehérje-epitópok ellen termelt ellenanyagainak specificitásai alapján fejlesztett bamlanivimab és etesevimab monoklonális ellenanyagot. Ezek az enyhe és középsúlyos, nem kórházi Covid-betegekben kombináltan adva csökkentették a vírusterhelést és a kifejlődő betegség súlyos kimenetének esélyét (28).

## Reumatológiai jelenségek az akut Covid-betegséget követő időszakban

A Covid-pandémia alatt világossá vált, hogy a fertőzéshez köthető tünetek a betegségen átesettek egy részénél – többnyire a súlyos lefolyásúak után, de az enyhébbek között is – hosszabb ideig fennállnak. Maradványtünetek, késői szövődmények okozta új patológiák új tüneteket is produkálhatnak, amelyek akár a tünetmentesen zajló esetek után is felléphetnek. Ezeket a jelenségeket a késői Covid, elhúzódó Covid megnevezéssel (late COVID, long COVID) illetik, valamint „poszt-Covid” a gyűjtő elnevezésük (29). A járvány által leginkább sújtott régiókban poszt-Covid-ambulanciák jöttek létre és Covid-rehabilitációs irányelvek születtek, elsőként az Egyesült Királyságban (30) és a közelmúltban hazánkban is (31). Ez utóbbi határozza meg a poszt-Covid-entitásokat:

– *Akut Covid-19*: a Covid-19 betegség legfeljebb négy hétig tartó jelei, tünetei.

– *Folyamatos, tünetes Covid-19*: a Covid-19 betegség 4 héttől 12 hétig tartó jelei és tünetei.

– *Poszt-akut hyperinflammációs Covid-19 betegség*: a tünetek kezdetétől számított második hetet követően kialakuló többszervi gyulladással szövődmény.

– *Poszt-Covid-szindróma*: a tünetek kezdetétől számított negyedik hetet követően kialakuló és elhúzódó késői maradványtünetek és károsodások.

– *Hosszú Covid-19*: a definíció magába foglalja a folyamatos tünetes Covid-19 betegséget és a poszt-Covid-szindrómát a 12. hetet követően.

Számos korai poszt-Covid-közlemény és az említett irányelvek egybehangzóan rögzítik az egyes szakaszokra jellemző tüneteket. A legszélesebb körű USA-adatbázis 73 435 túlélő 379 diagnózisát, 380 féle gyógyszerét és 62-féle diagnosztikus adatát adja közre. Valamennyi közlés a

pulmonalis, cardialis, neurológiai és pszichiátriai utóhatásokat tartja nyilván leggyakoribb utójelenségként. A betegek által jelzett fájdalmak (arthralgia, myagia, fejfájás, mellkasi és hasi fájdalmak), a neurológiai, mentális elváltozások (krónikus fáradtság, depresszió, szorongás, kognitív zavarok) a pszichiátriai kategóriákban jelennek meg (32). Akut és késői Covidban a helyi, perifériás, valódi gyulladással érintett ízületek ritka. Újabb adatok szerint a betegek 36%-ánál írtak le ízületi fájdalmakat, kifejezett synovitis nélkül. Poszt-Covid-betegeknél megfigyeltek új keletű, testszerte jelentkező krónikus, nem gyulladással járó ízületi fájdalmakat, továbbá izolált esetekben leírtak gyulladással járó ízületi fájdalmakat is, az arthritisek széles spektrumából, például szimmetrikus polyarthritist, monoarthritist, enthesitist, psoriatiform arthritist, főleg a Covid-19 megszűnését követően (33).

Akut Covidban és a poszt-Covidban párhuzamosan több fájdalomkeltő mechanizmus is működhet az aktuális Covid-patológia és érintett szervek által meghatározva:

– *Nociceptív-gyulladással járó fájdalom*: a jelen lévő vírus környezetében (légutak, belek) a nociceptív neuronon keltett perifériás fájdalom (mediátorok, citokinek).

– *Centrális, neurogén-neuropathiás fájdalom*: a szaglóhamból direkt az idegrendszerbe lépő vírus váltja ki (neuronok és nem neuralis elemek sérülése). Ráterjedhet a közelben lévő fájdalomfáradtság központokra is és tartósan fennmaradhat mint poszt-Covid-tünet.

– *Tartós neuropathiás fájdalom*: magyarázata lehet a citokinvihar (cerebrális IL-6, bradikinin, neurokinin) hatása. A súlyos, kiterjedt, viraemiával járó cranialis neurológiai szövődmények késői következménye.

– A súlyos Covid okozta megrázkódtatás valódi poszttraumás stressz szindrómát válthat ki mint késői szövődmény, ez a centrális fájdalom/myalgias encephalitis/fáradtság kategória, pszichiátriai kórkép.

Poszt-covidos beteg esetén ajánlott a poszt-Covid-entitás és a fájdalom típusának meghatározása, majd a fájdalomcsillapító stratégiát ennek megfelelően célszerű megválasztani.

## A Covid-védőoltás hatása reumatológiai betegekben

A vakcináció célja a kórokozót semlegesítő adaptív immunitás kialakítása. A kórokozó epitópjainak felmutatására tervezett vakcina instruálja az immunológiai memóriát és az ismétlődő oltásokkal („booster”) imitálja a tényleges fertőzést

(„challenge”). Fennálló gyulladásos betegség fellobbanhat a védőoltás kapcsán (34). Ugyanakkor az autoimmun alapbetegség és annak immunmodulációs kezelése csökkentheti a kialakuló vírusellenes immunitás mértékét. A törzskönyvezett oltások aggály nélkül alkalmazhatók reumatológiai/autoimmun betegek immunizálására (35). E tekintetben megnyugtató bizonyítékot szolgáltat az első beszámoló, amely kifejezetten reumatológiai betegeknek az mRNS-alapú védőoltással történt immunizálásának biztonságosságáról tudósít. Ez év első felében 325 beoltott reumatológiai beteg (48% ízületi gyulladásos, 47% szisztémás autoimmun beteg, 90%-uk immunrendszert érintő kezelés alatt) az első oltás utáni héten kis helyi reakciókon kívül (55%, 44% és 39%) túlnyomórészt enyhe fáradtságot, fejfájást vagy izomfájdal-

mat panaszolt. Ugyanez a munkacsoport 123 fős, hasonló összetételű reumatológiai betegcsoportban vizsgálta a tüskefehérje-kötő ellenanyagok megjelenését 18–26 nappal az első mRNS-oltás után. A betegek 74%-ában megjelent a koronavírus-ellenes antitest. Gyógyszereik közül a mikofenolát és a rituximab csökkentette az immunválaszt, a többi hagyományos és célzott készítmény nem (36). Kiseb, gyulladásos reumatológiai beteganyagban viszont azt figyelték meg, hogy a beoltott betegek egytizedénél késleltetve, illetve csökkent mértékben jelentek meg a vírusneutralizáló ellenanyagok (gyógyszerelésüktől függetlenül) (37). A Covid-expozíciónak kitett (B-sejt-depletáló) rituximabmal kezelték aktuális infúzióinak és a védőoltás időzítésének megfontolt tervezése viszont indokolt (25, 27, 38).

## Irodalom

1. Szekeanez Z, Bálint P, Balog A, Barta Zs, Czirájk L, Géher P, et al. COVID-19: a citokinviaron innen és túl... *Immunol Szemle* 2020;12:5-17.
2. Carvalho T, Krammer F, Iwasaki A. The first 12 months of COVID-19: a timeline of immunological insights. *Nat Rev Immunol* 2021;21:245-56. <https://doi.org/10.1038/s41577-021-00522-1>
3. Gemmati D, Bramanti B, Serino ML, Secchiero P, Zauli Z, Tisato V. COVID-19 and individual genetic susceptibility/receptivity: Role of ACE1/ACE2 genes, immunity, inflammation and coagulation. Might the double X-chromosome in females be protective against SARS-CoV-2 compared to the single X-chromosome in males? *Int J Mol Sci* 2020;21:3474. <https://doi.org/10.3390/ijms21103474>
4. de Rivero Vaccari JC, Dietrich WD, Keane RW, de Rivero Vaccari JP. The inflammasome in times of COVID-19. *Front Immunol* 2020;11:583373. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.583373>
5. Schett G, Manger B, Simon D, Capora R. COVID-19 revisiting inflammatory pathways of arthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2020;6:465. <https://doi.org/10.1038/s41584-020-0451-z>
6. Woodruff MC, Ramonell RP, Lee FH, Sanz I. Clinically identifiable autoreactivity is common in severe SARS-CoV-2 infection. *medRxiv preprint* 2020;10.21:20216192.
7. Gendron N, Dragon-Durey M-A, Chocron R, Darnige L, Jourdi G, Philippe A, et al. Lupus anticoagulant single positivity at acute phase is not associated with venous thromboembolism or in hospital mortality in COVID-19. 2021; epub 21 April:41777. <https://doi.org/10.1002/art.41777>
8. Szekeanez Z, Bálint P, Balog A, Czirájk L, Géher P, Kovács L, et al. A COVID-19 immunológiai és reumatológiai vonatkozásai. *Immunol Szemle* 2020;12:5-17.
9. Ioannidis JPA. Infection fatality rate of COVID-19 inferred from seroprevalence data. *Bull World Health Organ* 2021; 99:19-33F. <https://doi.org/10.2471/BLT.20.265892>
10. Pijls BG, Jolani S, Atherley A, Derckx RT, Dijkstra JIR, Franssen GHL, et al. Demographic risk factors for COVID-19 infection, severity, ICU admission and death: a meta-analysis of 59 studies. *BMJ Open* 2021;11:e044640. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-044640>
11. Kaushik AMS, Chakraborty S, Veleri S, Kateriya S. Mucociliary respiratory epithelium integrity in molecular defense and susceptibility to pulmonary viral infections. *Biology* 2021;10:95. <https://doi.org/10.3390/biology10020095>
12. Aiello A, Farzaneh F, Candore G, Caruso C, Davinelli S, Gambino CM, et al. Immunosenescence and its hallmarks: How to oppose aging strategically? A review of potential options for therapeutic intervention. *Front Immunol* 2019;10:2247. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02247>
13. Clift AK, Coupland CAC, Keogh RH, Diaz-Ordaz K, Williamson E, Harrison EM, et al. Living risk prediction algorithm (QCOVID) for risk of hospital admission and mortality from coronavirus 19 in adults: national derivation and validation cohort study. *BMJ* 2020;371:m3731. <https://doi.org/10.1136/bmj.m3731>
14. Wang D, Yin Y, Hu Ch, Liu X, Zhang X, Zhou S, et al. Clinical course and outcome of 107 patients infected with the novel coronavirus, SARS-CoV-2, discharged from two hospitals in Wuhan, China. *Critical Care* 2020;24:188. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-02895-6>
15. Guan W, Z. Ni Z, Hu Yu, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020;382:1708-20. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>
16. Serling-Boyd N, D'Silva KM, Hsu TYT, Wallwork R, Fu X, Gravallese EM, et al. Coronavirus disease 2019 outcomes among patients with rheumatic diseases 6 months into the pandemic. *Ann Rheum Dis* 2020; epub 19 Nov:annrheumdis-2020-219279. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-219279>
17. Stradner MH, Dejaco Ch, Zwerina J, Fritsch-Stork RD. Rheumatic musculoskeletal diseases and COVID-19. A review of the first 6 months of the pandemic. *Front Med* 2020;7:562142. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.562142>
18. Gianfrancesco M, Hyrich KL, Al-Adely S, Carmona L, Danila MI, Gossec L, et al. Characteristics associated with hospitalisation for COVID-19 in people with rheumatic disease: data from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician-reported registry. *Ann Rheum Dis* 2020;79:859-66. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-217871>

19. Strangfeld A, Schafer M, Gianfrancesco MA, Lawson-Tovey S, Liew JW, Ljung L, et al. Factors associated with COVID-19-related death in people with rheumatic diseases: results from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician-reported registry. *Ann Rheum Dis online* 2021;20:219498.
20. Akiyama S, Hamdeh S, Micic D, Sakuraba A. Prevalence and clinical outcomes of COVID-19 in patients with autoimmune diseases: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2020;80:384-91. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-218946>
21. Saadoun D, Vieira M, Vautier M, Baraliakos X, Andreica I, da Silva JAP, et al. SARS-CoV-2 outbreak in immune-mediated inflammatory diseases: the Euro-COVIMID multi-centre cross-sectional study *Lancet Rheumatol* 2021;online April 28:S2665-9913(21)00112-0.
22. Fike A, Hartman J, Redmond Ch, Williams SG, Ruiz-Perdomo. Chu J, et al. Risk factors for COVID 19 and rheumatic disease flare in a US cohort of Latino patients. *Arthritis Rheum* 2021;online 17 January:41656. <https://doi.org/10.1002/art.41656>
23. Perrot L, Hemon M, Busnel J-M, Muis-Pistor O, Picard Ch, Christine Zandotti Ch, et al. First flare of ACPA-positive rheumatoid arthritis after SARS-CoV-2 infection. *Lancet Rheumatol* 2021;3:e6-e8. [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30396-9](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30396-9)
24. Kiss E, Nagy E, Kalapács E, Wiedemann Á, Poór Gy. Biológiai terápiával kezelt reumatológiai betegek SARS-CoV-2-szűrővizsgálatával szerzett tapasztalataink. *Magy Reumatol* 2021;62:8-14.
25. Avouac J, Drumez E, Hachulla E, Seror R, Georgin-Lavialle S, El Mahou S, et al. COVID-19 outcomes in patients with inflammatory rheumatic and musculoskeletal diseases treated with rituximab: a cohort study. *Lancet Rheum* 2021; 25 March epub:S2665-9913(21)00059-X.
26. Zhang L, Liu Y. Potential interventions for novel coronavirus in China: A systematic review. *J Med Virol* 2020;92: 479-90. <https://doi.org/10.1002/jmv.25707>
27. Alunno A, Najm A, Mariette X, De Marco G, Emmel J, Mason L, et al. Immunomodulatory therapies for SARS-CoV-2 infection: a systematic literature review to inform EULAR points to consider. *Ann Rheum Dis* 2021;epub 15 Febr: 219725. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-219725>
28. Gottlieb RL, Nirula A, Chen P, Boscia J, Heller B, Morris J, et al. Effect of bamlanivimab as monotherapy or in combination with etesevimab on viral load in patients with mild to moderate COVID-19. A randomized clinical trial. *JAMA* 2021;325:632-44. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.0202>
29. Davido B, Seang S, Tubiana R, de Truchis P. Post-COVID-19 chronic symptoms: a postinfectious entity? *Clin Microbiol Infect* 2020;26:1448-9. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.07.028>
30. Greenhalgh T, Knight M, A'Court Ch, Buxton M, Husain L. Management of post-acute covid-19 in primary care. *BMJ* 2020;370:m3026. <https://doi.org/10.1136/bmj.m3026>
31. Bogos K, Temesi G, Kerpel-Fronius A, Madurka I, Szilasi M, Varga J, et al. A COVID-19 vírusfertőzésen átesett - és visszamaradó károsodásokat szenvedő - Poszt-Covid szindrómás betegek gondozási protokollja. *Emberi Erőforrások Minisztériuma Miniszteri Kabinet* 2021.03.18.
32. Al-Aly Z, Xie Y, Bowe B. High-dimensional characterization of post-acute sequelae of COVID-19. *Nature* 2021; online 22 April:s41586-021-03553-9.
33. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Mariette X. Systemic and organ-specific immune-related manifestations of COVID-19. *Nature Rev Rheumatol* 2021;epub 26 April:s41584-021-00608-z. <https://doi.org/10.1038/s41584-021-00608-z>
34. Terracina KA, Filemon K Tan FK. Flare of rheumatoid arthritis after COVID-19 vaccination. *Lancet Rheumatol* 2021; online March 30:S2665-9913(21)00108-9.
35. Velikova T, Georgiev T. SARS-CoV-2 vaccines and autoimmune diseases amidst the COVID-19 crisis. *Rheumat Internatl* 2021;41:509-18. <https://doi.org/10.1007/s00296-021-04792-9>
36. Boyarsky BJ, Ruddy JA, Connolly CM, Ou MT, Werbel WA, Garonzik-Wang JM, et al. Antibody response to a single dose of SARS-CoV-2 mRNA vaccine in patients with rheumatic and musculoskeletal diseases. *Ann Rheum Dis* 2021;epub March 23:220289. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2021-220289>
37. Simon D, Tascilar K, Fagni F, Krönke G, Kleyer A, Meder Ch, et al. SARS-CoV-2 vaccination responses in untreated, conventionally treated and anticytokine-treated patients with immune-mediated inflammatory diseases. *Ann Rheum Dis* 2021;Epub ahead of print 6 May:220461. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2021-220461>
38. Benucci M, Infantino M, Marotto D, Ardizzone S, Manfredi M, Sarzi-Puttini P. Vaccination against SARS-CoV-2 in patients with rheumatic diseases: doubts and perspectives. *Clin Exp Rheumatol* 2021;39:196-202.

## A Covid-19-infekció tüdőgyógyászati vonatkozásai

BÖCSKEI RENÁTA MARIETTA

### PULMONARY ASPECTS OF COVID-19 INFECTION

A Covid-19 az elmúlt 100 év legsúlyosabb világvárványát okozza egyre növekvő morbiditási és mortalitási mutatókkal világszerte. A vírus aeroszollal történő terjedése miatt a betegek jelentős részénél, körülbelül 20%-ánál jelentkezik tüdőgyulladás, és az összes eset megközelítőleg 5-8%-ában súlyos pneumonia és akut légzési distressz szindróma (ARDS) alakul ki. A krónikus obstruktív tüdőbetegség esetében nagyon fontos a kontrollált állapot megőrzése, a fenntartó terápiák további alkalmazása Covid-19-infekció esetén is. Kiemelten fontos a megfelelő légzőtorna, a rehabilitáció. A tüdőgyógyászati ambulanciák új feladatokat is kapnak a poszt-Covid-ellátás, -gondozás terén, amely során a kórházból elbocsátott betegek komplex funkcionális nyomon követése és strukturális képalkotó vizsgálatokkal való utánkövetése javasolt.

COVID-19 caused already the most serious pandemic of the past 100 years with increasing morbidity and mortality rates worldwide. Due to the aerosol-born virus, pneumonia develops in a significant part (ca. 20%) of patients with serious forms of acute respiratory distress syndrome (ARDS) ca. in 5-8% of all cases. For patients with chronic obstructive pulmonary disease, it is very important to save their well-controlled condition and to continue the maintenance therapy in co-morbid COVID-19 infection. The role of pulmonary exercises and rehabilitation is crucial. Thus, pulmonology outpatient clinics gained additional follow-up activities such as the long-term post-COVID care with complex functional assessments and regular structural imaging of discharged patients.

**Covid-19, tüdőbetegségek, asthma, COPD, poszt-Covid-szindróma**

**COVID-19, lung diseases, asthma, COPD, post-COVID syndrome**

dr. BÖCSKEI Renáta Marietta (levelezési cím/correspondence): Szent Borbála Kórház, Pulmonológiai Osztály/Saint Borbala Hospital Department of Pulmonology; H-2800 Tatabánya, Dózsa György út 77. E-mail: rbocskei@gmail.com

Érkezett: 2021. március 31. Elfogadva: 2021. május 14.

<https://doi.org/10.33616/lam.31.025>

**A** Covid-19 kórokozója, a SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) burokkal rendelkező, pozitív egyszálú RNS-t tartalmazó vírus. Magyarországon 2020. március 4-én igazolták az első általa okozott fertőzést. A koronavírus-betegség 2019-ben (Coronavirus Disease 2019; Covid-19) a kínai Hubei tartományában, Wuhan városában jelent meg ismeretlen eredetű tüdőgyulladás képében, majd az elmúlt 100 év legsúlyosabb pandémiáját okozta egyre növekvő morbiditási és mortalitási mutatókkal világszerte (1). 2021. március 28-ig az egész világon több mint 127,3 millió Covid-19-esetet regisztráltak, és több

mint 2,7 millió haláleset történt, ami egyértelműen a pandémia következménye (2). A koronavírus gyors terjedésében a köhögéskor, tüsszenéskor keletkező, majd a tárgyakon leülepedő kis cseppek közvetítő szerepén túl, nagy jelentősége van a nagyon kicsi, 5 mikronnál kisebb átmérőjű, a levegőben hosszan lebegő, aeroszolt képző folyadékrészecskének is. Ezek az aeroszolrészecskék köhögés nélkül, akár kilégzés, beszéd, éneklés során is keletkezhetnek, és több méterrel messzebbre képesek eljutni, mint a nagyobb cseppecskék. Az eddig megjelent tudományos közlemények szerint a vírus aeroszollal történő terjedése jelentős tényező, mivel ezekben



az 5 mikronnál kisebb átmérőjű részecskékben a vírusok még órákig fertőzőképesek maradhatnak. Egy nap alatt több mint 10 000 liter levegő áramlik át a tüdőnkön, így a nem megfelelő módon használt védőfelszerelés, esetleg orr-száj maszk használatának hiányában igen nagy az expozíció lehetősége. Fontos ezek mellett a megfelelő kézfertőtlenítés is.

## Patomechanizmus

A vírus elsősorban a tüdő léghólyagocskáit borító, II. típusú hámsejteken lévő, angiotenzin-konvertáenzim-2- (ACE-2-) receptorhoz kötődve hatol be a sejtekbe (3). ACE-2-receptor található a tüdő, a szívizom, a gastrointestinalis rendszer, a vese hámsejtjein, valamint bizonyos fehérvérsejtek felszínén és az ereket bélelő endothelsejteken is (4). A vírus a sejtekbe jutva replikálódik, és mint egy „trójai faló”, támadást indít a szervezet ellen. Az ACE-2 enzim feladata sokrétű a szervezetben, a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer (RAAS) egyik fehérjéjeként kulcsszerepet játszik a vérnyomás, az elektrolit-háztartás és az intravasculáris volumen szabályozásában. Covid-19-infekció során az ACE-2 csökkent elérhetősége miatt a RAAS aktiválódik, és ennek következtében növekszik a pulmonalis permeabilitás.

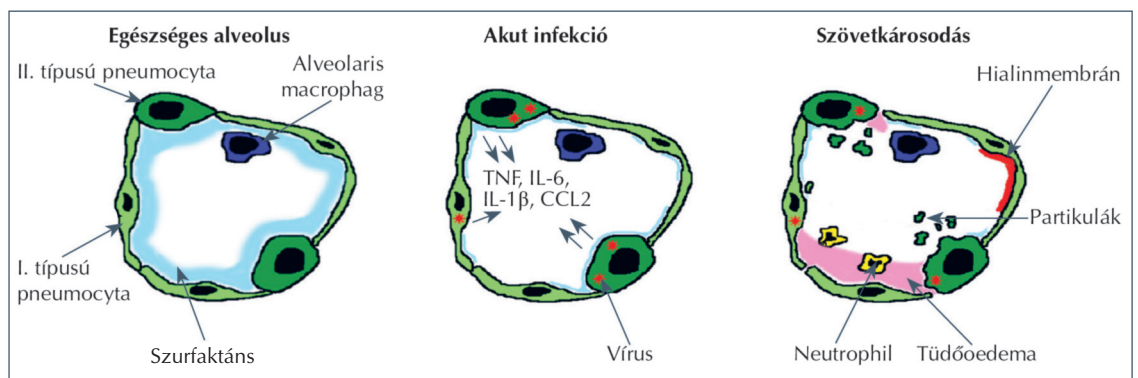
A SARS-CoV-2 alveolaris infekció mechanizmusát az 1. ábra mutatja (5). Gralinski és munkatársai 2015-ben írták le az alveolusokat érintő patológiai mechanizmust. Az alveolusok falát I. és II. típusú pneumocyták alkotják, és egészséges állapotban macrophagok és pulmonalis felületaktív (surfactans) anyag borítja a belső felületet. A SARS-CoV-2-fertőzés akut fázisában az I. és II. típusú pneumocyták fertőződnek, és gyulladásos citokineket szekretálnak. Az akut

légúti distressz szindróma patomechanizmusát a citokinvihar alakítja, amelynek során számos proinflammatorikus citokin és kemokin szabadul fel, elsősorban IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  (6). Ebben a fázisban csökken a felületaktív anyag szintje. A vírusfertőzés késői szakaszában, a kialakuló esetleges szövetszövetkárosodás során a vírustiter csökken, a légúti törmelék, a tüdőoedema és a hialin membránképződés azonban jelentősen akadályozza a légzést, egyes esetekben többszervi elégtelenség alakulhat ki (5).

A Gralinski és munkatársai 2015-ben írt közleménye alapján készült 1. ábra az alveolusokat érintő patológiai mechanizmust szemlélteti (5).

## Tünetek

A Covid-19 klinikai manifesztációját tekintve különböző súlyosságú megbetegedést válthat ki, a tünetmentes megjelenéstől a súlyos, életveszélyes állapotokon keresztül egészen a halálos kimenetelig (7). A betegek 75-80%-ában enyhék a tünetek, 20%-ban jelentkezik tüdőgyulladás, és az összes eset körülbelül 5-8%-ában súlyos pneumonia és ARDS alakul ki. Jellemző tünetei a láz (88%), a száraz köhögés (68%), a fáradékonyság (38%), a produktív köhögés (33%), a nehézlégzés (25%), az izom- vagy ízületi fájdalom (15%) és a hidegrázás (11%). Nem specifikus tünetek: torokfájás, orrdugulás, fejfájás, hasmenés, hányinger vagy hányás, szagérzékelés vagy ízérzékelés elvesztése, kötőhártyagyulladás. Az alfa-vírusmutánsnál gyakrabban figyelhetjük meg a nagyon erős fejfájást, hányingert, hasi fájdalmat, nagyfokú gyengeséget, és tüdőmanifesztációban a gyorsabb progressziót (8). Ezen mutáns fertőzőképessége is többszöröse az eredetinek. A laboratóriumi eltérések közül nagy arányban figyelhető meg a lymphopenia, leuko-



1. ábra. Az egészséges és SARS-CoV-2-fertőzött alveolus patomechanizmusának modellje a tüdőben, Gralinski és munkatársai 2015-ben írt közleményének ábrája alapján

cytosis, leukopenia, és emelkedett májenzimértékek. Citokinvihar-szindróma (cytokine release syndrome, CRS) esetén jelentősen emelkedett az IL-6-, ferritin-, D-dimer-, troponin-, PCT-szint, ami a betegség rosszabb prognózisát és súlyosabb végkimenetelét jelzi (9). A citokinvihar következtében kialakuló klinikai szindrómára a fentiek mellett láz, máj- és lépmegegyesítés is jellemző.

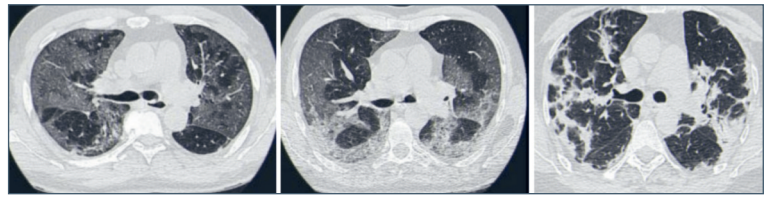
## Stádiumok

A Covid-19 időbeli lefolyását három stádiumra oszthatjuk (10). Az első, korai fázisban a meglehetősen változatos tüneti kép és szervi megjelenés háttérében a vírus cytopathiás hatása dominál, a második fázisban megjelenik az interferonvezérelt antivirális immunválasz, hátrányos, járulékos szövethárosító hatás kíséretében. A harmadik fázisban a macrophag-monocytá rendszer interferon-túlprodukciója okozza a „citokinviharnak” is nevezett hyperinflammációs szindrómát (HIS), amely szoros klinikai hasonlóságot mutat a macrophagaktivációs szindrómával (MAS). A kialakuló súlyos diffúz tüdőkárosodás, valamint a microthrombusok képződéséhez vezető véralvadási zavar általában fatális következményekkel járhat. Az első két fázisban a megfelelő antivirális készítmények mellett az optimális tüneti terápia, míg a harmadik fázisban a „citokinvihar” kezelése kap nagyobb hangsúlyt a többnyire kialakuló többszervi elégtelenség szupportív terápiaja mellett (11).

## Tüdőmanifesztációk

Kiterjedt víruspneumonia, és cardiovascularis érintettség révén gyakrabban jelentkezik szövődeményként tüdőembolia, melyet emelkedett D-dimer mellett elvégzett angio-CT-vel diagnosztizálhatunk.

A betegség tüdőmanifesztációjának kimutatásában a korai szakaszban is érzékeny módszer a mellkas-CT-vizsgálat (12). Típusos megjelenési formája jellemzően a perifériásan, kétoldali subpleuralisan keletkező tejüveghomályok (*ground glass opacity*, GGO), majd az úgynevezett utca-kőrajzat (*crazy paving*), mely a későbbiekben multiplex konszolidációkká alakulhat, és akár organizáló jellegű beszűrődések is megjelenhetnek. A progresszióval nő a konszolidált területek aránya, majd fibroticus rajzolatfokozódás jelenhet meg. Ritkábban kerek infiltrátumok láthatók, többségükben kétoldali lokalizációval. Az



**2. ábra.** Az osztályunkon kezelt SARS-CoV-2-infekció talaján kialakult víruspneumonia mellkas-CT-felvételei. Az első felvételen még friss infekciót jelző kétoldali tejüveghomály, a második képen már kezdődő konszolidáció és tejüveghomály, a harmadik képen pedig konszolidálódó kétoldali pneumonia képe látható

osztályunkon kezelt SARS-CoV-2 okozta kétoldali víruspneumoniával kezelt betegek mellkas-CT-felvételei a 2. ábrán láthatók. A betegek utánkövetésében fontos szerepet játszik az ágy melletti, helyszíni mellkasröntgen-felvétel, amelynek segítségével jól követhető a tüdőgyulladás dinamikája.

## Endothelkárosodás, fokozott thromboticus aktivitás, pulmonalis intravasculáris koaguláció

Egyre több adat szól amellett, hogy a vasculáris endothel a SARS-CoV-2 legfőbb célpontja. Miután a pulmonalis vasculatúra is bőven ellátott endothellel, ennek diszfunkciója számos pulmonalis manifesztációra (főleg a thromboticus eseményekre) adhat magyarázatot Covid-19-fertőzésben. A VAS konzorcium által kiadott konszenzus dokumentum alapján kiemelt jelentősége van a pulmonalis intravasculáris koaguláció mechanizmusának (13).

A trombocytáaktiváció és kontaktrendszer által indított trombinképződés vesz részt az immuno-thrombosis patogenezisében mind a *septicaemia*, mind a bakteriális DIC (disszeminált intravasculáris coagulopathia) vagy az ARDS (akut respiratorikus distressz szindróma) esetében. Hypercoagulopathia Covid-19-ben szenvedő betegeknél szintén a kontaktrendszer aktiválódásán alapul. A felszabaduló polifoszfátok (polyP) és a csökkent glikozaminoglikánok (GAG) szintjei együttesen játszanak szerepet a XII-es faktor aktiválásában. A folyamat során bradikinin szabadul fel, egy vazóaktív peptid, amely a kontakt kinin-kallikrein rendszerben termelődik. A folyamat az endothelsejt felszínén lévő XII-es faktor aktiválódásával kezdődik, melynek hatására a plazmakallikrein (PK) a „nagy molekulatömegű kininogénből”

## A Covid-19 alapvetően érrendszeri betegség.

(HMWK) bradikinin szabadít fel. Ez az endothel felszínén lévő bradikinin 2 receptorhoz kapcsolódva okoz vasodilatációt és fokozott érfallermeabilitást. Kininkaszkádn túlműködése is megfigyelhető Covid-19-infekció során. A fentiek alapján kiemelhető, hogy a Covid-19 alapvetően érrendszeri betegség, amely az endothelsejt-aktiváción keresztül mind a vascularis permeabilitás fokozódásához, mind az akut endothelgyulladás kialakulásához és végül a szervezet több pontján, így a tüdőben is kialakuló micro- és macrovascularis thromboemboliához vezet (13).

## Prognózist befolyásoló faktorok

Az életkoron, elhízáson és nemen, valamint az ismert alapbetegségek közül a diabetes mellituson, hypertónián, valamint a krónikus tüdőbetegségeken és az anamnézisben szereplő thromboticus eseményeken kívül nincsenek egyértelmű faktorok, amelyek biztosan előre jeleznék, hogy a tünetek súlyosbodása miatt kinek lesz szüksége kórházi ellátásra, sőt intenzív terápiára (14).

Az A-vércsoportú egyének tüdejében nagyobb az ACE-2-receptorszám, így könnyebben fertőződhetnek meg, ezért is gyakoribb a tüdőerintettségük.

Covid-19-infekció kapcsán interstitialis oedema jelenhet meg, amely jelentős zavart okoz a gázcsereben, és gyakorlatilag az alveolokapilláris membránt blokkolja. Interstitialis fibrosis is kialakulhat, amely szintén restriktív légzészavart okoz (9). Ezáltal, valamint a légzőizom kifáradása következtében a beteg légzésmechanikailag kedvezőtlen helyzetbe kerül, mert a folyamat a mellkasi kinematikát is érinti (14).

A hospitalizációt igénylő betegek leggyakoribb társbetegségei között szerepelnek a krónikus tüdőbetegségek, a cukorbetegség, valamint a krónikus szív- és érrendszeri betegségek. A fentiek alapján fontos két gyakori tüdőbetegségről, az asthmáról és a COPD-ről is említést tenni.

## Asthma és Covid-19

Az asthma több mint 330 millió embert érintő, világszerte előforduló krónikus, reverzibilis légúti obstrukcióval járó megbetegedés (15). Ismert tény, hogy asthmás betegeknél krónikus légúti gyulladás áll fenn, amely nemcsak a nagylégutak-

ban, hanem a kislégutakban is (SAD) zajlik, következményes légúti károsodással. Ezért másokhoz képest az asthmás betegek gyakrabban és súlyosabb tünetekkel vészlik át a vírusfertőzéseket, például az influenzát (16). A vírus aktiválta interferonok, gyulladásos citokinek (IL-6, IL-8, IL-12) és kemokinek nagy mennyiségben szabadulnak fel a légutakban, ami asthmás rohamhoz, exacerbációhoz vezethet (17). Klinikai gyakorlatban, eddigi nemzetközi és saját tapasztalataink alapján, az asthmás betegek SARS-CoV-2-morbiditása nem nagyobb az átlagpopulációnál (18). Mi állhat ennek a hátterében? Asthmás betegek főként állapotromlásuk csökkentése, kontrollált állapotuk megőrzése céljából, a tüdőgyógyász javaslatára a GINA (*Global Initiative for Asthma*) alapján, széles körben használnak inhalációs kortikoszteroidot (19). 2021-ben Varga és munkatársai *Medicina Thoracalisban* megjelent közleménye alapján, az inhalációs kortikoszteroidok (ICS) in vitro vizsgálatokban több támadásponton is befolyásolhatják a Covid-19 szervezetben történő manifesztációját: gátolják a SARS-CoV-2 replikációját a légúti hámsejtekben (20); emellett csökkentik az angiotenzinkonvertáz-enzim-2 (ACE-2) és a transzmembrán-proteáz-szerin-2 (TMPRSS2) gének aktivitását, amelyekről az átíródó fehérjék szükségessé teszik a vírus sejtbe történő behatolásához (21). Azonban az asthmás betegek nem kirívó Covid-19 miatti felvétele a kórházakban talán azzal is összefügghet, hogy a betegek jobban betartják a védekezési szabályokat, valamint a vírusfertőzéstől való félelem jobb compliance-t eredményez az inhalációs gyógyszerhasználat terén. Nagyon fontos kiemelni mindezen tapasztalatok alapján, hogy SARS-CoV-2-infekcióban szenvedő asthmás betegek esetén szükséges a fenntartó terápia, azaz az inhalációs bronchodilatatio és a gyulladáscsökkentés folytatása, és az ajánlások nem javasolnak módosítást a meglévő, beállított terápián, ugyanakkor fontos kiemelni, hogy az ajánlások a koronavírus-fertőzés kezelésére és megelőzésére egyelőre nem javasolják az ICS-tartalmú készítményeket.

## COPD és Covid-19

A COPD (*Chronic Obstructive Pulmonary Disease*) szintén világviszonylatban kiemelkedő, a populáció mortalitását okozó betegségek közül a 3-ik a gyakorisági sorban. A légutak progresszív, krónikus gyulladással jár, és a parenchymapusztulás a kislégúti obstrukcióval együttesen vezet a betegek nehézlégzéséhez. Az asthmával ellentétben, a szűkület döntően nem visszafordítható.

A COPD-s betegek is használják a kombinált bronchodilatator belélegző gyógyszereiket előrehaladott állapotokban, valamint bizonyos fenotípusok esetén a betegek gyakran használnak ICS-t, döntően az exacerbációk csökkentése, megelőzése céljából a GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) ajánlás alapján (22).

Az új vagy súlyosbodó légúti tüneteket, látat mutató COPD-s betegeket, azaz a COPD exacerbáció tüneteit reprezentáló egyéneket javasolt SARS-CoV-2 irányában tesztelni, hiszen légzési tartalékuk sokkal kisebb az átlagpopulációhoz képest. A GOLD 2021-es irányelv külön fejezetet szentel a COPD-s betegek Covid-19-infekciójának felismerésére, kezelésére és utánkövésére (22).

Mind a nemzetközi, mind a nemzeti protokollok határozottan kijelentik, hogy asthma és COPD esetén nem szabad abbahagyni a már beállított inhalációs kortikoszteroid- (ICS-) terápiát, vagy csökkenteni a szerek adagját, mivel a fenntartó kezelés elhagyása súlyosbíthatja a vírusok által indukált exacerbációt. Asthmaexacerbációk kezelése során a megemelt szteroidadag csökkenti a progressziót, és koronavírus-fertőzés esetén az immunfolyamatok modulálása révén az akut respirációs distressz szindróma kialakulásának a rizikóját. Koronavírus-fertőzésben szisztémás szteroidkezelés javasolt a súlyos és kritikus kórlefolys esetén. Az inhalációs kortikoszteroidok szerepe a Covid-19 befolyásolását tekintve még nem teljesen tisztázott.

## Fizioterápia, rehabilitáció

A farmakoterápia és a tüdőgyógyászati fizioterápia, rehabilitáció kiegészítik egymást. Már az akut infekció szakaszában is javasolt a légzőizmokat edző, izomerőt megtartó tréning, a légzőtorna, amelyben nagy szerep hárul a gyógytornászokra akár kórházi kezelés alatt, akár ambulánsan. Covid-infekció esetén, ha a beteg nem szorul kórházi ellátásra, webes felületről is megtanulható a Covid-19 alatti légzőtorna, amelyet a Semmelweis Egyetem gyógytornászai vezetnek. Betegeinknek napi három légzőtornát javasolunk (23). Nagyon fontos, hogy a betegek hasra és oldalra is forduljanak, és nyugodtan használják az oxigént, amennyiben az orvos javasolja. A fizikai aktivitás megőrzése nagyon fontos. A betegek kórházból való hazaengedése előtt javasolt a vérgáz vizsgálata, az oxigénigény felmérése, hiszen a fizikai aktivitás visszanyeréséhez, a légzőtorna végzéséhez egyes esetekben az otthoni oxigénhasználat biztosítása is szükséges.

## Poszt-Covid-szindróma

Sok Covid-19-infekción átesett betegnél elhúzódó, akár több szervet érintő tünetegyüttes maradhat vissza, amelyet poszt-Covid, illetve long-Covid-szindrómának nevezünk. A Covid-19-infekció során érintett lehet a tüdőszövet, mellkasi CT-n GGO-rajzolat, interstitialis beszűrődés és ezt követően a tüdőfibrosisra jellemző kép. Továbbá cardialis érintettség myocarditis formájában, idegrendszeri tünetek (sok esetben embolia kialakulása miatt), pszichiátriai kórképek (például anxieta) és természetesen neuromuscularis kórképek (respirátorkezelés során hosszú inaktivitás következtében, beleértve a légzési és perifériás izmokat) is manifesztálódhatnak (14, 16, 24). Mindezek alapján egyénre szabott rehabilitációs és gondozási fázisra van szükség, amely a légző- és perifériás izmokra, anyagcserére, légzésmechanikára fókuszál.

## Poszt-Covid-ambulanciák

A Poszt-Covid-ambulanciák kialakítása folyamatban van a tüdőgyógyászati ambuláns ellátás keretében. Lényeges a betegek fizikai állapotának és emocionális státuszának felmérése. Kórházból elbocsátottak esetén komplex funkcionális nyomon követés, a légzésfunkciók és diffúziós kapacitás mérése, követése javasolt a 6 perces járásteszt (6MWT) kontrolljával, O<sub>2</sub>-szaturáció-méréssel kiegészítve, szükség esetén vérgázvizsgálattal. Emellett érdemes a radiológiai képet, és a laborparamétereket is nyomon követni. A tüdőben észlelt radiológiai elváltozások alakulásának pontosabb megítéléséhez a mellkas-CT ad segítséget. Fenti kontrollvizsgálatok eredményeinek együttes értékelésével mérlegelhető a további követés, esetleges új terápia bevezetése, amelyek indikálásában nélkülözhetetlen a megyei tüdőgyógyászati ambulanciák interdiszciplinális együttműködése. Végezetül fontos megjegyezni, hogy a krónikus obstruktív tüdőbetegeket (asthma, COPD), és a tüdődaganatos betegeket is megfelelő elővigyázatosság mellett szükséges és javasolt beoltani a gondozó tüdőgyógyász és onkológus kollégákkal történt egyeztetés mellett, amint ezt a magyar és nemzetközi ajánlások is javasolják.

A Covid-19-vírus által okozott pandémia sok meglepetéssel szolgált és szolgál még ma is, ami újabb feladatok, valamint kihívások elé állít bennünket.

**Covid-19-infekció kapcsán interstitialis oedema jelenhet meg, ami a gázcserében jelentős zavart okoz.**

## Irodalom

1. WHO. COVID-19 Public Health Emergency of International Concern (PHEIC) Global research and innovation forum. [https://www.who.int/publications/m/item/covid-19-public-healthemergency-of-international-concern-\(pheic\)-global-research-and-innovation-forum](https://www.who.int/publications/m/item/covid-19-public-healthemergency-of-international-concern-(pheic)-global-research-and-innovation-forum) 2021. Accessed 28.03.2021.
2. WHO. Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. <https://covid19.who.int>. 2021. Accessed 28.03.
3. Bourgonje AR, Abdulle AE, Timens W, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), SARS-CoV-2 and the pathophysiology of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J Pathol* 2020;251(3):228-48. <https://doi.org/10.1002/path.5471>
4. Teuwen LA, Geldhof V, Pasut A, Carmeliet P. COVID-19: the vasculature unleashed. *Nat Rev Immunol* 2020;20(7):389-91. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0343-0> <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0356-8>
5. Gralinski LE, Baric RS. Molecular pathology of emerging coronavirus infections. *J Pathol* 2015;235(2):185-95. <https://doi.org/10.1002/path.4454>
6. Tay MZ, Poh CM, Renia L, MacAry PA, Ng LFP. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol* 2020;20(6):363-74. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0311-8>
7. COVID-19: Why is it mild for some, deadly for others? Weill Cornell Medicine. <https://weillcornell.org/news/covid-19-why-is-it-mild-for-some-deadly-for-others>. Accessed 03.03.2021.
8. Adhikari SP, Meng S, Wu YJ, et al. Epidemiology, causes, clinical manifestation and diagnosis, prevention and control of coronavirus disease (COVID-19) during the early outbreak period: a scoping review. *Infect Dis Poverty* 2020;9(1):29. <https://doi.org/10.1186/s40249-020-00646-x>
9. McGonagle D, Sharif K, O'Regan A, Bridgewood C. The Role of Cytokines including Interleukin-6 in COVID-19 induced pneumonia and macrophage activation syndrome-like disease. *Autoimmun Rev* 2020;19(6):102537. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102537>
10. Ingraham NE, Lotfi-Emran S, Thielen BK, et al. Immunomodulation in COVID-19. *Lancet Respir Med* 2020;8(6):544-6. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30226-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30226-5)
11. Rempert Á, Gerlei Z, Cseprekál O, et al. Az új koronavírus (SARS-CoV-2) okozta fertőzésben szenvedő vese- és máj-átültetett betegek ellátásának speciális szempontjai. *Orv Hetil* 2020;161(32):1310-2.
12. Zhao W, Zhong Z, Xie X, Yu Q, Liu J. Relation between chest CT findings and clinical conditions of coronavirus disease (COVID-19) pneumonia: A multicenter study. *AJR Am J Roentgenol* 2020;214(5):1072-7. <https://doi.org/10.2214/AJR.20.22976>
13. Gerotziapas GT, Catalano M, Colgan MP, et al. Guidance for the management of patients with vascular disease or cardiovascular risk factors and COVID-19: Position paper from VAS-European independent foundation in angiology/vascular medicine. *Thromb Haemost* 2020;120(12):1597-628. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1715798>
14. Varga J, Madurka I, Boros E, Czibok Cs, Kovats Zs, Muller V, et al. COVID-19 betegek komplex rehabilitációja MEDICALONLINE 2020 Paper: 2020. június 23. <https://tudogyogysz.hu/Media/Download/29632>. 2020.
15. Boulet LP, Reddel HK, Bateman E, Pedersen S, FitzGerald JM, O'Byrne PM. The Global Initiative for Asthma (GINA): 25 years later. *Eur Respir J* 2019;54(2). <https://doi.org/10.1183/13993003.00598-2019>
16. Varga J, BRM, Putz Zs. Az ICS szerepe koronavírus fertőzött obstruktív betegek terápiájában. *Medicina Thoracalis* 2020.
17. Mikhail I, Grayson MH. Asthma and viral infections: An intricate relationship. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2019;123(4):352-8. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2019.06.020>
18. Beurnier A, Jutant EM, Jevnikar M, et al. Characteristics and outcomes of asthmatic patients with COVID-19 pneumonia who require hospitalisation. *Eur Respir J* 2020;56(5). <https://doi.org/10.1183/13993003.01875-2020>
19. Kornmann O, Mucsi J, Kolosa N, et al. Efficacy and safety of inhaled once-daily low-dose indacaterol acetate/mometasone furoate in patients with inadequately controlled asthma: Phase III randomised QUARTZ study findings. *Respir Med* 2020;161:105809. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2019.105809>
20. Matsuyama S, Kawase M, Nao N, et al. the inhaled steroid ciclesonide blocks SARS-CoV-2 RNA replication by targeting the viral replication-transcription complex in cultured cells. *J Virol* 2020;95(1). <https://doi.org/10.1128/JVI.01648-20>
21. Peters MC, Fahy JV. Erratum: COVID-19-related genes in sputum cells in asthma: Relationship to demographic features and corticosteroids. *Am J Respir Crit Care Med* 2020;202(12):1744-6. <https://doi.org/10.1164/rccm.v202erratum7>
22. Halpin DMG, Criner GJ, Papi A, et al. Global initiative for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease. The 2020 GOLD science committee report on COVID-19 and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2021;203(1):24-36. <https://doi.org/10.1164/rccm.202009-3533SO>
23. Semmelweis Egyetem: Légzőizomtorna a tüdőgyulladás legyőzéséért (COVID-19 prevenció) <https://www.youtube.com/watch?v=d55z6dbNGMU>. Access 2021.02.
24. Uzunova G, Pallanti S, Hollander E. Presentation and management of anxiety in individuals with acute symptomatic or asymptomatic COVID-19 infection, and in the post-COVID-19 recovery phase. *Int J Psychiatry Clin Pract* 2021;1-17. <https://doi.org/10.1080/13651501.2021.1887264>

## A Covid-19-fertőzés terhességi manifesztációi

TÖRÖK MARIANNA, VEZÉR MÁRTON, ZUBEK LÁSZLÓ, KESZTHELYI MÁRTON, VÁRBÍRÓ SZABOLCS

### MANIFESTATIONS OF COVID-19 IN PREGNANCY

Magyarországon 2020 márciusa óta tudunk igazolt Covid-19-fertőzöttekről. A SARS-CoV-2 okozta betegségről kezdetben úgy tudtuk, hogy nem jelent különösebb veszélyt a várandósokra, de valószínűleg az egyre növekvő esetszámok és az új mutációk létrejötte miatt ma már ezt nem állíthatjuk. A legújabb eredmények szerint várandósság esetén nő a kórházi kezelés, az invazív lélegeztetés, a halál kockázata, fokozódik a koraszülés és császármetszés esélye. Úgy tűnik, hogy vertikális fertőzés csak az esetek kis százalékában jelentkezik. Magyarországon tudásunk szerint eddig hét várandós nő vesztette életét a Covid-19 miatt. További szigorú vizsgálatokra van szükség a terhességi szövődmények pontosabb ismeretéhez.

There are confirmed COVID-19 infections in Hungary since March 2020. This disease caused by SARS-CoV-2 was initially known not to impose special risk on pregnant women, but probably due to the increasing number of cases and the latest mutations, this is no longer true nowadays. Recent outcomes suggest that pregnancy increases the risk of hospital admission, invasive ventilation and death with higher odds of preterm birth and caesarean section. Seemingly, vertical infection occurs only in a small percentage of all cases. To our best knowledge, 7 expectant mothers lost their life in Hungary thus far due to COVID-19. However, further rigorous studies are needed for a more accurate understanding of pregnancy complications.

#### Covid-19, SARS-CoV-2, terhesség

#### COVID-19, SARS-CoV-2, pregnancy

dr. TÖRÖK Marianna (levelező szerző/correspondent), dr. VEZÉR Márton, dr. KESZTHELYI Márton, dr. VÁRBÍRÓ Szabolcs: Semmelweis Egyetem, Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika/Semmelweis University, Department of Obstetrics and Gynecology; H-1082 Budapest, Üllői út 78/a.  
E-mail: torok.marianna@med.semmelweis-univ.hu  
dr. ZUBEK László: Semmelweis Egyetem, Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Klinika/Semmelweis University, Department of Anaesthesiology and Intensive therapy; Budapest.

Érkezett: 2021. március 15. Elfogadva: 2021. május 3.

<https://doi.org/10.33616/lam.31.026>

Várandósság során megváltozik az immunrendszer egyensúlya, eltolódik a gyulladásos válaszok felé, hogy az anyai szervezet a szemiallogén magzatot tolerálhassa. Ennek következtében fokozott a vírusos vagy bakteriális fertőzések kockázata (1).

Nemcsak az immunrendszer megváltozott egyensúlyi állapota, hanem a várandósság során kialakuló anatómiai és élettani változások miatt is fokozódik a légúti megbetegedések kockázata. A méh növekedése miatt magas rekeszállás jön létre, így a costo-diaphragmalis légzést costalis vagy pihegő légzés váltja fel. Növekszik a légzési volumen, hiperventiláció alakul ki, ami a fokozott progeszteronszint légzőközpontokra kifejtett hatásával magyarázható (2). Ezek az anatómiai és

élettani változások növelhetik a hajlamot a légúti fertőzésekre, és gyorsan légzési elégtelenséghez vezethetnek.

Ezek fényében nem meglepő, hogy a SARS-CoV-2 okozta megbetegedés lényegesen súlyosabb lehet várandós nőkben, mint az átlagpopulációban (3). Közleményünkben összefoglaljuk a legújabb ismereteket a várandósság alatt kialakult Covid-19-fertőzésről.

### A Covid-19-fertőzés tünetei várandósság esetén

Leggyakoribb tünetek a láz (40%), a köhögés (41%), és ezeket emelkedett fehérvérsejtszám

A harmadik Covid-hullám-ban a koronavírussal megfertőződött várandósok nagyobb százalékban kerültek kórházba, vagy volt szükség intenzív osztályos ellátásra, mint az első kettőben.

(26%), lymphopenia (33%), emelkedett C-reaktív proteinszint (49%) kíséri (4). További tünetek a fejfájás, anosmia, mellkasi fájdalom, fáradtság, torokfájás, hányinger, hányás, izomfájdalom és nehézlégzés (5). Reproductív korú, Covid-19-fertőzött nőkkel összehasonlítva, a várandósok kisebb százalékában jelentkeznek a tünetek, ugyanakkor a Covid-19 szempontjából nagy kockázatnak számít a nagyobb testtömegindex vagy cukorbetegség gyakrabban fordul elő a várandósok között (4).

Radiológiai igen jellemző a Covid-19 tüdőgyulladásos képe, túlnyomórészt perifériás és kétoldali foltos tejüveghomály-konzolidációval vagy a nélkül (3, 6).

## A Covid-19-fertőzés anyai és magzati szövődményei

A bevezetőben említett Covid-19 hatására kialakult élettani változások következtében várandósság idején nő a kórházi kezelés, az invazív lélegeztetés és a halál kockázata (7). Ismereteink folyamatosan bővülnek a terhességi szövődményekkel kapcsolatban, miután ezekről naponta jelennek meg újabb és újabb szisztematikus metaanalízisek és összefoglaló vizsgálatok. Az alábbiakban összefoglalunk néhány nemrégiben megjelent tanulmányt a Covid-19 anyai és magzati szövődményeiről.

*Chi J* és munkatársai egy szisztematikus összefoglaló vizsgálatban 230 Covid-19-fertőzött nőt (154 gyermekágyi szakban, 66 várandós és 10 elvetélt) és 156 újszülöttet vizsgáltak (8). A várandósok 34,62%-ának volt szülészeti szövődménye: anaemia (31,58%), terhességi magas vérnyomás (13,41%), praeclampsia (12,9%) és terhességi cukorbetegség (11,76%). Láz 59,05%-ban fordult elő, a lélegeztetés 5,19%-ban, hét nő volt kritikus állapotban, egy anya pedig meghalt. Császármetszés 80,52%-ban történt. A 156 újszülött 97,06%-ának az 1 perces Apgar-értéke 8 felett volt, 24,74%-ban voltak koraszülöttek és 8,49%-uk magzati distresszt szenvedett el. Egy újszülött igényelt mechanikus lélegeztetést, és kettő halt meg intrauterin asphyxia következtében.

*Kuzan TY* és munkatársai 55, Covid-19-pneumoniában szenvedő várandós nőt vizsgáltak (3). A leggyakoribb szövődmény a koraszülés és a

császármetszés volt, utóbbit az esetek 54,3%-ában kellett végezni, és 58,8%-ban koraszülés történt, 9,1%-ban intenzív terápiát végeztek, és az 55 fős mintából egy várandós halt meg. A klinikai tapasztalatok szerint lényeges, hogy a várandósok melyik trimeszterben fertőződnek meg, ez ugyanis hatással van a Covid-19-fertőzés lefolyásának súlyosságára. Középsúlyos és súlyos esetek gyakrabban fordultak elő a 2. és 3. trimeszterben (de a 2. és 3. trimeszter között nem volt különbség).

*Wei SQ* és munkatársai egy szisztematikus összefoglaló tanulmányban metaanalízissel 438 548 várandós nő adatait vizsgálták (9). Egészséges várandósokkal összevetve, Covid-19 esetén kapcsolatot találtak a praeclampsziával (OR 1,33, 95% CI 1,03–1,73), a koraszüléssel (OR 1,82, 95% CI 1,38–2,39) és az intenzív terápiás ellátással (OR 4,75, 95% CI 2,02–11,25). Különbséget találtak a középsúlyos és súlyos Covid-19-fertőzés okozta terhességi szövődmények között is. Súlyos fertőzés esetén erősebb asszociációt találtak a praeclampsziával (OR 4,16, 95% CI 1,55–11,15), a koraszüléssel (OR 4,29%, 95% CI 2,41–7,63), a gestatiós diabétesz (OR 1,99, 95% CI 1,09–3,64) és az alacsony születési testtömeggel (OR 1,89, 95% CI 1,14–3,12). A magzati szövődmények közül kiemelendő, hogy a Covid-19-fertőzés növeli az alacsony születési súly (OR 2,32, 95% CI 0,26–21,07), a magzati distressz (OR 1,5, 95% CI 0,64–3,53) és a koraszülött intenzív ellátásának kockázatát (OR 3,69, 95% CI 1,39–9,82).

*Allotey J* és munkatársai 192 közleményt vizsgáltak meg szisztematikus összefoglalással és metaanalízissel (4). Hasonlóan a fentebb említett metaanalízisekhez, az intenzív osztályos ellátás (OR 2,13, 95% CI 1,53–2,95), az invazív lélegeztetés (OR 2,59, 95% CI 2,28–2,94) vagy a műtűdő (*extracorporeal membrane oxygenation*, ECMO; OR 2,02, 95% CI 1,22–3,34) alkalmazásának valószínűsége nagyobb volt a várandós, vagy gyermekágyi szakban lévő nők csoportjában a reproduktív korú nőkkel összevetve.

## A Covid-19 okozta megbetegedés különbségei kis és nagy kockázatú terhességek esetén

Különbséget kell tenni a kórlefolyásban annak alapján, hogy a SARS-CoV-2 okozta megbetegedés kis kockázatú vagy nagy kockázatú terhesség során jön-e létre.

*D'Antonio F* és munkatársai a kis és nagy kockázatú terhesek Covid-19-fertőzés-kimenetelét és szövődményeit vizsgálták (10). A nagy kockázatú terhességek csoportjába tartoztak a már

várandósság előtt fennálló krónikus betegségek (magas vérnyomás, cukorbetegség, autoimmun betegségek), illetve a várandósság során jelentkező betegségek (praeclampsia, terhességi magas vérnyomás vagy terhességi cukorbetegség). A tanulmány legfőbb eredményei: a nagy kockázatú terhességi csoportban magasabb volt az átlag-életkor ( $34,16 \pm 6,8$  vs.  $31,39 \pm 5,5$ ,  $p < 0,001$ ), de nem volt különbség az átlag terhességi korban a fertőzés azonosítása idején és a dohányzási státuszban. A nagy kockázatú csoportban nagyobb volt az esélye a 37. hét előtti szülésnek, ugyanakkor nem volt különbség a 34. hét előtti koraszülés tekintetében. A császármetszések aránya nagyobb volt a nagy kockázatú csoportban (30,3% vs. 22,4%,  $p = 0,026$ ). Halál három esetben fordult elő, egy a nagy kockázatú és kettő a kis kockázatú csoportban (11).

Allotey J és munkatársai hasonló eredményekről számoltak be (4). Növekedett a valószínűsége az intenzív osztályos ellátásnak, az invazív lélegeztetésnek és az anyai halálnak a nagyobb anyai életkor (OR 1,83, CI 95% 1,27–2,63), a nagyobb testtömegindex (OR 2,37, CI 95% 1,83–3,07), a terhesség előtti anyai betegségek (OR 1,81, CI 95% 1,49–2,2), a krónikus magas vérnyomás (OR 2,0, CI 95% 1,14–3,48), a terhesség előtt fennálló cukorbetegség (OR 2,12, 95% CI 1,62–2,78) és a preeclampsia (OR 4,21, CI 95% 1,27–14,0) esetén.

Összességében elmondható, hogy Covid-19-megbetegedés esetén a nagy kockázatú csoportban szignifikánsan nagyobb százalékban volt szükség kórházi kezelésre, nagyobb volt az anyai és magzati szövödmények aránya, súlyosabb légúti panaszok jelentkeztek, nagyobb százalékban volt szükség invazív lélegeztetésre és vetelés is nagyobb arányban fordult elő.

## Vertikális transzmisszió

Vertikális transzmisszió az esetek kis százalékában fordul elő, de további tanulmányokra van szükség a pontos prevalencia megállapításához. A legtöbb tanulmány 3,9–7,9%-ról számol be (6, 8, 12).

Cai J és munkatársai 1019 várandós és 1035 újszülött adatait vizsgálták egy szisztematikus összefoglaló elemzésben (13). Véleményük szerint nincs különbség a szülés módja (császármetszés vagy per vias naturales) és a neonatalis Covid-19-infekció, illetve az újszülöttkori halál és anyai halál között.

A vertikális transzmisszió definíciója szerint, a fertőzés anyáról a magzatra vagy újszülöttre, a szülés előtt és után is létrejöhet, magába foglalja a várandósság alatti placentális átvitel lehetősé-

gét, szülés során a szülőcsatornán keresztül, illetve szülés után a szoptatással, az anyatejjel történő átvitelrel is (14).

Placéntában, magzatvízben és köldökzsinórvérmentákban is kimutatható a SARS-CoV-2 (14). Vertikális transzmisszió során, amikor a magzat megfertőződik, nemcsak a SARS-CoV-2, hanem az anyai immunválasz is kimutatható az újszülöttek véréből: SARS-CoV-2 elleni reaktív IgM- és IgG-antitestek jelenlétével (14).

Érdekesség, hogy ugyan anyatejből is sikerült kimutatni a SARS-CoV-2-t (14, 15), a nemrégiben megjelent tanulmányok alapján a vertikális transzmisszió mégsem valószínű szoptatással (16). A WHO (World Health Organization), az RCOG (Royal College of Obstetrics and Gynecologists) és a FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) is támogatja a szoptatást SARS-CoV-2-fertőzött anyák esetén, szigorú óvintézkedések betartásával (15–18). Ennek oka az, hogy az anyatejjel nemcsak a SARS-CoV-2, hanem a reaktív IgM-antitestek is az újszülöttbe jutnak, ami elősegíti a csecsemő hatékony védekezését a Covid-19-fertőzéssel szemben (14).

## SARS-CoV-2-fertőzés kezelése várandósság esetén

A SARS-CoV-2-fertőzés kezelése célzott terápia hiányában igen nehéz feladat. Várandósság során tovább nehezíti a kezelési lehetőségeket, hogy csak olyan gyógyszereket alkalmazhatunk, amelyeknek nincs káros hatása az anyára és a magzatra. Biztonsággal alkalmazható a lopinavir/ritonavir, interferon, hydroxichloroquin, azithromycin, colchicin, szteroidok, oseltamivir, infliximab és valószínűleg a tocilizumab (19). A renin-angiotenzin-rendszer gátlók kontraindikáltak az anyaihoz hasonló magzati hatásuk miatt. Biztonság szempontjából jelenleg nem rendelkezünk megfelelő adatokkal várandósság esetén az interleukin-6- vagy interleukin-1-gátlókról, remdesivir és favipiravir gyógyszerekről (19).

A favipiravir teratogenitásának és embriotoxicitásának kockázata miatt szigorú előírásokkal, korlátozott értékesítési engedélyt adtak a szer klinikai alkalmazására (20). Emiatt a favipiravirt a napi gyakorlatban várandósainknak nem adjuk. A remdesivir várandósság alatti alkalmazásával

Koronavírus-fertőzöttség esetén a várandósoknál a placéntában, a magzatvízben és a köldökzsinórvérmentákban is kimutatható a SARS-CoV-2.



kapcsolatban eddig kevés klinikai tapasztalattal rendelkezünk. Elmondható azonban, hogy kifejezetten hatékony és kellően biztonságosnak tekinthető szer a várandósok számára (21–23). Tekintettel a kis esetszámú vizsgálatra, adagolása a napi gyakorlatban mindig egyéni mérlegelést, társszakmák közötti konzultációt és részletes betegfelvilágosítást indokol.

Hazai gyakorlatban a hospitalizált várandósok a szülészeti Covid-osztályokon a következő terápiában részesülnek:

– *Antibiotikum-kezelés*, ha ezt a vénás vérből mérhető gyulladásos paraméterek (CRP, PCT) szükségessé teszik. Ilyenkor adható napi  $1 \times 500$  mg azithromycin 3 napig per os, illetve ezt kiegészítve naponta  $1 \times 2000$  mg ceftriaxon intravé-

nás adagolással. Az emelkedett prokalcitoninszint jellemző a SARS-CoV-2-fertőzésre, de nem feltétlenül utal bakteriális felülfertőzésre (24).

– A betegsége jellemző fokozott *thromboemboliás* kockázat csökkentésére emelt dózisu (1 mg/ttkg), profilaktikus kis molekulású heparin- (LMWH, enoxaparin) kezelést alkalmazunk subcutan injekció formájában. Szükség szerint a profilaktikus hatást vénás vérből mért anti-Xa-aktivitással ellenőrizzük. Profilaktikus anticoaguláns-kezelés a nemzetközi ajánlásokban is szerepel Covid-19-cel kórházba utalt várandósok esetén, illetve a későbbiekben, szoptatás alatt a frakcionálatlan heparin, az LMWH és a warfarin is biztonságosan használható, ha szükséges (10).

– A *szteroidok* egyértelműen előnyösek és kívánatosak Covid-19-cel fertőzött várandósok kezelésében, ha az állapotuk oxigénterápiát indokol (25). Amennyiben egybeesnek a magzati tüdőerlelés, illetve a betegség kezelésének kritériumai, úgy 6 mg dexamethason intramuscularis adását preferáljuk 12 óránként, összesen négy alkalommal. Ezt követően térünk át a szájon át történő szteroid alkalmazására (32 mg metilprednizolon naponta 8 napon át, majd folyamatos dózisredukció). Metilprednizolon egyéni mérlegelések szerint intravénásan alkalmazható.

– A tartós *kortikoszteroid-terápia* a peptikus fekélyek kialakulásának jól ismert kockázati tényezője (26). Ennek megelőzésére  $H_2$ -hisztamin-receptor-gátló famotidint alkalmazunk naponta 2-szer per os 20 mg-os dózisban.

– A D-vitamin-hiány és a Covid-infekció lefolyása közötti összefüggés széleskörűen kutatott

terület (27). Ismerve a lehetséges előnyöket, szülészeti Covid-osztályunkon *D-vitamin-pótlást* alkalmazunk (3000 NE  $D_3$ -vitamin per os naponta  $1 \times$ ).

– Felismerve a *cink* mint nyomelem kedvező immunmoduláns szerepét, várandósaink számára naponta 25 mg cink per os bevitelét javasoljuk (28).

– Naponta 1000 mg C-vitamint is alkalmazunk.

Covid-19-fertőzött várandósok kezelésében – klinikai tapasztalataink alapján – nagy hatékonyságúnak tekinthető a rekonvaleszcens plazmaterápia. A betegségből felgyógyultaktól gyűjtött plazmával végzett antitestalapú immunterápiát várandósok esetén a nemzetközi irodalom eseteleírások kapcsán tárgyalja (29, 30). Jelenleg az Amerikai Egyesült Államokban zajló nyílt, randomizált, kontrollált fázis I. vizsgálat adatai jelentenek evidenciát. Klinikai gyakorlatunk során az említett vizsgálat beválogatási kritériumait alkalmazzuk. Ezek közül kiemelendő a Covid-19 PCR-pozitivitás, a pneumonia radiomorfológiai megjelenése, illetve az oxigénterápia igénye. Eredményeinket és pozitív tapasztalatainkat a későbbiekben kívánjuk részletesen közölni.

Légzési elégtelenség fellépése esetén, annak súlyossága szerint, többféle oxigénbeviteli és légzéstámogatási eljárás alkalmazható. Így orrszondán vagy rezervoáros arcmaszok segítségével növelhetjük a bevitt oxigén mennyiségét, vagy magas áramlású (high-flow) oxigénkanül segítségével növelhetjük tovább a belélegzett levegőben az oxigén parciális nyomását, illetve orr-, száj- vagy arcmaszok segítségével pozitív nyomású légzéstámogatást adhatunk. A legsúlyosabb esetekben orotrachealis intubáció után intermittáló pozitív nyomású lélegeztetést alkalmazunk, illetve az ARDS súlyosbodása esetén ECMO átmeneti segítségét is igénybe vettük több alkalommal. Az oxigenizáció szempontjából választandó kezelés esetén azt is érdemes mérlegelni, hogy 90–92% szaturáció alatt a magzat oxigénellátottsága is kérdéses lehet. Ebben az esetben a magzati erek áramlásvizsgálata során megfelelő áramlás esetén is előfordulhat méhen belüli elhalás, illetve születhet rossz állapotban a magzat.

A betegek gyors állapotromlása, szaturációesése is előfordulhat, ezért időben kell az oxigénterápiát, illetve a lélegeztetést megkezdeni. Osztályunkon pulzoximetriás vizsgálattal folyamatosan ellenőrizzük a megfelelő oxigénszaturációt. Amennyiben szubjektív panaszok jelentkeznek (dispnoe) vagy az oxigénszaturáció 95% alatti, úgy várandósaink oxigénterápiában része-

Sok kismama a 3. trimeszterben fertőződött meg koronavírusal olyan súlyosan, hogy invazív lélegeztetésre, ECMO-kezelésre is szükség volt.

sülnek (1–15 l/min). Amennyiben nagyfokú oxigénterápia (10–15 l/min) mellett sem sikerült a kívánt oxigénszaturációt fenntartani, az a. radiálisból nyert vér vérgázvizsgálatát is elvégezzük. Nem megfelelő oxigenizáció vagy sav-bázis eltérések esetén elkerülhetetlen az áthelyezés intenzív terápiás osztályra.

Sajnos hazánkban is azt tapasztaltuk a harmadik hullámban, hogy az első kettőhöz képest a várandósok nagyobb százalékban kerültek kórházba, vagy szorultak intenzív osztályos ellátásra. Számos kismama a 3. trimeszterben olyan súlyosan megfertőződött, hogy invazív lélegeztetésre, ECMO-kezelésre is szükség volt, sajnos többet közülük el is veszítettünk.

## Védőoltás

A harmadik Covid-hullámban számos országban megkezdődött a várandósok oltása is. *Gray K* és munkatársai 84 várandós, 31 szoptató és 16 nem várandós nő adatait vizsgálta egy kohorsz tanulmányban (31). A mRNS-alapú koronavírus-vakcinák a reprodukció korú nőkkel összehasonlítva, hasonló mértékű antitestszintet eredményeztek a várandósokban és szoptató anyákban. Ez az ellenanyag szint-emelkedés oltás esetén szignifikánsan nagyobb volt ( $p < 0,0001$ ), mint a SARS-CoV-2-fertőzésen átesett várandósok esetén. Fontos kiemelni, hogy a vakcinaindukált ellenanyag köldökzsinórvérből és anyatejből is kimutatható volt. Az emlékeztető oltás növelte a specifikus SARS-CoV-2 elleni IgG-t az anyai vérben és az anyatejben is.

Az EMMI Egészségügyi Szakmai Kollégium Szülészeti-Nőgyógyászati Tagozata, a szülészeti-nőgyógyászati klinikák vezetői, valamint a hazai orvosi egyetemek Klinikai Járványelemző Munkacsoportjának szakmai véleménye alapján, Magyarországon március 26-ától a Nemzeti Népegészségügyi Központ engedélyezte a várandósok és szoptató kismamák koronavírus elleni oltását is. Jelenleg itthon mRNS-vakcinákat, így a Pfizer-BioNTech és Moderna oltóanyagot használunk a második vagy a harmadik trimeszterben, míg a második oltást a külföldi gyakorlattól eltérően, a szülés után adjuk. A Szakmai Kollégium Szülészeti-Nőgyógyászati Tagozata kockázat-haszon elemzést követően kezdeményezte az oltási gyakorlat megváltoztatását. A második oltás legnagyobb magzati kockázata az esetlegesen két-három napig tartó lázas állapot, amely hőcsökkentőkkel (NSAID) kivédhető, míg értékelésünk szerint a védőhatás

fokozása ezt felülírja. Jelenleg a nőgyógyász javaslatára a második oltást is megkaphatják a várandósok.

Az oltóanyagok biztonságával kapcsolatban fontos megemlíteni, hogy az mRNS-vakcinákkal kapcsolatban több álhír is megjelent az elektronikus közösségi médiában (például a vakcina ellen termelt antitestek megtámadhatják a placentát). Ennek következtében az Egyesült Királyságban a fiatal nők több mint negyede elutasítja az oltást, annak a termékenységre gyakorolt hatására hivatkozva. Ezeket az álhíreket később tudományos szempontból cáfolták. Az mRNS-vakcinák esetén 2006-ban történtek az első humán/klinikai vizsgálatok, így a hosszú távú szövődmények, például termékenységre vonatkozó problémák már kiderültek volna. Az Egyesült Királyságban nyomon követik azokat a fiatal nőket, akiket mRNS-vakcinával oltottak be, és utána a javaslat ellenére teherbe estek (53 eset). Az oltott csoportban nem volt különbség a vetélések tekintetében a korai terhesség idején. Ezért az Egyesült Királyság, az Európai Unió és az Amerikai Egyesült Államok szabályozó testületei azt ajánlják, hogy amennyiben az előnyök meghaladják a kockázatot, várandós nők is kapjanak vakcinát. Az Egyesült Államokban 2021. február 10-ig 20 ezer várandós kapott Covid-19-oltást (32).

## Limitációk

Összegzésünket nehezíti, hogy irodalmi adatok jelenleg csak a Covid-19 első és második hullámban megbetegedettekről érhetőek el, amelyekben a várandósság még nem jelentett nagy kockázatot. Sajnos a harmadik hullámra ez már nem volt érvényes, ugyanis a várandósok a nagy kockázati csoportba kerültek. A változás hátterében valószínűleg a vírus mutációi állhatnak.

További limitáció, hogy sajnos Magyarországon jelenleg nem érhetőek el pontos statisztikai adatok a várandósokat érintő Covid-19 betegségről. Eddigi ismereteink szerint a kézirat beküldéséig 29 gyermek és 35 anya került lélegeztetőgépre. Az utóbbiak közül eddig heten haltak meg, de a magzataikat sikerült megmenteni.

A magzat megfertőzések nemcsak a koronavírus, hanem az anyai IgM- és IgG-antitestek is kimutathatóak az újszülöttek véréből.

## Irodalom

1. Mathad JS, Gupta A. Pulmonary infections in pregnancy. *Semin Respir Crit Care Med* 2017;38:174-84. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1602375>
2. Jensen D, Webb KA, O'Donnell DE. Chemical and mechanical adaptations of the respiratory system at rest and during exercise in human pregnancy. *Appl Physiol Nutr Metab* 2007;32:1239-50. <https://doi.org/10.1139/H07-120>
3. Kuzan TY, Murzoğlu Altıntoprak K, Çiftçi H, et al. Clinical and radiologic characteristics of symptomatic pregnant women with COVID-19 pneumonia. *J Türk Ger Gynecol Assoc* 2021. <https://doi.org/10.4274/jtgg.galenos.2021.2020.0215>
4. Allotey J, Stallings E, Bonet M, et al. Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2020;370:m3320. <https://doi.org/10.1136/bmj.m3320>
5. Molteni E, Astley CM, Ma W, et al. Symptoms and syndromes associated with SARS-CoV-2 infection and severity in pregnant women from two community cohorts. *Sci Rep* 2021;11:6928. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-86452-3>
6. Makvandi S, Mahdavian M, Kazemi-Nia G, Vahedian-Azimi A, Karimi L, Sahebkar A. A Review Study on the Neonatal Outcomes of Pregnant Women with COVID-19. *Adv Exp Med Biol* 2021;1321:45-51. [https://doi.org/10.1007/978-3-030-59261-5\\_4](https://doi.org/10.1007/978-3-030-59261-5_4)
7. Joseph NT, Rasmussen SA, Jamieson DJ. The effects of COVID-19 on pregnancy and implications for reproductive medicine. *Fertil Steril* 2021;115:824-30. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.12.032>
8. Chi J, Gong W, Gao Q. Clinical characteristics and outcomes of pregnant women with COVID-19 and the risk of vertical transmission: a systematic review. *Arch Gynecol Obstet* 2021;303:337-45. <https://doi.org/10.1007/s00404-020-05889-5>
9. Wei SQ, Bilodeau-Bertrand M, Liu S, Auger N. The impact of COVID-19 on pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ* 2021;193:E540-e48. <https://doi.org/10.1503/cmaj.202604>
10. D'Antonio F, Sen C, Mascio DD, et al. Maternal and perinatal outcomes in high vs low risk-pregnancies affected by SARS-COV-2 infection (Phase-2): The WAPM (World Association of Perinatal Medicine) working group on COVID-19. *Am J Obstet Gynecol MFM* 2021;100329. <https://doi.org/10.2399/prn.21.0291011>
11. Di Mascio D, Khalil A, Saccone G, et al. Outcome of coronavirus spectrum infections (SARS, MERS, COVID-19) during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol MFM* 2020;2:100107. <https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2020.100107>
12. Karimi L, Vahedian-Azimi A, Makvandi S, Sahebkar A. A systematic review of 571 pregnancies affected by COVID-19. *Adv Exp Med Biol* 2021;1321:287-98. [https://doi.org/10.1007/978-3-030-59261-5\\_26](https://doi.org/10.1007/978-3-030-59261-5_26)
13. Cai J, Tang M, Gao Y, et al. Cesarean section or vaginal delivery to prevent possible vertical transmission from a pregnant mother confirmed with COVID-19 to a neonate: A systematic review. *Front Med (Lausanne)* 2021;8:634949. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.634949>
14. Rodrigues C, Baía I, Domingues R, Barros H. Pregnancy and Breastfeeding during COVID-19 pandemic: A systematic review of published pregnancy cases. *Front Public Health* 2020;8:558144. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.558144>
15. Kumar J, Meena J, Yadav A, Kumar P. SARS-CoV-2 detection in human milk: a systematic review. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2021;1-8. <https://doi.org/10.1080/14767058.2021.1882984>
16. DiLorenzo MA, O'Connor SK, Ezekwesili C, et al. COVID-19 guidelines for pregnant women and new mothers: A systematic evidence review. *Int J Gynaecol Obstet* 2021. <https://doi.org/10.1002/ijgo.13668>
17. Poon LC, Yang H, Dumont S, et al. ISUOG Interim Guidance on coronavirus disease 2019 (COVID-19) during pregnancy and puerperium: information for healthcare professionals - an update. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2020;55:848-62. <https://doi.org/10.1002/uog.22061>
18. Covid-19 and pregnancy. *BMJ* 2020;369:m1672.
19. Martínez-Sánchez N, De la Calle Fernández-Miranda M, Bartha JL. Safety profile of treatments administered in COVID 19 infection in pregnant women. *Clin Invest Gynecol Obstet* 2021. <https://doi.org/10.1016/j.gine.2021.01.004>
20. Nagata T, Lefor AK, Hasegawa M, Ishii M. Favipiravir: a new medication for the Ebola virus disease pandemic. *Disaster Med Public Health Prep* 2015;9:79-81. <https://doi.org/10.1017/dmp.2014.151>
21. Naqvi M, Zakowski P, Glucksmann L, Smithson S, Burwick RM. Tocilizumab and remdesivir in a pregnant patient with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Obstet Gynecol* 2020;136:1025-9. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000004050>
22. Mulangu S, Dodd LE, Davey RT, Jr., et al. A randomized, controlled trial of Ebola virus disease therapeutics. *N Engl J Med* 2019;381:2293-303. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1910993>
23. Igbinsola I, Miller S, Bianco K, Oet al. Use of remdesivir for pregnant patients with severe novel coronavirus disease 2019. *Am J Obstet Gynecol* 2020;223:768-70. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.08.001>
24. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020;323:1061-9. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>
25. Saad AF, Chappell L, Saade GR, Pacheco LD. Corticosteroids in the management of pregnant patients with Coronavirus Disease (COVID-19). *Obstet Gynecol* 2020;136:823-6. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000004103>
26. Boland EW. Effectiveness of antacids in reducing digestive disturbances in patients treated with prednisone and prednisolone. *Calif Med* 1958;89:262-6.
27. Mohan M, Cherian JJ, Sharma A. Exploring links between vitamin D deficiency and COVID-19. *PLoS Pathog* 2020;16:e1008874. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1008874>
28. Rahman MT, Idid SZ. Can Zn Be a Critical element in COVID-19 treatment? *Biol Trace Elem Res* 2021;199:550-8. <https://doi.org/10.1007/s12011-020-02194-9>
29. Zhang B, Liu S, Tan T, et al. Treatment with convalescent plasma for critically ill patients with Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 infection. *Chest* 2020;158:e9-e13. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.03.039>
30. Anderson J, Schauer J, Bryant S, Graves CR. The use of convalescent plasma therapy and remdesivir in the successful management of a critically ill obstetric patient with novel coronavirus 2019 infection: A case report. *Case Rep Womens Health* 2020;27:e00221. <https://doi.org/10.1016/j.crwh.2020.e00221>
31. Gray KJ, Bordt EA, Atyeo C, et al. COVID-19 vaccine response in pregnant and lactating women: a cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 2021; In press. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2021.03.023>
32. Male V. Are COVID-19 vaccines safe in pregnancy? *Nat Rev Immunol* 2021;1-2. <https://doi.org/10.1038/s41577-021-00525-y>

# A Covid-19 klinikai kimenetelének súlyosságát nemcsak a pszichiátriai kórállapot, hanem a pszichiátriai gyógyszerelés is befolyásolja

NADUBINSZKY GÁBOR, VONYIK GABRIELLA, SZÉKÁCS BÉLA

## PSYCHIATRIC CONDITIONS NOT ONLY INFLUENCE THE SEVERITY OF CLINICAL OUTCOME OF COVID-19 BUT ALSO THE MEDICATION OF MENTAL DISEASES

SARS-CoV-2-fertőzés esetén a súlyos pszichiátriai betegségben szenvedőknél többnyire rosszabb a klinikai kimenetel leromlott általános állapotuk, kísérőbetegségeik és életmódjuk miatt. A pszichiátriai betegségek közül azonban kiemelten súlyos, elhalálozáshoz vezető kórlefolyással csak szkizofrénia esetében igazolódott szignifikáns összefüggés, amit a többirányú immunzavar is magyarázhat. Amíg a terápiarezisztens szkizofrénia kezelésében használatos antipszichotikum, a clozapin rontani látszik a Covid-19 gyógyulási esélyeit, a depressziós betegek terápiájában alkalmazott antidepresszívumok általában javítják azt, azonban közülük igazán meg-alapozottan a fluvoxamin esetében igazolható ez a fontos, citokinvihart gátló, a fertőzéses kórállapot súlyosságát mérséklő befolyás.

The disease process in psychiatric patients who contracted SARS-CoV-2 infection might become more severe because of their impaired general health, comorbidities and unhealthy lifestyle. However, among all psychiatric conditions statistically significant correlation with severe and lethal outcome have been found only in schizophrenia with possible association of multiple immune dysfunctions.

While the antipsychotic clozapine used in treatment resistant schizophrenia seems to decrease the likelihood of recovery of patients who underwent COVID-19 infection, antidepressants treatment for major depression may result in more favourable outcome. Mainly the antidepressant fluvoxamine has been reliably found effective by inhibiting cytokine storms observed in some COVID-19 infected patients.

### SARS-CoV-2, Covid-19, szkizofrénia, antidepresszívumok

### SARS-CoV-2, COVID-19, schizophrenia, antidepressants

dr. NADUBINSZKY Gábor (levelező szerző/correspondent): Szent Imre Egyetemi Oktatókórház, Pszichiátriai Osztály/St. Imre University Teaching Hospital, Department of Psychiatry; H-1115 Budapest, Tétényi út 12–16. E-mail: nadubiga@gmail.com

dr. VONYIK Gabriella: Szent Imre Egyetemi Oktatókórház, Pszichiátriai Osztály/St. Imre University Teaching Hospital, Department of Psychiatry; Szent Imre Egyetemi Oktatókórház, Geriátriai és Gerontopszichiátriai Rehabilitációs Osztály/St. Imre University Teaching Hospital, Department of Geriatrics and Gerontopsychiatric Rehabilitation, Budapest

prof. dr. SZÉKÁCS Béla: Szent Imre Egyetemi Oktatókórház, Geriátriai és Gerontopszichiátriai Rehabilitációs Osztály/St. Imre University Teaching Hospital, Department of Geriatrics and Gerontopsychiatric Rehabilitation; Semmelweis Egyetem, Geriátriai Tanszéki Csoport/Semmelweis University, Department of Geriatrics Group, Budapest

Érkezett: 2021. április 7. Elfogadva: 2021. május 21.

<https://doi.org/10.33616/lam.31.027>

**N**apjaink legjelentősebb kihívása a Covid-19-járvány mielőbbi megfékezése, amely a SARS-CoV-2 mutálódása miatt újabb és újabb hullámokban érkezve, nagy mortalitásával jelentős terhet ró az egészségügyre. A hatékonyabb védekezési stratégiák kidolgozása, a rendelkezésre álló erőforrások igazságos elosz-

tása, és az egészségügyi dolgozók felelős döntéshozatalának segítése érdekében nélkülözhetetlen azon kórállapotok, védő- és kockázati tényezők azonosítása, amelyek szignifikáns mértékben befolyásolják a Covid-19 klinikai lefolyásának súlyosságát. Számos szomatikus megbetegedéssel és demográfiai tényezővel való összefüggést

**Covid-fertőzött pszichiátriai betegek körében elhalálozáshoz vezető kórlefordulás csak a szkizofrénia esetében igazolódott.**

sikerült már bizonyítani, azonban a mentális betegségekkel való kapcsolatról kevesebb adat áll rendelkezésünkre. A súlyos pszichiátriai betegséggel élők a szekunder tényezők, társbetegségek, és társadalmi-gazdasági helyzetük miatt hajlamosabbak a SARS-CoV-2-fertőzésre. Ezen bonyolult többirányú összefüggésekhez képest

lényegesen célzottabban vizsgálható az a kérdés, hogy megfertőződés esetén melyik pszichiátriai betegségben várható rosszabb prognózis, hospitalizáció igénylő súlyosabb kimenetel, és nagyobb mortalitási ráta. A Covid-19 lefolyását a fertőzés megszabta klinikai állapot mellett a pszichi-

átriai kezelésben alkalmazott gyógyszerek is befolyásolhatják közvetlen hatás vagy interakciók révén. A következmény lehet a kórállapot romlása, de adott támadáspontok esetén akár a pszichiátriai beteg súlyos fertőzöttségi állapotát enyhítő befolyásuk is érvényesülhet.

Közleményünk első részében olyan vizsgálati eredményeket mutatunk be, amelyek fokozott fertőződési hajlamot és morbiditást igazoltak pszichiátriai kórállapotokban, majd a fertőzés potenciális súlyosabb lefolyását elemezzük a legújabb felmérésekre támaszkodva. A második részben áttekintést adunk a pszichiátriai gyógyszerelés Covid-19-klinikumára gyakorolt befolyásáról, elsősorban az antidepresszívumokra, és azon belül is egy adott szerre összpontosítva.

## Pszichiátriai kórállapotok befolyása a Covid-19 klinikumára

A mentális betegségekkel, és különösen a súlyos mentális betegségekkel élőknek az átlagpopulációhoz viszonyítva SARS-CoV-2-fertőződés és -megbetegedés esetén nagyobb kockázattal kell számolniuk. A klinikailag jelentős funkcióromlást okozó kóros mentális állapotokban, szkizofréniaiban, szkizoaffektív zavarban, bipoláris affektív zavarban, valamint major depresszióban szenvedők mortalitása a pszichiátriai ártalmaktól mentes kontrollokhoz viszonyítva akár kétszeres is lehet (1, 2). Az Amerikai Egyesült Államokban 1685 fő bevonásával végzett kohorszvizsgálatban nagyobb mortalitást találtak bármilyen pszichiátriai diagnózis esetén, de a betegcsoportokra vonatkozó részletező információkat nem publikálták (3). A nemkívánatos események Covid-fertőzött pszichiátriai bete-

gekben történő előfordulási gyakoriságát egy koreai tanulmány is hasonlóan fokozottnak találta a kontrollcsoporthoz képest, azonban megállapításuk szerint súlyos mentális betegségekben szignifikánsabban nagyobb volt a kockázat (4).

A különböző súlyosságú mentális betegségek közötti, a Covid-19 lefolyása kapcsán tapasztalt különbségek feltárására 2020 márciusa és júliusa között átfogó retrospektív kohorszvizsgálat történt az Amerikai Egyesült Államokban. A pszichiátriai betegséggel diagnosztizált betegeket három fő csoportra osztották: szkizofrénia spektrum zavar, hangulatzavarok, szorongásos zavarok. A referenciacsoportba kerültek a nem pszichiátriai betegek, illetve egyéb pszichiátriai kórképek közül az organikus és szimptomatikus mentális zavarok, a pszichoaktív szer használata által okozott mentális és viselkedészavarok, a mentális retardáció és a pszichés fejlődés zavarai. Minden egyéb pszichiátriai betegségben szenvedőt kizártak a kontrollcsoportból. Pozitív Covid-PCR-tesztel rendelkező 7348 felnőttet monitoroztak a mintavételtől számított 45 napon keresztül, és megfigyelték a súlyos kimenetel (halál vagy hospice-osztályra történő áthelyezés) gyakoriságát. Az eredményeket demográfiai tényezőkkel (kor, nem, rassz) és társbetegségekkel (hypertonia, diabetes, szívélgtelenség, myocardialis infarktus, krónikus veseelégtelenség, COPD, rák, dohányzási státusz) is korrigálták. Megállapították, hogy Covid-19 esetén a szkizofrénia spektrum zavar szignifikánsan növelte a mortalitást, míg a hangulatzavarok és a szorongásos zavarok esetén nem volt szignifikáns az összefüggés. A vizsgálók fontos következtetésre jutottak, hogy a szkizofrénia az összes rizikófaktor közül az életkor utáni második legerősebb összefüggést mutatta a mortalitással (5).

A súlyos pszichiátriai betegek elhúzódó lefolyású vagy potenciálisan halálos kimenetelű SARS-CoV-2-fertőzése egyrészt a szomatikus társbetegségek jelenlétének következménye. A klinikai kimenetelt rontó legjelentősebb társuló kórfolyamatok a cardiovascularis és légzőszervi rendszeri megbetegedések, a 2-es típusú diabetes mellitus, az elhízottság/metabolikus szindróma, amelyek egyúttal a Covid-19-nek is bizonyított kockázati tényezői (6–8). A súlyos mentális betegségek másrészt összefüggésbe hozhatók az immunrendszer diszfunkcionális működésével. Az elmagányosodás, a szociális izoláció, a krónikus distressz, a pszichotraumák és az alvászavar kedvezőtlenül befolyásolják az immunregulációt, proinflammatorikus hatásuk van, de a kórokozót ellen speciálisan hatékony immuneffektust nem eredményeznek, részben az elégtelen T-lympho-

cyta-működéssel is magyarázhatóan (9–12). Az epidemiológiai tanulmányok az idegrendszeri zavarok és az immunrendszer hatékony működése közötti fordított irányú összefüggésről is számot adnak. A szkizofrénia patomechanizmusában autoimmun zavarok és gyulladással megbetegedések is predisponáló tényezők lehetnek (13, 14). Praenatalis infekciók során az anyai szervezet által termelt gyulladással citokinek átjutva a placentán, majd a vér-agy gáton is, kedvezőtlenül befolyásolhatják az idegrendszeri érés folyamatát, egyensúlyuk megbomlása a szkizofrénia jellemző neurokémiai és szövettani elváltozásokhoz vezethet (15). Szkizofrén betegek-nél csökkent lymphocytaproliferációt figyeltek meg, szérumban kisebbnek mutatkozott a helper T-sejt-szám és megemelkedett a CD4/CD8 aránya (16).

Súlyos pszichiátriai betegségek esetén kétháromszoros a dohányzás gyakorisága az átlagpopulációhoz viszonyítva (17). Mivel a dohányos tüdő epithelsejtjein a nemdohányzókhöz viszonyítva nagyobb arányban fejeződik ki a koronavírus sejtbe való belépéséhez is nélkülözhetetlen angiotenzinkonvertáló-enzim-2- (ACE-2-) receptor, jogosan vetődik fel a dohányzás és a Covid-19 megbetegedés súlyossága közti direkt összefüggés lehetősége, azonban ezt az epidemiológiai adatok nem támasztották alá (18, 19). Erre vonatkozó összefüggés csak a dohányzással kapcsolatot mutató COPD-n mint mentális betegségek társbetegségén keresztül állítható fel.

Nem elhanyagolható szempont a súlyos mentális betegek gyakran kedvezőtlenebb szocioökonómiai státusza sem. Gyakoribb a hajléktalan életmód prevalenciája, illetve nagyobb eséllyel élnek rosszabb körülmények között vagy intézményi közösségekben, ahol fokozottak a higiénés viszonyok betartásának és a távolságtartásnak a nehézségei (20). A súlyos mentális betegségek jellegzetes tünetei közvetve is hozzájárulhatnak a fertőződéshez, valamint a magasabb mortalitáshoz (21). Súlyos Covid-19 esetén a paranoid téves eszmék, apátia, és abulia késleltethetik a kór állapot súlyosságának felismerését és az elengedhetetlen kórházi kezelést. A kognitív deficit megnehezítheti a népegészségügyi szabályok és felhívások értelmezését. Szignifikáns összefüggést találtak a dementia és a Covid-19 mortalitása között, ami a speciális életkörülmények és szomatikus kísérőbetegségek mellett az ApoE allélok magyarázható. Az ApoE e4e4 homozigóta genotípus ugyanis nemcsak az Alzheimer-kór tizenegyszeres kockázatára, hanem a súlyosabb kimenetelű Covid-19-fertőzésre is hajlamosít (22).

## A pszichiátriai gyógyszerelés befolyása a Covid-19 klinikumára

A SARS-CoV-2-pandémia kezdeti időszakában óriási, és néha alig értelmezhető individuális különbségek voltak a betegség alakulásában, és ismeretlen volt a kórelőzmények befolyása. Mivel sem célzott terápia, sem vakcina nem állt rendelkezésre, a Covid-19 klinikai kimenetelét potenciálisan enyhítő, az alapterbetegségek kezelésére regulárisan alkalmazott hatóanyagok megfigyelése került előtérbe. A tömeges elemzés során egyes gyógyszerek előnyös hatása mellett károsító befolyásokat is feltártak. A pszichiátriai betegek veszélyeztetettsége miatt a pszichiátriai szerekre fokozott figyelem irányult. Egyes részbeszámolók után az antidepresszívumok – számos általuk kiváltott hatás következtében – a tudományos érdeklődés középpontjába kerültek. Több kutatás is arra a megállapításra jutott, hogy az antidepresszívumok pszichiátriai indikációnak megfelelő, hatékony dózistartomány szerinti alkalmazása Covid-19-fertőzött felnőttek esetében szignifikánsan csökkentette az intubáció szükségességét és a fatális kimenetelt (23, 24).

A kétoldali Covid-tüdőgyulladás és a súlyos akut légzőszervi szindróma (SARS) kiterjedt gyulladással válaszreakcióval, citokinviharral társul. Megemelkedik a kinin-kallikrein rendszer produktumaként a bradikinin (B1, 2) -receptor-aktivitás, valamint számos gyulladást kiváltó-közvetítő faktor, mint az interleukin (IL) -2, -6, -7, -10, a tumor-nekrózis-faktor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), a monocyta-kemoattraktáns fehérje-1 (MCP-1), a C-reaktív protein (CRP), a ferritin vagy a D-dimer szérum-szintje és az emelkedés mértéke összefügg a lefolyás súlyosságával és a mortalitással (25). Számos major depresszióban használatos hangulatjavító – különösen a szelektív szerotoninviszavételgátlók (SSRI) – alkalmazása mellett bizonyos gyulladással paraméterek (IL-6, IL-10, MCP-1, TNF- $\alpha$ ) szérum-szintjének csökkenését figyelték meg (25, 26).

Az antidepresszívumok által kiváltott potenciális „védelem” másik útvonala lehet a savas szfingomielináz enzim aktivitását gátló hatásuk, amellyel fékezni képesek a vírus tüdőepithelsejtjein bekövetkező receptorkötődést követő membrántörténéseket, és ezáltal a vírus transz-

**Covid-19 esetén a szkizofrénia az összes rizikófaktor közül az életkor utáni második legerősebb összefüggést mutatta a mortalitással.**

**A Covid-19 lefolyását  
a pszichiátriai kezelésre  
alkalmazott gyógyszerek  
is befolyásolhatják  
közvetlen hatás vagy  
interakciók révén.**

misszióját (27, 28). A vizsgált triciklikus antidepresszívumok (TCA) és SSRI-k esetében az is bebizonyosodott, hogy a hatékony antidepresszív dózisonál kisebbek esetén is kiváltható volt a védőhatás, ugyanakkor nem jelentkeztek a jellegzetes receptorspecifikus, például antikolinerg mellékhatások, vagy a QTc-megnyúlás (29, 30).

Bizonyos hatóanyagok a  $\alpha_1$ -receptor ( $\text{Sig}_1\text{R}$ ) agonistáiként blokkolhatják a Covid-19 kapcsán jelentkező citokinvihart, a szervezet immunrendszerének túlzott aktivációját és a szeptikus állapot kialakulását, valamint szerepet játszhatnak a szöveti hegesedés, a tüdőszövet fibroticus átalakulásának megakadályozásában

is (31). Ezen az útvonalon keresztül hat a major depresszív epizódok mellett az obsessív-compulsív zavar kezelésére is használatos SSRI, a fluvoxamin (32). Ígéretesnek bizonyult a molekula a prevencióban, mivel megállapították, hogy alkalmazásával csökkenhet a legsúlyosabb Covid-szövődmények előfordulási valószínűsége. A fluvoxaminnal kiegészítve kezelt betegek körében – a placeboval kezelt kontrollcsoporthoz viszonyítva – kevésbé jelent meg a nehézlégzés mint tünet, oxigénszaturációjuk nem csökkent 92% alá, és kisebb eséllyel került sor kórházi felvételre (24). A fluvoxamin kitüntetett szerepében könnyű elérhetősége és megfizethető piaci ára mellett a relatíve kedvező mellékhatásprofilja is közrejátszik. Más pszichotrop szerekhez képest biztonságosabban alkalmazható, mivel nem mutat szignifikáns affinitást az adrenerg ( $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ ,  $\beta$ ), kolinerg, GABA-erg, dopaminerg, hisztaminerg vagy szerotonerg ( $5\text{HT}_{1A}$ ,  $5\text{HT}_{1B}$ ,  $5\text{HT}_2$ ) receptorok iránt.

Az SSRI-k vizsgálata során a fluoxetin esetében direkt antivirális hatás lehetősége is felmerült, de ez ugyanakkor nem volt kimutatható a paroxetin vagy az escitalopram mellett (33). Az antivirális hatás létrejöttében mind a fluoxetin, mind a fluvoxamin esetében feltételezhető a fluorozott oldallánc szerepe. A gyógyszer-molekulák tervezésében igen gyakori a fluor tudatos beépítése a szerkezet stabilizálása és a receptorhoz való kötődés affinitásának erősítése érdekében. A fluor közvetlen destruktív hatása is magyarázhatja az antivirális hatást, amennyiben a gyógyszer céltablája a DNS/RNS-szerkezet, mivel a fluorozott gyógyszer szerkezeti rész jelentős direkt nukleotidszerkezet-módosító hatással rendelkezik (34).

A Covid-19 mentális egészségre gyakorolt hatásai meghaladják ezen összefoglaló kereteit,

azonban említésre méltó egy, az antidepresszívumokra vonatkozó adat. A 2020-as év tavaszi–nyári félévében a felnőttek részére felírt antidepresszívumok mennyisége egy brit felmérés alapján megközelítőleg 4%-kal növekedett a 2019-es év egyazon időszakához képest. Tekintettel az antidepresszívumok Covid-19 lefolyására gyakorolt várható jótékony hatására, az összefüggés további felmérések alapjául szolgálhat (35).

A pszichiátriai terápiában részesülő betegek Covid-19-kezelése során számolni kell a kihívást jelentő gyógyszer-interakciókkal is, amelyek nemkívánatosan módosíthatják a várható terápiás eredményt. Számos pszichiátriai szer a májban a citokróm P450 enzimrendszeren keresztül metabolizálódik. Ennek aktivitását kompetitíve ronthatják, mintegy farmakokinetikai interakcióba lépve a Covid-19 kezelésében az adott beteg esetében használt készítményekkel, azoknak akár toxikus plazmaszintjét is eredményezve. Enziminduktorként azonban fokozott metabolizációt és következményes csökkent terápiás hatékonyságot is okozhatnak (36). Antivirális szerek, klorokin, hidroxiklorokin antipszichotikumokkal és egyes antidepresszívumokkal történő együtt adása a QTc-idő szignifikáns meghosszabbodását eredményezheti, így a cardialis monitorozást elengedhetetlenné teszi. Az antivirális szerek antidepresszívummal történő kombinációja növeli a hypoglykaemia kockázatát (37). Összességében a pszichotrop szerek biztonságosan alkalmazhatóak a Covid-19 farmakoterápiája mellett, azonban a gyógyszer-interakciók ismeretében törekedni kell a legkisebb kölcsönhatással járó, optimális gyógyszerválasztásra és a fokozott obszervációra.

Az antidepresszívumok, különösen a fluvoxamin kockázatmérséklő hatása mellett arra is fény derült, hogy a szkizofrénia nemcsak mint speciális kórállapot jelent fokozott kockázatot a Covid-19 rosszabb klinikai kimenetelére, hanem az igen gyakori vitális fenyegetettség kialakulásában akár egyes gyógyszereinek támadáspontjai és mellékhatásai is szerepet játszhatnak. Így például a terápiarezisztens szkizofrénia kezelésére használt antipszichotikum, a clozapin esetében a Covid-19 szignifikánsan nagyobb rizikójával lehet számolni más antipszichotikumokhoz képest (38, 39). Egyrészt előnytelen metabolikus mellékhatásprofilja miatt hozzájárul a Covid-19 súlyosabb kimenetelére eleve fokozott kockázatot jelentő – kísérőbetegségek (diabetes mellitus, elhízottság) kialakulásához, másrészt a hörgi hiperszekréció és hypersalivatio aspirációra hajlamosítva jelentősen súlyosbíthatja a pneumonia klinikai lefolyását (40). Továbbá a clozapin több ponton is nemkívánatos hatással van az immun-

rendszer működésére. A beállítás kezdeti szakaszában átmeneti citokinvihart, lázat és tranziens eosinophiliát okozhat, illetve a neutropenia és agranulocytosis kialakításáért is felelhet (41). Továbbá a keringő immunglobulinok (IgA, IgM és IgG) mennyiségét csökkentő hatását is bizonyították (42). Mindezek alapján a clozapin alkalmazása és dozírozása Covid-19-fertőzöttek esetében rendkívül gondos „előny”-kockázat mérlegelést és megfelelő monitorozást igényel.

Összefoglalva megállapítható, hogy a pszichiátriai betegek a világvárvány tekintetében sajátos populációt alkotnak, maga a pszichiátriai kórkép és a gyógyszerelés is hatást gyakorolhat a Covid-19 klinikai lefolyására. További kiemelt fontosságú kérdéskör lehet egy fordított aspektus, vagyis a Covid-19 mentális egészségre és pszichiátriai betegekre gyakorolt hatásának a feltárása, ami újabb hosszú távú kutatások témája lehet.

## Irodalom

- Walker ER, McGee RE, Druss BG. Mortality in mental disorders and global disease burden implications: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2015; 72:334-41. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2014.2502>
- Mazereel V, Van Assche K, Detraux J, De Hert M. COVID-19 vaccination for people with severe mental illness: why, what, and how? *Lancet Psychiatry* 2021;S2215-0366(20):30564-2.
- Li L, Li F, Fortunati F, Krystal JH. Association of a prior psychiatric diagnosis with mortality among hospitalized patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection. *JAMA Netw Open* 2020;3(9):e2023282. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.23282>
- Lee SW, Yang JM, Moon SY, et al. Association between mental illness and COVID-19 susceptibility and clinical outcomes in South Korea: a nationwide cohort study. *Lancet Psychiatry* 2020;7(12):1025-31. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30421-1](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30421-1)
- Nemani K, Li C, Olfson M, Blessing EM, Razavian N, et al. Association of psychiatric disorders with mortality among patients with COVID-19. *JAMA Psychiatry* 2021 Jan 27. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2020.4442>
- Wang X, Fang X, Cai Z, Wu X, Gao X, Min J, et al. Comorbid chronic diseases and acute organ injuries are strongly correlated with disease severity and mortality among COVID-19 patients: a systemic review and meta-analysis. *Research* 2020;2020:2402961. <https://doi.org/10.34133/2020/2402961>
- Stefan N, Birkenfeld AL, Schulze MB, Ludwig DS. Obesity and impaired metabolic health in patients with COVID-19. *Nat Rev Endocrinol* 2020;16:341-2. <https://doi.org/10.1038/s41574-020-0364-6>
- De Hert M, Correll CU, Bobes J, et al. Physical illness in patients with severe mental disorders. I. Prevalence, impact of medications and disparities in health care. *World Psychiatry* 2011;10:52-77. <https://doi.org/10.1002/j.2051-5545.2011.tb00014.x>
- Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager W, et al. A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biol Psychiatry* 2010;67:446-57. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.09.033>
- Dhabhar FS. Effects of stress on immune function: the good, the bad, and the beautiful. *Immunol Res* 2014;58:193-210. <https://doi.org/10.1007/s12026-014-8517-0>
- Patel SR, Malhotra A, Gao X, Hu FB, Neuman MI, Fawzi WW. A prospective study of sleep duration and pneumonia risk in women. *Sleep (Basel)* 2012;35:97-101. <https://doi.org/10.5665/sleep.1594>
- Leschak CJ, Eisenberger NI. Two distinct immune pathways linking social relationships with health: inflammatory and antiviral processes. *Psychosom Med* 2019;81:711-9. <https://doi.org/10.1097/PSY.0000000000000685>
- Fan X, Go DC, Henderson DC. Inflammation and schizophrenia. *Expert Rev Neurother* 2007;7:789-96. <https://doi.org/10.1586/14737175.7.7.789>
- van Kesteren CFMG, Gremmels H, de Witte LD, Hol EM, Van Gool AR, Falkai PG, et al. Immune involvement in the pathogenesis of schizophrenia: a meta-analysis on post-mortem brain studies. *Transl Psychiatry* 2017;7:e1075. <https://doi.org/10.1038/tp.2017.4>
- Meyer U, Schwarz MJ, Müller N. Inflammatory processes in schizophrenia: a promising neuroimmunological target for the treatment of negative/cognitive symptoms and beyond. *Pharmacol Ther* 2011;132:96-110. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2011.06.003>
- Muller N, Hofschuster E, Ackenheil M, Eckstein R. T-cells and psychopathology in schizophrenia: relationship to the outcome of neuroleptic therapy. *Acta Psychiatr Scand* 1993;87:66-71. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1993.tb03331.x>
- Poirier MF, Canceil O, Baylé F, et al. Prevalence of smoking in psychiatric patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2002;26:529-37. [https://doi.org/10.1016/S0278-5846\(01\)00304-9](https://doi.org/10.1016/S0278-5846(01)00304-9)
- Leung JM, Yang CX, Tam A, et al. ACE-2 expression in the small airway epithelia of smokers and COPD patients: implications for COVID-19. *Eur Respir J* 2020;55:2000688. <https://doi.org/10.1183/13993003.00688-2020>
- Rossato M, Russo L, Mazzocut S, Di Vincenzo A, Fioretto P, Vettor R. Current smoking is not associated with COVID-19. *Eur Respir J* 2020;55:2001290. <https://doi.org/10.1183/13993003.01290-2020>
- Shinn AK, Viron M. Perspectives on the COVID-19 pandemic and individuals with serious mental illness. *J Clin Psychiatry* 2020;81:20com13412. <https://doi.org/10.4088/JCP.20com13412>
- Muruganandam P, Neelamegam S, Menon V, Alexander J, Chaturvedi SK. COVID-19 and severe mental illness: impact on patients and its relation with their awareness about COVID-19. *Psychiatry Res* 2020;291:113265. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.113265>
- Azarpazhooh MR, Amiri A, Morovatdar N, et al. Correlations between COVID-19 and burden of dementia: An ecological study and review of literature. *J Neurol Sci* 2020;416:117013. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2020.117013>
- Hoertel N, Sánchez-Rico M, Vernet R, Beeker N, Jannot AS, Neurazet A, et al. Association between antidepressant use and reduced risk of intubation or death in hospitalized patients with COVID-19: results from an observational study. *Mol Psychiatry* 2021.02.04., p. 1-14. <https://doi.org/10.1038/s41380-021-01021-4>
- Lenze EJ, Mattar C, Zorumski CF, et al. Fluvoxamine vs placebo and clinical deterioration in outpatients with symptomatic COVID-19: A randomized clinical trial. *JAMA* 2020; 324(22):2292-2300. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.22760>
- Hojo S, Uchida M, Tanaka K, Hasebe R, Tanaka Y, Murakami M, et al. How COVID-19 induces cytokine storm with high mortality. *Inflamm Regen* 2020;40:1-7. <https://doi.org/10.1186/s41232-020-00146-3>



26. Ye Q, Wang B, Mao J. The pathogenesis and treatment of the-Cytokine Storm'in COVID-19. *J Infect* 2020;80:607-13. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.037>
27. Gulbins E, Palmada M, Reichel M, Lüth A, Böhmer C, Amato D, et al. Acid sphingomyelinase-ceramide system mediates effects of antidepressant drugs. *Nat Med* 2013;19:934-8. <https://doi.org/10.1038/nm.3214>
28. Carpinteiro A, Edwards MJ, Hoffmann M, Kochs G, Gripp B, Weigang S, et al. Pharmacological inhibition of acid sphingomyelinase prevents uptake of SARS-CoV-2 by epithelial cells. *Cell Reports Med* 2020;1:100142. <https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2020.100142>
29. Omori IM, Watanabe N, Nakagawa A, et al. Efficacy, tolerability and side-effect profile of fluvoxamine for major depression. *J Psychopharmacol* 2009;23(5):539-50. <https://doi.org/10.1177/0269881108089876>
30. Assimon MM, Brookhart MA, Flythe JE. Comparative cardiac safety of selective serotonin reuptake inhibitors among individuals receiving maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2019;30(4):611-23. <https://doi.org/10.1681/ASN.2018101032>
31. Rosen DA, Seki SM, Fernández-Castañeda A, et al. Modulation of the sigma-1 receptor-IRE1 pathway is beneficial in preclinical models of inflammation and sepsis. *Sci Transl Med* 2019;11(478):eaau5266. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aau5266>
32. Cobos EJ, Entrena JM, Nieto FR, et al. Pharmacology and therapeutic potential of sigma(1) receptor ligands. *Curr Neuropharmacol* 2008;6(4):344-66. <https://doi.org/10.2174/157015908787386113>
33. Zimniak M, Kirschner L, Hilpert H, Seibel J, Bodem J. The serotonin reuptake inhibitor fluoxetine inhibits SARS-CoV-2. *BioRxiv* 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.06.14.150490>
34. Begu JP, Delpon DB. Effects of fluorine substitution on biological properties in bioorganic and medicinal chemistry of fluorine. USA: Wiley; 2019. p. 73-98.
35. Armitage R. Antidepressants, primary care, and adult mental health services in England during COVID-19. *Lancet Psychiatry* 2021 Feb;8(2):e3. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30530-7](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30530-7)
36. Wijesinghe R. A review of pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions with antipsychotics. *Ment Health Clin* 2016;6(1):21-7. <https://doi.org/10.9740/mhc.2016.01.021>
37. Mohebbi N, Talebi A, Moghadamnia M, Nazari Taloki Z, Shakiba A. Drug interactions of psychiatric and COVID-19 medications. *Basic Clin Neurosci* 2020;11(2):185-200. <https://doi.org/10.32598/bcn.11.covid19.2500.1>
38. Govind R, Fonseca de Freitas D, Pritchard M, Hayes RD, MacCabe JH. Clozapine treatment and risk of COVID-19 infection: retrospective cohort study. *Br J Psychiatry* 2020;1-7. <https://doi.org/10.2139/ssrn.3605316>
39. Stoecker ZR, George WT, O'Brien JB, Jancik J, Colon E, Rasimas JJ. Clozapine usage increases the incidence of pneumonia compared with risperidone and the general population: a retrospective comparison of clozapine, risperidone, and the general population in a single hospital over 25 months. *Int Clin Psychopharmacol* 2017;32:155-60. <https://doi.org/10.1097/YIC.0000000000000162>
40. Gurrera RJ, Perry NL. Clozapine-associated aspiration pneumonia: case series and review of the literature: reply. *Psychosomatics* 2019;60:103. <https://doi.org/10.1016/j.psych.2018.07.001>
41. Li XH, Zhong XM, Lu L, Zheng W, Wang SB, Rao WW, et al. The prevalence of agranulocytosis and related death in clozapine-treated patients: a comprehensive meta-analysis of observational studies. *Psychol Med* 2020;50:583-94. <https://doi.org/10.1017/S0033291719000369>
42. Ponsford M, Castle D, Tahir T, Robinson R, Wade W, Steven R, et al. Clozapine is associated with secondary antibody deficiency. *Br J Psychiatry* 2019;214:83-9. <https://doi.org/10.1192/bjp.2018.152>

## Bradikinin-citokin vihar és patomechanizmusa igen súlyos Covid-19-fertőzésben

SZÉKÁCS BÉLA, VÁRBÍRÓ SZABOLCS, KÉKES EDE, DEBRECZENI LÓRÁND

### BRADYKININ-CYTOKIN-STORM AND ITS PATHOMECHANISM IN VERY SEVERE COVID-19

A szerzők a súlyos, fékezhetetlen szisztémás gyulladáshoz, thromboticus folyamatokba torkolló Covid-19 patomechanizmusának hátterét, a fertőző koronavírus, a lokális celluláris-szöveti kontakt rendszer, a kinin-kallikrein és renin-angiotenzin rendszerek rendkívül komplex interakcióit tekintik át közleményükben. Kritikusan értékelik a súlyos Covid-19 hátterében a domináns bradikinin-citokin vihart fékező, lehetséges terápiás beavatkozásokat, amelyek támadáspontja a bradikinin képződés mérséklése, bontásának elősegítése, a B2-receptor, vagy az indukált citokinválasz blokkolása.

The authors review the pathomechanism of severe COVID-19 leading to systemic uncontrollable inflammation, thrombotic events and other complications. The review includes the extremely complex interactions between the infecting coronavirus and the in loco cellular-tissue contact system, the kinin-kallikrein and the renin-angiotensin systems. Authors critically evaluate some potential therapeutic interventions aiming at the mitigation of the dominant bradykinin-cytokine storm in the background of severe COVID-19 by inhibiting bradykinin formation, facilitating its degradation, or blocking either the B2 receptor or the bradykinin induced cytokine response.

**Covid-19, kinin-kallikrein rendszer, renin-angiotenzin rendszer, bradikininvihar, terápiás beavatkozások**

**COVID-19, kinin-kallikrein system, renin-angiotensin system, bradykinin-storm, therapeutic interventions**

prof. dr. SZÉKÁCS Béla (levelező szerző/correspondent): Szent Imre Egyetemi Oktatókórház, Geriátriai és Gerontopszichiátriai Rehabilitációs Osztály/St. Imre University Teaching Hospital, Department of Geriatrics and Gerontopsychiatric Rehabilitation; Semmelweis Egyetem, Geriátriai Tanszéki Csoport/Semmelweis University, Department of Internal Medicine and Oncology, Faculty of Medicine, Section of Geriatrics;

H-1115 Budapest, Tétényi út 12–16. E-mail: bela@szekacs.eu

dr. VÁRBÍRÓ Szabolcs: Semmelweis Egyetem, Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika/Semmelweis University, Department of Obstetrics and Gynecology, Budapest

prof. dr. KÉKES Ede: Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, Kardiológiai Tanszék/University of Pécs, Clinical Center, Department of Cardiology, Pécs

prof. dr. DEBRECZENI Lóránd: Semmelweis Egyetem, Klinikai Laboratóriumi Medicina ny. egyetemi tanára/Semmelweis University, retired professor of Clinical Laboratory Medicine, Budapest

Érkezett: 2021. április 18. Elfogadva: 2021. július 8.

<https://doi.org/10.33616/lam.31.028>

Szakirodalmi epidemiológiai adatok alapján az elmúlt másfél évben széleskörűen bebizonyosodott, hogy a klinikai következményekben (a fiatal felnőtt korosztályt is jelentős mértékben érintő 2003-as SARS-járvánnyal szemben) a SARS-CoV-2-fertőzés a szövödmények súlyosságában leginkább az idős korosztályt fenyegeti. Elsősorban az idült, progresszív légzőszervi, metabolikus és cardiovascularis kórfolyamatokban, így hypertóniában, annak célszervi szövödményeiben és az előrehaladott

*immunosenescence*-ben szenvedőket (1–3) betegíti meg. A Covid-19 epidemiológiájáról, klinikumáról, a koronavírus-fertőzésről és súlyos szövödményeinek kockázatáról, a kétfajta koronavírusnak a gazdaszervezet sejtjeibe való belépési mechanizmusáról, azonos sejtfelszíni fogadó receptoráról (ACE-2) 2020 során a hazai szakirodalomban is nagy számban jelentek meg áttekintések. Elemzések jelentek meg a RAS érintettségéről a Covid-19 kórállapotnak a keringési rendszer fiziológiás-patofiziológiás regulációjá-

**Az igen súlyos, szövőd-  
ményes Covid-19-kór-  
állapotokban mindig  
jellemző a generalizált  
gyulladásos állapot.**

val, így a hypertóniával, az antihipertenzív RAS-inhibitor-kezeléssel való kapcsolatairól is (4, 5). A kezdetben csak gyengeségben, izomfájdalmakban, szaglász- és ízérzésvizsgálatban, köhögésben, hőemelkedésben, vagy mérsékelt lázban, esetleg enyhébb gastrointestinális panaszokban szenvedő SARS-CoV-2-fertőzöttek körülbelül 20%-ában légúti szövődmények alakulhatnak ki. Az ilyen

szövődmények felében-harmadában a klinikai állapotot kétoldali tüdőgyulladás jellemzi súlyos hypoxaemiával, heveny légzési elégtelenséggel, vagy akár tüdőoedemával, sokkállapottal, metabolikus acidózissal, alvadási zavarokkal, általános szervrendszeri működéskárosodással, -elégtelenséggel

(6, 7). Az igen súlyos, szövődményes Covid-19-kórállapotokban mindig jellemző a generalizált gyulladásos állapot a vérkeringésben különböző mértékben aktiválódott citokinekkal, és más gyulladásos indukáló, közvetítő hatóanyagokkal (8).

Az elhalálozott koronavírus-fertőzött betegeknél nem volt ritka, hogy pár napos száraz köhögés, hőemelkedés, egészen elfogadható általános állapot után igen gyorsan majdnem robbanásszerűen és szinte befolyásolhatatlanul romlott a beteg állapota. Rapidan előrehaladó tüdőgyulladás, légzési elégtelenség, thromboticus történések, többszervi működéselégtelenség, és a vérben viharos gyorsasággal kifejlődött más etiológiájú súlyos légúti fertőzésekhez képest is kiugróan magas citokinszaporulat jelent meg (9). Ez a citokinszaporulat sajátos citokinösszetételűnek bizonyult (10). Nem egyszerűen hiperreaktív, hanem egyben maladaptív immunválaszt tükrözött a specifikusan vírustámadó komponensek elmaradó, csökkent mérvű részvételével (9).

Gyakran felmerült a kérdés, hogy az immunrendszer eleve kóros állapota mennyiben felelős a jelentős arányban letális következményekkel járó, viharos gyulladással kísért, de nem hatékonyan védő immunválaszért. Idült betegségek immunválaszt alteráló szerepe, az immunműködés időskori változásai ugyancsak magyarázatként szerepeltek ebben a valószínűleg inkább multifaktoros befolyással magyarázható sajátos és súlyos következményű klinikai válaszban a Covid-fertőzést követően. Nyilvánvalóvá vált, hogy igen komplexek a SARS-CoV-2-fertőzés támadáspontjai. Ugyanígy jelentős változatosságot mutatnak a fertőzöttek kórelőzményei, immunstátuszai, korábbi más vírus-, vagy akár korábbi más koronavírus-fertőzésekre adott válaszai. A klinikai megfigyelések, a súlyos bete-

gek bronchoalveolaris mosófolyadékával fertőzött sejtenyészetekben végzett tanulmányok és más kísérletek alapján az igazán súlyos, gyorsan és kritikus mértékben romló koronavírus-fertőzéses kórállapotokat többféleképpen magyarázták. Így egyre inkább előtérbe került a komplex módon gyulladáserjesztő bradikininkoncentráció extrém növekedésének feltételezése és közvetett igazolása a keringésben (tüdőben), egyéb szövetekben, illetve a citokinviharnak is dominánsan bradikinin általi meghatározottsága.

## A bradikinin-kontakt/kinin-kallikrein rendszer működése

A kinin-kallikrein rendszer (KKS) endogén, konzervatív „védelmi rendszer”. A multiproteinkaskád, és annak aktiválódása intrinszc koagulációs mechanizmus beindulását, a keringő és szöveti kininogének hidrolízisét, bradikinin és aktív változatainak felszabadulását eredményezi (10). A kilenc aminosavból álló polipeptid, a fízológias körülmények között viszonylag rövid életidejű bradikinin (B) tehát a vérrel keringő, 75%-ban nonkovalens módon egymáshoz is kötődő (11) prekallikrein és nagy molekulásúlyú kininogén reakciójából jön létre. Biológiai hatása a G-proteinhez kapcsolt receptorcsaládba (GPCR) tartozó bradikinin B<sub>2</sub>-receptoron (BK<sub>2R</sub>) keresztül érvényesül (10). A nagy molekulásúlyú kininogén további „kötése” a XI. faktorral heterodimert formál (11). Egy arginin aminosav-molekula lehasításával a nyolc aminosavból álló des-arginin (9) bradikinin (DAB) jön létre, amely az ugyancsak GPCR típusú, fízológiasan csak alig detektálható, inkább a gyulladássos citokinek által indukált bradikinin B<sub>1</sub>-receptor (BK<sub>1R</sub>) révén hat. Ez utóbbi polipeptiddé (DAB) alakulhat egy lizin aminosav lehasításával, a szöveti (pre)kallikrein és kis molekulásúlyú kininogén reakciójából származó kilenc aminosavból álló bradikininváltozattá. Ez a des-arg 10 kallidin (DAK), vagy más néven lys-des-arg.10 bradikinin (LYSDAB), amelynek biológiai hatása ugyancsak a BK<sub>1R</sub> révén érvényesül (10). A szöveti sérülésre, szervezeti biológiai törmelékanyagokra, idegen fehérjére, DNS-, RNS-információra, így fertőző mikroorganizmusokra reagáló, kaskádszerűen aktiválódó vérkeringési és szöveti „kontaktrendszerbe”, a prekallikrein-kallikrein és kininogén mellett a XII-es véralvadási faktor is beletartozik (12). Aktiválódása a véralvadási mechanizmus beindítása mellett (XII-es faktor – aktivált XII-es faktor – XI-es faktor) a prekallikrein hasítását is eredményezi, így a kininogén irányában, de más vonatkozásokban is hatékony

peptidázt, kallikreint hoz létre (12). Mikroorganizmusok közvetlenül is aktiválhatják a prekallikrein-kallikrein képződésének folyamatát. A rendszerben alapvető fontosságú kallikrein, pontosabban kallikrein-fehérjecsoport a humán 19. kromoszómán található 15 génből expresszálódik, ami a humán genom legnagyobb proteázgénklaszterét jelenti (13). Érdekes észlelés volt, hogy adott feltételek között a kallikrein kininogén hiányában is aktiválta a B2-receptort. A kallikrein mint peptidáz további protein-proteináz rendszerekre is hat, serkenti a szöveti prorenin-renin átalakulást és ugyancsak serkenti a védelmi rendszer fontos alkotórészét, a komplement-rendszert is (például aktív C3b- és C3a-képződést indukál) (14). Facilitálja továbbá a plazminogén-plazmin átalakulást is, ami részben serkenti a véralvadási XII-es – XI-es faktorok aktiválódást, de végül vérrög-fibrinolysis is eredményez (10, 15). A szöveti kontaktrendszer, a bővített értelmezésű kinin-kallikrein rendszer a fehérvérsejtekkel, keringő macrophagokkal együtt a veleszületett immunrendszer alapvető alkotórésze. A szorosabban vett kallikrein-kinin rendszer fő produktumai a gyulladásgeneráló-értágító-mikrovaszularis érfal-permeabilitást fokozó bradikinin és aktív változatai. Ezek a szerkezeti humorális védelmi rendszer fontos faktoraként, igen sok közvetlen-közvetett autokrin-parakrin humorális hatásleágazódással, macrophagokból indukált citokinválaszokkal fejtik ki hatásukat. A rendszer működésének kontrollálhatatlan koagulációs és gyulladáshiperaktivitásba való átcsapását a XII-es faktort és a prekallikrein-kallikrein átalakulását egyaránt gátló C1-inhibitor kóros működése eredményezheti (16). A KKS fiziológiás regulációs jelentősége a klinikai tapasztalatok és állatkísérletes adatok alapján elsősorban a keringés optimalizálásában feltételezhető. Mindez a szív és az erek védelmét segíti elő a túlzott mérvű Ang II-hatást ellensúlyozó bradikinin értágító hatás (magnövekedett Ang II-koncentráció szupprimálja a vasodilatator DAB-t elbontó ACE-2-aktivitást) révén (16). Másfelől a protein és más vegyülettörmelékek eltávolítását elősegítő peptidázaktivitás kapcsán érvényesül. Mérlegelhetjük azt is, hogy a B2- és B1-receptorok a GPCR-családba tartoznak, amelyekre jellemző egy sor másodlagos jelzőváltó rendszer serkentése a G- $\alpha$ -n és változatain keresztül. Ilyen például a foszfolipáz-C, a mitogénaktivált proteinkináz és foszfolipáz A11–14 aktiválása. Ekkor egy sor további fontos élettani funkcióra gyakorolt regulációs hatás érvényesülését is feltételezhetjük [a vér glükózfelvétele, glikogénszintézis, vérnyomás-reguláció, inzulin iránti érzékenyítés proteinkináz- $\beta$

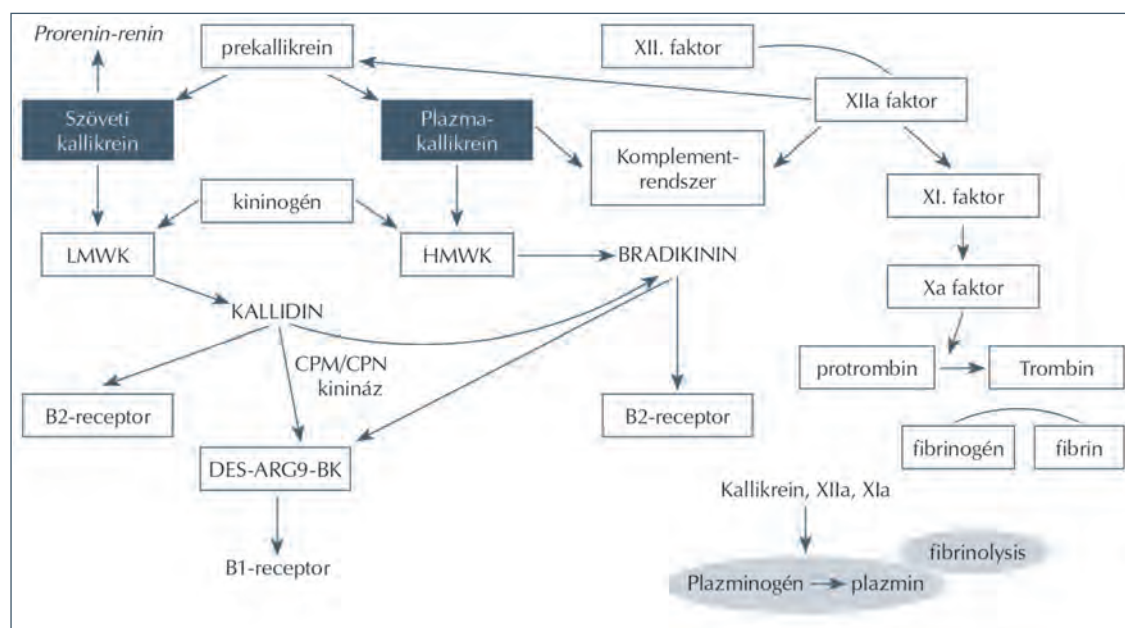
(AKT) révén, vagy antioxidatív stressz, endothel-NO-szintáz]. Ezeknek normális viszonyok között is nagy a jelentősége, de még nagyobb az ischaemia során a sejtek védelmében.

A KKS igazi jelentősége a patológiás veszélyeztetettség elhárítása (sérülés, fertőzés, gyulladás, fájdalom, kóros simaizom-kontrakció stb.). Adott szövetben a védelmi gyulladáshoz vezető markáns beindulása a mikrovaszularis permeabilitás ugrásszerű fokozódásával a plazma és a keringő alakos elemek extravasalis kilépésével jön létre. A bradikinin a B2-receptoron keresztül közvetlenül is indukálni képes a permeabilitásfokozódást. Másrészt ezt a hatást a részben bradikinin által is aktivált fehérvérsejtekből, keringő macrophagokból [felszínükön B2-, B1-receptor (17)] származó bioaktív produktumok eredményezik. Az interstitiumba kerülve aktiválják a prekallikrein-kallikrein átalakulást, így extrém mértékben növelik a szöveti a DAK/LYSDAB képződést. A kinin-kallikrein rendszernek a homeosztázis-visszaállítást célzó regulációs jelentőségét nagyszámú gyulladáshoz vezető kórfolyamatban igazolták (11). A KKS-t és annak a kallikrein közvetítette kapcsolatát a komplement és plazminogén-plazmin rendszerhez, valamint a prorenin-renin átalakuláshoz az 1. ábra mutatja.

## A bradikinin és aktív változatai, valamint egyéb vazoaktív peptidek szerepe

Különböző módszertani megközelítésekkel (18–22) egyre sokrétűbben igazolódott a nagyon súlyos, generalizált gyulladással járó állapotokban a bradikinin B2-receptor-tengely (BKB2R), illetve a lys-des-Arg (9) bradikinin és des-Arg (9) bradikinin/B1-receptor-tengely (LYSDAB/BKB1R, DAB/BKB1R) nagyfokú aktivitásnövekedésének jelentősége. A viharos gyulladást kiváltó vazoaktív peptid- és citokinválaszok a SARS-CoV-2 szerteágazó gyulladásfokozó támadáspontjai révén érvényesülnek. Az említett peptidek, receptoraik és a citokinek kétirányú stimulatív kölcsönhatásai vonatkozásában a koronavírus a gyulladást kiváltó és fokozó citokinfelszabadulást közvetlenül is fokozza (például I $\kappa$ B-degradáció fokozásával – NF- $\kappa$ B-szignalizáció – p65, p50 – gyulladásfokozó citokinek transzkripciója). Ugyanakkor a kinin-kallikrein rendszerre,

A fertőző mikroorganizmusokra reagáló rendszerbe a prekallikrein-kallikrein és kininogén mellett a XII-es véralvadási faktor is beletartozik.



**1. ábra.** A kontakt/kinin-kallikrein rendszer és regulációs összefonódásai a komplement, valamint a plazminogén-plazmin komponensekkel

CPM: karboxipeptidáz M, CPN: karboxipeptidáz N, HMWK: magas molekulásúlyú kininogén, LMWK: alacsony molekulásúlyú kininogén

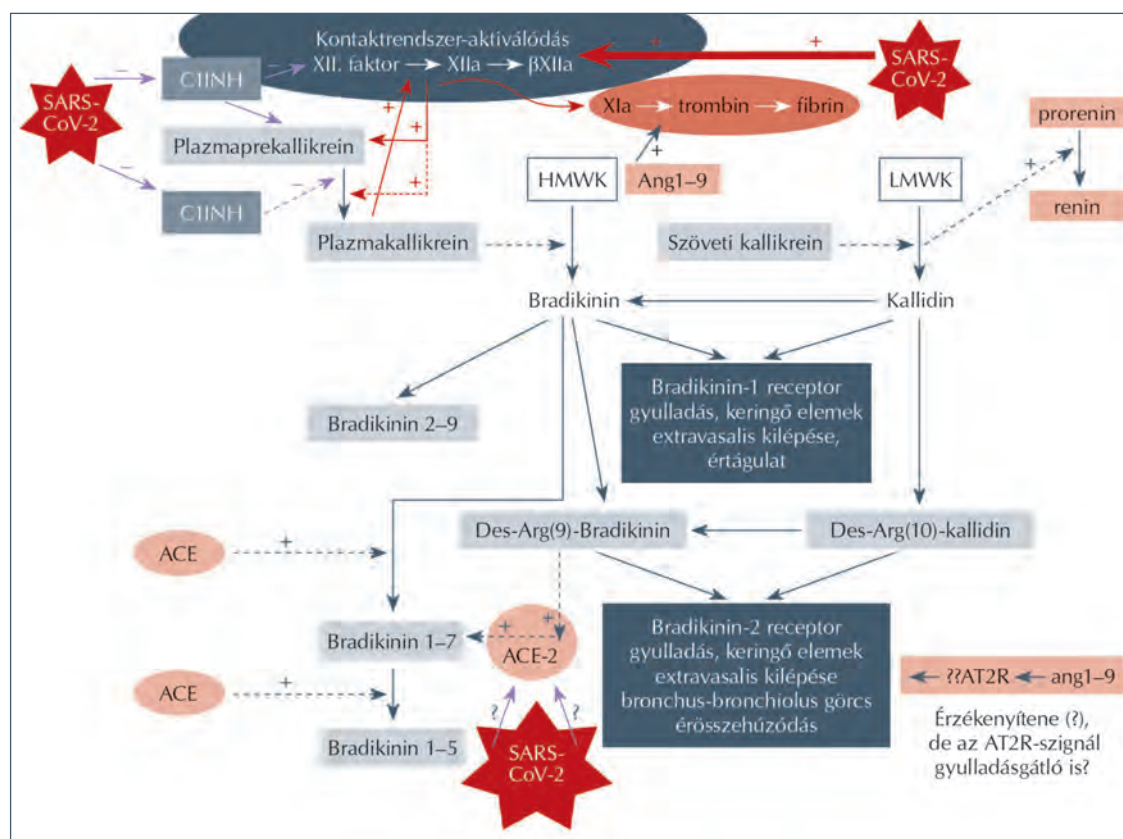
a renin-angiotenzin szisztémára és ezek interregulációjára is komplex hatást gyakorol. Ezek eredményeként a gyulladás- és permeabilitásfokozó bradikinin B2R, valamint a LYSDAB/BKB1R, DAB/BKB1R tengely nagyfokú aktiválódása következik be. Újabb ezen túlmenően egyéb, a szabályozásában részben a KKS-RAS intra/interaktív regulációs komponensekhez csatlakozó vazóaktív peptidek, az érző idegvégződésekből felszabaduló P-anyag és a neurotenszin gyulladásindukáló mediátor szerepét is megállapították (23). A bradikinin és aktív metabolitjai a gyulladást rendkívül erőteljesen fokozzák, és számos gyulladásgerjesztő citokin, elsősorban az IL-6 felszabadulását stimulálják. Ezért a citokinvihar terminológia helyett/mellett az ilyen igen gyorsan romló kórállapotokat vizsgáló közleményekben egyre gyakrabban bukkan fel a „bradykinin-storm”, vagy legutóbb a „vazóaktív peptidvihar” elnevezés. A kritikus mérvű szisztémás szervezeti gyulladásos állapot bradikinin-közpon-tú klinikai értelmezéséhez persze igen nagyszámú klinikai vizsgálat alapján lehetett csak eljutni, ma is sok lezáratlan kérdéssel. Az igen súlyos, többnyire Covid-19-ben légzési elégtelenség miatt meghalt betegek bronchialis mosófolyadékának kiterjedt módszertanú vizsgálataiban ma is igen sokszor ellentmondanak egymásnak a kísérletes eredmények. A Covid-19-kórállapotok értelmezéseiben megmaradt bizonytalanságok áthidalá-

sára a különböző gyulladást kiváltó és közvetítő faktorok génexpressziójának vizsgálatán túlmenően újabb eljárások kerültek előtérbe. Ilyen például a rendkívül gyorsan elbomló bradikinin és más gyulladásgerjesztő peptidek, regulátorok véré és egyéb közegbeli koncentrációjának tömegspektrometriás mérése (24).

## A SARS-CoV-2-fertőzés eddig ismert támadáspontjai a bradikinin-citokin vihar kialakulására

A SARS-CoV-2-fertőzés több támadáspontú serkentő hatását a bradikinin képződésére, gátló befolyását elbontásának mechanizmusaira a kallikrein-kinin rendszerben a 2. ábra mutatja.

Korábban is ismert volt, hogy a koronavírus-fertőzés kallikreinaktiválódást vált ki. Újabb vizsgálatok (25) alapján feltételezik, hogy ez a vírusnak már a legelső védelmi vonallal, az idegen DNS-t, RNS-t, idegen fehérjéket felismerő kontaktszisztéma-mediátoraival való találkozásánál történik. Ez a rendszer részét képező véralvadási XII-es faktor aktiválódását (XIIa faktor), majd az utóbbi a plazmaprekallikrein (a szöveti magas molekulásúlyú kininogénnel komplexitásban) fokozott expresszióját, kallikreinképződését váltja ki. Mindez úgy valósulhat meg, hogy a



2. ábra. Kinin-kallikrein rendszer, koagulációs kaszkád, bradikinin és aktív metabolitjainak hatástengelye, SARS-CoV-2 támadáspontok, a koronavírus-fertőzésben ugyancsak módosuló RAS-komponensekkel való regulációs interakciók

C1INH: C1-észteráz-inhibitor, HMWK: vérbeli magas molekulásúlyú kininogén, LMWK: szöveti kis molekulásúlyú kininogén, ACE: angiotenzinkonvertáló-enzim, AT2R: angiotenzin 2-es típusú receptora. A lila színű nyilak gátló hatást reprezentálnak

koronavírus szupprimálja a XII-es faktor aktiválódását, és a kallikreint is gátló C1INH gén (26) expresszióját/aktivitását (26). Hét SARS-CoV-2-fehérjéről is kimutatták, hogy gátolja a C1INH működését, fékező hatékonyságát az alvadási kaszkád (XII-XIIa-XIa), a kinin-kallikrein és a komplementszisztéma három komponense irányában (27). Aktiválódott KKS, gyulladásos közeg esetén egyébként a plazmin is facilitálja a kallikrein kininogént hasító, (bradi)kinint eredményező aktivitását (28). Kétségtelen, hogy közleményünk a kontakt/KKS-szisztéma meghatározó patomechanikai produktumát jelentő bradikinin képződésre és -hatásra összpontosít. Ezért fontos megemlíteni, hogy a súlyos Covid-19-kór állapotok nagyobb részében ugyanezen rendszer által regulált thromboinflammatio volt igazolható klinikailag domináns történésként (29).

A folyamat öngerjesztővé is válik, a keletkezett kallikrein által a XII-es faktor további aktiválódása révén. SARS-CoV-2-hatásban az ered-

ménysor az intrinsic koagulációs kaszkád aktiválódása, fibrin képződés, majd részben fibrinolysis érvényesülése is. Ugyanakkor a XII-es faktor által aktivált kallikrein bradikinin és aktív metabolitjainak képződését eredményezi. Ezek intenzitása koronavírus-fertőzött állapotban néha extrém mértékű lehet. A bradikinin és aktív metabolitja rendkívül hatékony agresszív gyulladáskeltő peptid: plazmaalkotórészek és alakelemek extravasalis kilépését váltják ki, stimulálják a szuperoxid-gyökök és a NO képződését, hisztamin, proinflammatorikus arachidonsav-produktumok, tumornekrózis-faktor- $\alpha$ , IL-6 és további citokinek felszabadulását (30, 31). Egészen friss kutatási eredmény (32), hogy az eddig inaktív (de stabil) fragmentumoknak tekintett bradikinin 1-7-nek és 1-5-nek is igen enyhe gyulladáskeltő hatása van, amit nem a B1-, vagy B2-receptor közvetít, és a bradikinin 1-9 peptiddel ellentétben nem fokozzák a microvascularis permeabilitást.

## KKS- és RAS-regulatív interakciók SARS-CoV-2-fertőzés során

Hogyan befolyásolják a RAS-peptidázok a bradikinin képződés komponenseit és koncentrációját, játszanak-e szerepet egyéb peptidázok is a proinflammatorikus peptidok regulációjában?

A SARS-CoV-2 kiemelt gyakorisággal fertőzi a keringési szervrendszer betegségeiben, hipertóniában, de még szorosabb összefüggésben, annak célszervi szövődményeiben szenvedőket. Időskorban nagy a hypertonia gyakorisága, a korosztály kétharmadát is érintheti. Mivel maga az érrendszer öregedése kiemelt kockázati tényező, a szövődmények gyakorisága is sokkal nagyobb. Így a Covid-19-pandémiában kiemelt kutatói figyelem irányult a klinikai lefolyás súlyosságának, a heveny légúti elégtelenségnek a RAS-hoz, illetve RAS-gátlókhoz fűződő (esetleg az ACE-2-aktivitás növelése révén), a szervezetben a koronavírus-fertőzést és annak dinamikáját elősegítő viszonyára. Jelen áttekintésben a fertőzött betegek több mint egytizedét érintő, a légutakon túlmenően sok más szervrendszert is magában foglaló hiperakut gyulladós, többnyire halállal végződő kórfolyamatban rövid kritikai áttekintést-értelmezést igényelnek a citokinvihart is magyarázó nagyfokú bradikinin szaporulat, így a kinin-kallikrein rendszer és a RAS regulációs egymásra hatásai is. A KKS-ben a plazmakallikrein aktiválni képes a RAS-ban a prerenint, és

fokozni a renin képződését. Ennél jóval összetettebb a RAS regulációs befolyása a KKS-re. Régen ismert kutatási tény, hogy az ACE-peptidáz szubsztrátspecifitása bradikinin irányában jóval kifejezettebb az angiotenzin I-hez képest. Jóval később feltárt összefüggés a RAS-regulációban kardinális szerepet játszó ACE-2-nek a nagyobb részt a bradikinin

2-receptort aktiváló des-arg (10) kallidint és des-arg (9) bradikinin elbontó-inaktiváló regulációs szerepe. Itt nem szükséges bemutatni azt a jól ismert tény, hogy az ACE-2 szerepe alapvető jelentőségű a koronavírus sejt felszíni kapcsolódásához (*spike protein*) és intracelluláris behatolásához. A megjelent számos korábbi publikáción túlmenően utalunk szerzőtársaink korábbi közleményeire is (4, 5).

A bradikinin felszaporodás, a bradikinin/aktív bradikininmetabolit → B2-B1 R tengely extrém

aktivitásnövekedés mechanizmusára a koronavírus által facilitált bradikinin képződésen túlmenően két értelmezés is érvényesült 2020 második felétől. A Veerdonk-féle elmélet/hipotézis (20) a korábbi kísérletes eredményekre alapozva magyarázza. Részben azokat logikailag hipotetikusan kiegészíti a hiperinflammatorikus „bradikinin vihar” a bradikinin bontás kritikus mérvű elégtelenségével, és az ezért felelős ACE-2-aktivitásnak a SARS-CoV-2 általi nagyfokú szuppressziójával (*spike* fehérje révén kötődés a membránális ACE-2-doménhez, majd sejten belüli internalizációs történéseken keresztül). Garvin és munkatársai (23) más módszertani megközelítést választottak a kérdés vizsgálatára. Koronavírussal fertőzött súlyos vuhani betegek bronchoalveolaris mosófolyadékával, így koronavírusos közegben tesztelték az epitelsejtekben a KKS- és RAS-regulációnak a gyulladás szempontjából fontosabb komponenseinek, illetve további proinflammatorikus mediátoroknak változásait. Nem az aktivitásukat/koncentrációjukat, hanem (csak) génjeik expressziójának mértékét vizsgálták. Az eredményeket fertőzésmentes kontroll génexpressziós eredményekkel hasonlították össze. A kontroll adatokhoz képest igen nagymérvű génexpresszió-növekedést találtak mind a kallikrein/kinin, mind a bradikinin B1- és B2-receptorok génexpressziójában. Ugyanakkor markánsan csökkent a bradikinin hasító ACE és neprilysin génexpresszió, de meglepetésükre rendkívül nagy volt az ACE-2 gén expressziója a kontrollhoz képest is. Az eredendően inhibitor D-vitamin/D-vitamin-receptor aktivitás csökkenésével, illetve facilitáló kallikreinközvetítéssel magyarázhatóan fokozott volt a renin, az angiotenzinogén, valamint az AT2R-expresszió. Ezzel szemben változatlan maradt az AT1R-expresszió. Garvin és munkatársai koncepciója szerint a koronavírus általi C1INH gén gátlásával a magas kallikreinaktivitás révén extrém fokban növekszik a bradikinin képződés, amelynek „viharos” hatásérvényesüléséhez az AT2R bradikininreceptort érzékenyítő hatása is hozzájárulna. Az AT2R-aktiválódást viszont az alacsony ACE- és a magas ACE-2-aktivitással magyarázhatóan a RAS belső regulációjában az ACE-peptidáz aktivitása által szabályozott angiotenzin I-II átalakulás helyett egy ACE-2 által vezérelt angiotenzin 1-9 irányú eltolódás érvényesülése magyarázná. Az angiotenzin 1-9 viszont az alacsony ACE-aktivitás miatt nem képes kellő intenzitással tovább hasadni angiotenzin 1-7-té, amely a gyulladáscsökkentő MAS-receptort aktiválná. Ennek a koncepciónak az a gyengesége, hogy ellentmondásos, mivel újabbban más tanulmányokban egyértel-

A kinin-kallikrein rendszer homeosztázis-visszaállítást célzó regulációs jelentőségét nagyszámú gyulladós kórfolyamatban igazolták.

műen igazolódott az AT2R gyulladáscsökkentő befolyása (33).

További vazóaktív peptidok is rendelkeznek gyulladáserjesztő hatással. Ilyen peptid az érző idegi eredetű P-szubsztancia az agyban, és a perifériásan is képződő neurotensin, amelyek a microvascularis permeabilitást is szignifikánsan növelik (23). Mindkét peptid érdekessége, hogy ezeket nemcsak a neurotensinpeptidáz, de a RAS belső regulációjában részt vevő ACE és neprilysin is képes hasítani. Ugyanakkor a bradikinin az ACE és a neprilysin mellett még a neurotensinpeptidáz is bontani képes. Egyes adatok szerint úgy tűnik, hogy a koronavírus-fertőzés ezen peptidázok aktivitását is csökkenti, aminek következménye a szubsztát vazóaktív, gyulladásközvetítő peptidok aktivitásának fokozódása.

## Lehetséges terápiás beavatkozások

Milyen speciálisan bradikinin-kapcsolatú terápiás beavatkozások, rendszabályok jöhetnek szóba a Covid-19 súlyosságának mérséklésére, ha elfogadjuk a bradikinin kiemelkedő jelentőségű szerepét a Covid-19 igen súlyos, légzési elégtelenséghez vezető súlyos tüdőgyulladással, szisztémás gyulladáshoz vezető állapotokkal, domináns IL-6-aktivitás robbanással járó klinikai változataiban?

1. Figyelemmel a KKS-komplex szabályozására, a legegyszerűbb megoldásnak a bradikinin *B1- és B2-receptor blokkolása* kínálkozik. B2-receptor-gátló terápiás lehetőséggel ma már rendelkezünk, ebből a legmegbízhatóbb az icatibant (34), de klinikailag alkalmazható B1-receptor-blokkoló szer még nem elérhető. Jóval több kérdőjelet, esetleg csapdát is tartogat a *bradikinin-képződés gátlásának, vagy a bradikininbontás szubsztát-specifikus fokozásának megvalósítása*. Ezek a beavatkozások „önmaguk jogán” is, illetve a KKS-reguláció és következményeinek komplexitása miatt más fontos élettani szabályozások zavarait is előidézhetik. A legtöbb specifikus klinikai tapasztalatot ezek egyértelmű hatékonyságáról egy ritka betegség, az örökletes angiooedema/angioneurotikus oedema kezelési próbálkozásai során szereztek. Ennek vitális fenyegetettséget is jelentő, bradikininindependens heveny kórállapotát gyakran ACE-inhibitor alkalmazása provokálta. A SARS-CoV-2 kiváltotta, nagyon súlyos, légzési elégtelenséghez vezető tüdőgyulladás morfológiai képe tulajdonképpen csaknem teljesen megfelel a C1INH hiányakor, vagy funkcióelégtelensége esetén (esetleg ACEI-vel provokált) hevenyen kialakuló angioneuroti-

kus oedemának. Igen súlyos Covid-19-ben történő terápiás próbálkozásokra a bradikinin súlyos klinikai hatásainak specifikus fékezésére a B2-receptort gátló icatibant túl jelenleg az elsődlegesen a humán plazmából kivont, ma már szintetizált, a KKS-t aktiváló kontakt rendszer aktiválódását gátló, de a kallikreint közvetlenül is fékező *C1INH kallikreininhibitor (plazma eredetű) készítménye* áll rendelkezésre. Továbbá használható a humán C1-észteráz-inhibitor (35, 36); szintetikus rekombináns gyártmány az alpha-conestat (37), valamint a szintetikus kallikreingátló escallantid is (38). E készítmények potenciális mellékhatásai sajnos nem elhanyagolhatók, és a magas ár is fékezte valamelyest gyakoribb „bevetésüket” a súlyos Covid-állapotokban. Kiszámú koronavírus-fertőzöttékben már biztató eredmények születtek. Harminc, kétoldali tüdőgyulladásban szenvedő betegen mind a C1-észteráz/kallikrein inhibitor, mind az icatibant alkalmazása a kontroll terápiás ellátáshoz képest szignifikánsan javította a tüdő CT-leletét, és a javulást jelző eosinophilszám-növekedést (39).

Egy még kisebb esetszámú tanulmány (9 plusz icatibant kezelt és 18, kontrollkezelést kapott tüdőgyulladásban szenvedő betegnél) a bradikinin B2-receptor-blokkolás egyértelmű csökkenést eredményezett az oxigénigényben (31, 40). Egy nagyobb esetszámú fázis 2 tanulmány Covid-19-betegekben icatibant, illetve C1-észteráz/kallikrein inhibitor alkalmazásával 2021. április végén fog lezárulni (41). Szintetikus rekombináns conestat alfa készítménnyel is folytattak vizsgálatokat (42). Az eddigi bradikinin-képződést kallikreininhibícióval, és a hatást egyelőre csak a B2-receptor gátlásával fékező humán vizsgálati eredmények arra is utalnak, hogy a keringő és szöveti közegben a szokványosan gyorsan elbomló bradikinin magas koncentrációja kiemelten fontos, de nem kizárólagos kóroki tényező a súlyos állapot, a citokinvihar fenntartásában. A mellékhatások mérséklésére valószínűleg csökkent dózissal, kombinált C1INH és icatibant támadáspontú terápiás beavatkozások lesznek a továbbiakban inkább sikeresek. További kérdés, hogy mennyire lehet agresszív a KKS fékezése, mivel C1INH elég széleskörűen gátolja még az adaptív immunválaszokat, a védelmet is jelentő gyulladáshoz vezető reakciót, ami akár az állapot romlását is eredményezheti (43).

2. *Citokinek célzott gátlása* súlyos tüdőgyulladással és szisztémás gyulladással járó koronavi-

Súlyos Covid-fertőzésben a citokin sajátos összetételűnek bizonyult: hiperreaktív és maladaptív immunválaszt is tükrözött.



rus-fertőzöttekben. A koronavírus más támadáspontjai által is generált, a gyulladás mértékét alapvetően meghatározó bradikininhatások közvetítésében vezető szerepet játszó interleukin-6 gátlása monoklonális antitest- (tocilizumab-) kezeléssel már kisszámú betegben jelentősen javította a klinikai kimenetelt. Ilyen vonatkozású sikeres beavatkozásról hazai beszámoló is született (44). Ugyanakkor a korai sikerek után sikertelen eredmények is voltak. A klinikai bevezetésre alkalmas tocilizumab- és sarilumabkészítményeken túl további hatékony, mellékhatásmentes IL-6-blokkolók megtalálása látszik szükségesnek (10, 45).

3. Garvin és munkatársai szerint az *in vitro* fertőzött sejtekben kiugróan magas az ACE-2 gén expressziója (23). Nagyon valószínű azonban, hogy ez inkább csak az egybekötődött SARS-CoV-2 és az ACE-2 internalizációja során az ACE-2 protein kiiktatódását ellensúlyozó reakció. Így az aktuális ACE-2-aktivitás az adott közegben a Veerdonk-hipotézisnek (20) megfelelően mégiscsak szignifikánsan alacsony. Az így szintetizált ACE-2-infúzió elvileg hasznos volna (a keringésben megköti, és nem engedi a sejtmembrán ACE-2-höz a fertőző vírust és bontja a bradikint), a hatás azonban a mellékhatások miatt továbbra is igen sok bizonytalansággal, akár csapdákkal tarkított. Mivel egyre újabb és újabb RAS-KKS reguláción kívüli szabályozó szerepét tárták fel, ezek arra figyelmeztetnek, hogy jelenlegi ismereteink még nem elégségesek a szintetizált ACE-2 infúziós készítmények biztonságos alkalmazására súlyos Covid-19-állapotokban. Nem elégségesek, mivel a terápiás hatás egyes komponenseinek bizonytalanságán túlmenően és a SARS-CoV-2-ACE-2 internalizációs történéseinek még ismeretlen elemein, az aktuális RAS-KKS-zavarokon túl nagyfokú komorbiditás esetén is igen sok váratlan, nemkívánatos hatásra, vagy akár súlyosabb mellékhatásra is számíthatunk (46).

4. Galvin és munkatársai csökkent ACE-gén-expressziót találtak SARS-CoV-2-fertőzött sejtenyészetben (23). Amennyiben elfogadjuk, hogy koronavírus-fertőzésben a bradikininvihar egyik alapvető meghatározója az aktív bradikininmetabolitot elhasító ACE-2 peptidázaktivitás kritikus csökkenése, akkor logikailag nem látszik szerencsésnek, hogy a bradikinin elbontó hatását még nagyobb szubsztrátspecifikussággal biztosító ACE-aktivitást tovább csökkentjük ACE-gátló kezeléssel. Ennek a megfontolásnak klinikai alátámasztását jelentheti a szív- és érrendszeri betegek kis hányadában a főleg nagyobb ACEI-dózisok esetén jelentkező, a bradikinin-elbontás csökkenésével értelmezhető. Jól ismert

mellékhatás a száraz köhögés, amely koronavírus-fertőzöttekben is jellemző korai panasz. Részben további klinikai párhuzam vonható az angioneurotikus oedémának azzal a változatával, amely az előzőnél sokkalta súlyosabb gyulladásos következményekkel jár. Ez a magas bradikinin-szinttel járó kórállapot – akár már közepes dózisu ACEi által provokáltan – csökkent C1INH (kallikrein inhibitor) aktivitású személyekben fordul elő. Súlyos SARS-CoV-2-fertőzött állapotban a hiperaktívuló KK rendszerben létrejött igen magas bradikinin-szint, és a vírus-ACE-2-kötődés, majd endocitózis következtében szupprimált ACE-2 általi bradikinin-elbontás elégtelensége áll fenn. Ezért logikusnak és megalapozottnak látszik a következtetés az ACE-gátlóknak, főleg nagyobb dózisu alkalmazásainak az elkerülésére és ARB, vagy más antihipertenzív támadásponttal való helyettesítésére. Ez a logikai terápiás következtetés, az ACEi alkalmazásának károssága SARS-CoV-2-fertőzés esetén viszont az eddigi nagy esetszámú obszervációs, többnyire retrospektív tanulmányokban nem kapott eddig még alátámasztást. Túlnyomó hányadukban ACEi alkalmazása nem módosította a klinikai kimenetelt. Az is igaz, hogy ezekben nem kapott kielégítő figyelmet a bradikininviharnak megfelelő súlyos esetek, és az azokban igazoltan megvalósult ACEi-gyógyszerelés és a magas dózisu beavatkozások elemzése. Három friss randomizált tanulmányból problémamentesen inkább csak *Cohen JB*-munkacsoport eredménye látszik meggyőzőnek: az ACEi-kezelés (csak ACEi alkalmazás igen/nem szerepel) felüggesztése, átváltása más támadáspontra nem befolyásolta a kimenetelt (47). Az eredmény másfelől úgy is értelmezhető, hogy a rendkívül összetett támadáspont együttesen aktiválódo gyulladásrendszerben ezt a mechanizmust elfedi más támadáspontok következményeinek sokasága, vagy akár a RAAS-KKS interakcióinak összetettsége. Megjelent azonban néhány olyan közlemény is, amelyek alapján talán továbbra is képlekenynek tekinthető az ACEi-alkalmazás kérdése súlyos bradikininviharban, nagyfokú légzési elégtelenség esetén. Erre figyelmeztet ugyanakkor egy nagy esetszámú friss közlemény (48), a *Veterans Administration* egy SARS-CoV-2-fertőzésen átesett hipertóniások állapotát áttekinthető nagyobb tanulmánya. Ez egyrészt igazolta, hogy ACEi-kezeltekben nem csak nagyobb volt a kórházi felvételt igénylők aránya. Jólal fontosabb, és a kérdéskörhöz adekvátabb eredmény volt, hogy az igazán súlyos tüdőgyulladásban-légzési elégtelenségben szenvedők körében a lélegeztetőgépre szorultak aránya is szignifikánsan magasabb volt ACE-gátló szerrel kezelttekben (48).

A SARS-CoV-2 behatolása a humán szervezetbe tehát több alapvető fontosságú szabályozó rendszert érint rendkívül komplex, és részben még nem teljesen feltárt módon. Érvényes ez a koronavírus-fertőzés súlyos következményeiben kardinális szerepet játszó bradikinin-citokin reakció kialakulására és következményeire is. Az ACE-2-változások és következményeinek tisztázása még ellentmondásos, és ez nyilvánvalóan igaz az általunk áttekintett rész-

témakörre is. Egy friss áttekintés (49) figyelmet bennünket azokra az obszervációs tanulmányok módszertanából következő bizonytalanságokra, amelyek azok következtetéseiben, és jelen következtetéseinkben is óvatosságra intenek. Arra hívják fel a figyelmet, hogy egyre több transzlációs kutatás, randomizált, bizonyítékalapú klinikai tanulmány (szerintünk főleg a nagyon súlyos esetekben) szükséges meg a kérdés vizsgálatában.

## Irodalom

1. Sasson I. Descriptive finding age and COVID-19 mortality: A comparison of Gompertz doubling time across countries and causes of death. *Demographic Research* 2021;44(16): 379-96. <https://doi.org/10.4054/DemRes.2021.44.16>
2. Poletti P, Tirani M, Cereda D, Trentini F, Guzzetta G, Marziano V, et al. Age-specific SARS-CoV-2 infection fatality ratio and associated risk factors, Italy, February to April 2020. *Euro Surveill* 2020;25(31):2001383. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.31.2001383>
3. Liu Z, Xiang J, Wang Y, Song B, Gu X, Gua L, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: A retrospective cohort study. *Lancet* 2020;395:1054-62. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
4. Kékes E, Székács B, Nagy J, Kovács T. Hypertonia és Covid-19. I. rész. *Hypertonia és Nephrologia* 2020;24(3):115-20. <https://doi.org/10.33668/HN.24.011>
5. Székács B, Kékes E, Nagy J, Kovács T. Hypertonia és Covid-19. II. rész. *Hypertonia és Nephrologia* 2020;24(5):205-13. <https://doi.org/10.33668/hn.24.023>
6. Wang Y, Wang Y, Chen Y, Qin Q. Unique epidemiological and clinical features of the emerging 2019 novel coronavirus pneumonia (COVID-19) implicate special control measures. *J Med Virol* 2020;92:568-76. <https://doi.org/10.1002/jmv.25748>
7. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: Summary of a report of 72314 cases from the chinese center for disease control and prevention. *J Am Med Assoc* 2020;323:1239-42. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>
8. Iwasaki M, Saito J, Zhao H, Sakamoto A, Hirota K, Ma D. Inflammation triggered by SARS-CoV-2 and ACE2 augment drives multiple organ failure of severe COVID-19: Molecular mechanisms and implications. *Inflammation* 2020;1-22. <https://doi.org/10.1007/s10753-020-01337-3>
9. Buszko M, Nita-Lazar A, Park JH, Schwartzberg PL, Vertehelyi D, Young HA, et al. Lessons learned: new insights on the role of cytokines in COVID-19. *Nature Immunology* 2021;22:404-11. <https://doi.org/10.1038/s41590-021-00901-9>
10. The dynamic changes in cytokine responses in COVID-19: a snapshot of the current state of knowledge. *Nature Immunology* 2020;21:1146-51. <https://doi.org/10.1038/s41590-020-0779-1>
11. Wong MKS. Kallikrein-Kinin System. In: Handbook of Hormones / Comparative Endocrinology for Basic and Clinical Research. Takei Y, Ando H, Tsutsui K (eds.). Academic Press; 2016. p. 266-7. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801028-0.00030-1>
12. Colman RW, Schmaier AH. Contact system: a vascular biology modulator with anticoagulant, profibrinolytic, antiadhesive, and proinflammatory attributes. *Blood* 1997;90(10): 3819-43. <https://doi.org/10.1182/blood.V90.10.3819>
13. Wu K. Contact pathway of coagulation and inflammation. *Thrombosis Journal* 2015;13:17. <https://doi.org/10.1186/s12959-015-0048-y>
14. Yousef GM, Diamandis EP. The new human tissue kallikrein gene family: structure, function, and association to disease. *Endocr Rev* 2001;22:184-204. <https://doi.org/10.1210/er.22.2.184>
15. Irmischer S. Kallikrein cleaves C3 and activates complement. *J Innate Immun* 2018;10:94-105. <https://doi.org/10.1159/000484257>
16. Colman RW. Activation of plasminogen by human plasma kallikrein. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 1969;35(2):273-9. [https://doi.org/10.1016/0006-291X\(69\)90278-2](https://doi.org/10.1016/0006-291X(69)90278-2)
17. Deshotels MR, Xia H, Sriramula S, Lazartigues E, Filipcanu CM. Angiotensin II mediates angiotensin converting enzyme type 2 internalization and degradation through an angiotensin II type I receptor-dependent mechanism. *Hypertension* 2014;64:1368-75. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03743>
18. Bourdet B, Pecher C, Minville V, et al. Distribution and expression of B2-kinin receptor on human leukocyte subsets in young adults and elderly using flow cytometry. *Neuropeptides* 2010;44:155-61. <https://doi.org/10.1016/j.npep.2009.12.005>
19. Olbei M, Hautefort I, Modos D, Treveil A, Poletti M, Gul L, et al. SARS-CoV-2 causes a different cytokine response compared to other cytokine storm-causing respiratory viruses in severely ill patients. *Front Immunol* 2021;12:article 629193. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.629193>
20. Sodhi CP, Wohlford-Lenane C, Yamaguchi Y, Prindle T, Fulton WB, Wang S, et al. Attenuation of pulmonary ACE2 activity impairs inactivation of des-Arg9 bradykinin/BKB1R axis and facilitates LPS-induced neutrophil infiltration. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2018;314:L17-L31. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00498.2016>
21. De Maat S, de Mast Q, Danser AHJ, van de Veerdonk FL, Maas C. Impaired breakdown of bradykinin and its metabolites as a possible cause for pulmonary edema in COVID-19 infection. *Semin Thromb Hemost* 2020;46: 835-7. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1712960>
22. Dagnino AA, Campos MM, Silva RBM. Kinins and their receptors in infectious diseases. *Pharmaceuticals* 2020; 13:215. <https://doi.org/10.3390/ph13090215>
23. Garvin MR, Alvarez C, Miller JJ, Prates ET, Walker AM, Amos BK, et al. A mechanistic model and therapeutic interventions for COVID-19 involving a RAS-mediated bradykinin storm. *Elife* 2020;9:e59177. <https://doi.org/10.7554/eLife.59177>
24. Karamyan VT. Between two storms, vasoactive peptides or bradykinin underlie severity of COVID-19? *Physiological Reports* 2021;9(5):e14796. <https://doi.org/10.14814/phy2.14796>
25. Gangnus T, Burckhard BB. Sensitive mass spectrometric

- determination of kinin kallikrein system peptides in light of COVID 19. *Sci Rep* 2021;11(1):3061. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-82191-7>
26. Meini S, Zanichelli A, Sbrojavacca R, Iuri F, Roberts AT, Suffritti C, et al. Understanding the pathophysiology of COVID-19: Could the contact system be the key? *Front Immunol* 2020;11:2014. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.02014>
  27. Kaplan AP, Joseph K. Pathogenesis of hereditary angioedema: the role of the bradykinin-forming cascade. *Immunol Allergy Clin N Am* 2017;37:513-25. <https://doi.org/10.1016/j.iac.2017.04.001>
  28. Thomson TM, Toscano-Guerra E, Casis E, Paciucci R. C1 esterase inhibitor and the contact system in COVID-19. *British Journal of Haematology* 2020;190:520-4. <https://doi.org/10.1111/bjh.16938>
  29. Kleniewski J, Blankenship DT, Cardin AD, Donaldson V. Mechanism of enhanced kinin release from high molecular weight kininogen by plasma kallikrein after its exposure to plasmin. *J Lab Clin Med* 1992;120:129-39.
  30. Oehmcke-Hecht S, Köhler J. Interaction of the human contact system with pathogens-an update. *Front Immunol* 2018;9:312. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00312>
  31. Marceau F, Bachelard H, Bouthillier J, Fortin JP, Morissette G, Bawolak MT, et al. Bradykinin receptors: agonists, antagonists, expression, signaling, and adaptation to sustained stimulation. *Int Immunopharmacol* 2020;82:106305. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.106305>
  32. Souza-Silva I, de Paula C, Bolais-Ramos L, Santos A, da Silva F, de Oliveira V, et al. Peptide fragments of bradykinin show unexpected biological activity not mediated by B1 or B2 receptors. *Authorea*. January 29, 2021. (Submitted to *British Journal of Pharmacology* 23 Jan 2021, Editorial Decision: Revise Minor 26 Feb.2021). <https://doi.org/10.22541/au.161194577.79249414/v1>
  33. Cha SA, Park BM, Kim SH. Angiotensin-(1-9) ameliorates pulmonary arterial hypertension via angiotensin type II receptor. *Korean J Physiol Pharmacol* 2018;22:447-56. <https://doi.org/10.4196/kjpp.2018.22.4.447>
  34. Bork K, Frank J, Grundt B, Schlattmann P, Nussberger J, Kreuz W. Treatment of acute edema attacks in hereditary angioedema with a bradykinin receptor-2 antagonist (Icatibant). *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:1497-503. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2007.02.012>
  35. Zuraw BL, Busse PJ, White M, Jacobs J, Lumry W, Baker J, et al. Nanofiltered C1 inhibitor concentrate for treatment of hereditary angioedema. *N Engl J Med* 2010 363(6):513-22. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0805538>
  36. Martinez-Saguer I, Cicardi M, Suffritti C, Rusicke E, Aygoren-Pursun E, Stoll H, et al. Pharmacokinetics of plasma-derived C1-esterase inhibitor after subcutaneous versus intravenous administration in subjects with mild or moderate hereditary angioedema: The PASSION study. *Transfusion* 2014;54:1552-61. <https://doi.org/10.1111/trf.12501>
  37. van Doorn MB, Burggraaf J, van Dam T, Eerenberg A, Levi M, Hack CE, et al. A phase I study of recombinant human C1 inhibitor in asymptomatic patients with hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116(4):876-83. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2005.05.019>
  38. Lumry WR, Bernstein JA, Li H, MacGinnitie AJ, Riedl M, Soteres DF, et al. Efficacy and safety of ecallantide in treatment of recurrent attacks of hereditary angioedema: Open-label continuation study. *Allergy Asthma Proc* 2013;34:155-61. <https://doi.org/10.2500/aap.2013.34.3653>
  39. Mansour E, Palma AC, Ulař RG, Ribeiro LC, Bernardes AF, Nunes TA, et al. Safety and outcomes associated with the pharmacological inhibition of the kinin-kallikrein system in severe COVID-19. *Viruses* 2021;13(2):309. <https://doi.org/10.3390/v13020309>
  40. van de Veerdonk FL, Kouijzer IJE, de Nooijer AH, van der Hoeven HG, Netea MG, Brüggemann RJM. Outcomes associated with use of a kinin B2 receptor antagonist among patients with COVID-19. *JAMA Network Open* 2020;3(8):e2017708. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.17708>
  41. Mansour E, et al. Evaluation of the efficacy and safety of icatibant and C1 esterase/kallikrein inhibitor in severe COVID-19: study protocol for a three-armed randomized controlled trial. *Trials* 2021;22:71. <https://doi.org/10.1186/s13063-021-05027-9>
  42. Urwyler P, Moser S, Charitos P, Heijnen IAFM, Rudin M, Sommer G, et al. Treatment of COVID-19 with conestat alfa, a regulator of the complement, contact activation and kallikrein-kinin system. *Front Immunol* 2020;11:2072. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.02072>
  43. Hausburg MA, Banton KL, Roshon M, Bar-Or D. Clinically distinct COVID-19 cases share notably similar immune response progression: A follow-up analysis. *Heliyon* 2021;7(1):e05877. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e05877>
  44. Lakatos B, Gopcsa L, Gondos E, Riczu A, Várnai Z, Nagy É, et al. Citokinellenes terápia az új típusú koronavírus okozta megbetegedés (COVID-19) kezelésében - tocilizumab elsőként való alkalmazása egy hazai infektológiai osztályon (A COVID-19-pandémia orvosszakmai kérdései). *Orvosi Hetilap* 2020;161(26):1070-7. <https://doi.org/10.1556/650.2020.31899>
  45. Chakraborty C, Sharma AR, Bhattacharya M, Sharma G, Lee S-S, Agoramoorthy G. COVID-19: consider IL-6 receptor antagonist for the therapy of cytokine storm syndrome in SARS-CoV-2 infected patients. *J Med Virol* (2020)92:2260-2. <https://doi.org/10.1002/jmv.26078>
  46. Jia H, Neptune E, Cui H. Targeting ACE2 for COVID-19 Therapy: Opportunities and challenges. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology* 2021;64(4):416-25. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2020-0322PS>
  47. Cohen JB, Hanff TC, William P, Sweitzer N, Rosado-Santander NR, Medina C, et al. Continuation versus discontinuation of renin-angiotensin system inhibitors in patients admitted to hospital with COVID-19: a prospective, randomised, open-label trial. *The Lancet Respiratory Medicine* 2021;9(3):275-84. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30558-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30558-0)
  48. Li M, Wang Y, Ndiwane N, Orner MB, Palacios N, Mittler B, et al. Association of COVID-19 occurrence and severity with ACEI and ARB in patients with hypertension. *PLoS ONE* 2021;16(3):e0248652. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0248652>
  49. Gressens SB, Leftheriotis G, Dusssale JC, Flamant M, Levy BI, Vidal-Petiot E. Controversial roles of the renin angiotensin system and its modulators during the COVID-19 pandemic. *Front Physiol* 2021;12:624052. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.624052>

## RAAS-gátló kezelés – Covid-pandémia

KÉKES EDE

### RAAS INHIBITORS THERAPY – COVID-19 PANDEMIC

A SARS-CoV-2 okozta különböző méretű és lefolyású akut légzési szindróma ma az egészségügyi rendszerek legnagyobb kihívása világszerte. A Covid-19 klinikai képeinek kialakulásában döntő szerepe van a renin-angiotenzin-aldosztezon, valamint a kinin-kallikrein rendszernek, illetve ezen rendszerekben belül két endopeptidáznak, az ACE és ACE-2 enzimeknek. Az ACE által stimulált Ang II/AT1R tengely káros hatásait (oxidáns, gyulladáskeltő hatás, vasoconstrictio) az ACE-2 által indukált AT2R- és MasR-aktivitás (antioxidáns, gyulladáscsökkentő hatás, vasodilatatio) ellensúlyozza. A SARS-CoV-2 azért okoz ilyen súlyos tüdő- és szisztémás gyulladást, mert az ACE-2-t, mint a tüdő fontos védelmi tényezőjét, károsítja a SARS-CoV-2 fehérjétűskéje az ACE-2-höz kötődéssel, ami az ACE-2-szint csökkenéséhez vezet. Ezzel párhuzamosan fokozott a bradikinintermelődés, amely a BKB1- és BKB2-receptorok révén ugyancsak erősíti a SARS-CoV-2 gerjesztette citokinvihart. Mivel a RAAS-gátló szerek (ACEI, ARB) különböző támadási helyeken és különböző mértékben befolyásolják a két említett szabályozó rendszert és enzimeket, sürgős volt szerepük tisztázása a Covid-fertőzés során, hiszen alkalmazásuk igen kiterjedt és nélkülözhetetlen pillére számos népbetegségnek (hypertonia, cardiorenalis anyagcsere-betegségek). A patofiziológiai és kísérletes adatok alapján jogosan feltételezhető, hogy Covid-fertőzésben a társbetegségekkel járó esetekben – kifejezetten az idős egyéneknél – a csökkent ACE-2-expressziót a RAAS-gátlók helyreállíthatják, és újra érvényesülni tud az elmaradt, vagy csökkent védőhatás. Ez a védőhatás mindkét RAAS-gátlóra érvényes. A klinikai vizsgálatok egyértelműen alátámasztják a különböző nemzetközi társaságok deklarált véleményét, miszerint a RAAS-gátlók alkalmazása nem növeli a Covid-19-előfordulást, illetve a súlyos, kritikus Covid-betegek megjelenésének kockázatát. Ennek értelmében az elindított RAAS-gátló kezelést folytatni lehet és szükséges a Covid-19 betegség kialakulása folyamán.

Acute respiratory syndrome with various signs and outcomes caused by the SARS-CoV-2 virus is the biggest challenge facing health systems worldwide today. The renin-angiotensin-aldosterone and kinin-kallikrein systems and within these two endopeptidases (ACE and ACE2) play a crucial role in the developing clinical feature of COVID-19. Adverse effects of the ACE-stimulated Ang II/AT1R axis (oxidant, pro-inflammatory effect, vasoconstriction) are counterbalanced by the ACE2-induced AT2R and MasR activities (antioxidant, anti-inflammatory effect, vasodilation). The severity of SARS-CoV-2 pneumonia and systemic inflammation explains the impairment of ACE2 (as an important defence factor of the lungs) caused by the binding spike protein of the SARS-CoV-2, which decreases the ACE2 levels. In parallel, bradykinin production also increases and intensifies the SARS-CoV-2-induced cytokine storm through the BKB1 and BKB2 receptors. Since the RAAS inhibitors (ACEI, ARB) affect the two regulatory systems and enzymes at different sites and to different degrees, their role must urgently have been clarified in the COVID-19 since their use is essential and general of many population-wide diseases (hypertension, cardiovascular, renal and metabolic conditions). Based on pathophysiological and experimental data, it is reasonable to hypothesize that in COVID-19 with comorbidities, especially in the elderly, the decreased ACE2 expression may be restored by RAAS inhibitors and the missed or reduced protective effect may be revitalised. This protective effect applies to both RAAS inhibitors. Clinical trials clearly support the declared opinion of many international societies that the use of RAAS inhibitors does not increase the risk of the occurrence of SARS-CoV-2 in itself let alone the severe and critical cases. Accordingly, initiated RAAS inhibitor therapy not only may rather must be continued during the development of COVID-19.

**Covid-19, RAAS, kinin-kallikrein rendszer,  
RAAS-gátló gyógyszerek**

**COVID-19, RAAS, kinin-kallikrein system,  
RAAS inhibitor drugs**

prof. dr. KÉKES Ede (levelezési cím/correspondence): Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, Kardiológiai Tanszék/University of Pécs, Clinical Center, Department of Cardiology; H-7624 Pécs, Ifjúság útja 13. E-mail: kekesede@gmail.com

Érkezett: 2021. május 13. Elfogadva: 2021. június 29.

<https://doi.org/10.33616/lam.31.029>

**A**SARS-CoV-2 okozta Covid-19 különböző súlyosságú és lefolyású akut légzési szindrómát okoz, amely kritikus formájában magas halálozási arányhoz vezet, és jelenleg az egészségügy legfontosabb problémája a világban. A súlyosabb klinikai megjelenés kockázata nagyobb a férfiaknál és meredeken emelkedik az életkor előrehaladásával, de gyakori a krónikus társbetegségek jelenléte is. Már a betegség első megjelenése során a WHO (1) a betegséget – kínai adatok alapján – négy klinikai csoportra osztotta: enyhe lefolyású, közepes tünetekkel járó, valamint súlyos és kritikus állapotú betegségre. A diagnózis megerősítése általában 3–5 napot vesz igénybe. A betegség átlagos lefolyási ideje enyhe esetekben 2 hét, súlyos és kritikus esetekben 3–6 hét. A súlyos esetek kifejlődése általában 1 hét alatt következik be.

A WHO adatai alapján a populáció nagyságához mért végzetes kimenetel nyers letalitási aránya (crude fatality rate, CFR) 3,8% a különböző súlyosságú megjelenési forma szerint. A halálozás aránya az életkortól és a nemtől is függ, a legmagasabb 80 év felett volt (21,9%), míg férfiaknál 4,7%, nőknél 2,8%. Nagy különbség volt a társbetegséggel vagy a nélküli esetek CFR-je között. Utóbbiak nélkül a halálozás 1,4%, társbetegséggel 13,2% (1).

## Az alapterbetegségek és a Covid-19 kimenetelének összefüggése

Fang és munkatársai (2) 2020-ban megjelent felvetése világszerte felborzolta a kedélyeket, miszerint a hypertóniában és/vagy diabetesben is szenvedő betegeknél nagyobb a súlyos, halálos kimenetelű lefolyás kockázata. Ennek tisztázása érdekében világszerte intenzív vizsgálatok indultak.

A Kínából (3), Európából (4, 5) és az Amerikai Egyesült Államokból (6, 7) érkezett jelentések kimutatták, hogy társbetegségek (hypertónia, cardiovascularis betegségek, diabetes, COPD), valamint az obesitas (BMI >30 kg/m<sup>2</sup>) gyakrabban fordultak elő a súlyos (mechanikus lélegeztetésben részesülő), vagy halállal végződő esetekben, összehasonlítva a csak enyhe betegségben szenvedőkkel. Hazánkban is beszámoltak a fertőzéshez társult alapterbetegségek gyakoriságáról, a RAAS-gátló kezelés fenntartásának szükségességéről, valamint a hazai járvány jellemző tüneteiről (8–10). A Covid-19 és a magas vérnyomás közötti összefüggés nem okozott meglepetést, tekintettel a magas vérnyomás globális gyakoriságára (11). Ugyanakkor az összefüggés

### RÖVIDÍTÉSEK

ACE: angiotenzinkonvertáló-enzim  
 ACE-2: angiotenzinkonvertáló-enzim-2  
 ACEI: angiotenzinkonvertálóenzim-blokkoló  
 ADAM 17: a disintegrin and metalloprotease 17 enzim  
 Ang: angiotenzin  
 ARB: angiotenzin II-receptor-blokkoló  
 ARB: AT1-receptor-blokkoló  
 AT1R: angiotenzin II-receptor 1. típus  
 AT2R: angiotenzin II-receptor 2. típus  
 BK: bradikinin  
 BKB1R: bradikinin B1-receptor  
 BKB2R: bradikinin B2-receptor  
 BP: vérnyomás  
 CAB: coronariabetegség  
 CFR: nyers halálozási arány (crude fatality rate)  
 CV: cardiovascularis  
 DABK: des-Arg9-bradikinin  
 EF: ejekciós frakció  
 ESH: European Society of Hypertension  
 KKS: kinin-kallikrein rendszer  
 mbACE-2: sejt felszíni ACE-2  
 NAD(P)H-oxidáz: nikotinamid-adenin-dinukleotid-foszfát oxidáz  
 RAAS: renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer  
 sACE: oldható ACE-2

nem feltétlenül utalt ok-okozati kapcsolatra, de jelenléte rontotta a klinikai állapotot, illetve a kimenetel súlyosságát. Mivel időseknél a hypertónia előfordulása rendkívül gyakori, nem meglepő, hogy náluk gyakrabban jelent meg a SARS-CoV-2-fertőzés, valamint a súlyosabb lefolyás vagy a szövődmények kialakulása (12). Az ESH (European Society of Hypertension) elemző csoportja az addigi adatok alapján megerősítette – a gyakori előfordulás ellenére –, nincs bizonyíték arra, hogy a hypertónia önmagában veszélyt jelentene a Covid-járvány fennállása esetén. Erre utalt az is, hogy az említett három országban (Kína, USA, Olaszország) a hypertónia előfordulása a fertőzött betegeknél valószínűleg csak tükrözi az adott populációban a betegség prevalenciáját (13). A QResearch angol adatbázis segítségével, amelyben 1205 háziiorvosi praxis, kórházi és halálozási regiszter adatait gyűjtötték össze, a kockázati tényezőket elemezték. A derivációs fázisban 6,06 millió felnőtt (19–100 év között), a validációs fázisban 2,17 millió egyén adatait használták fel. Meghatározták az egyes jellemzők vonatkozásában a halálra vonatkozó kockázati arányt (hazard ratio). A két alapvető koc-

káztatnövelő tényező egyértelműen az előrehaladott életkor és a magas BMI-érték volt. A többi kimenetelt befolyásoló tényező kockázati arányát is meghatározták. A hipertonia oki szerepét nem igazolták (14).

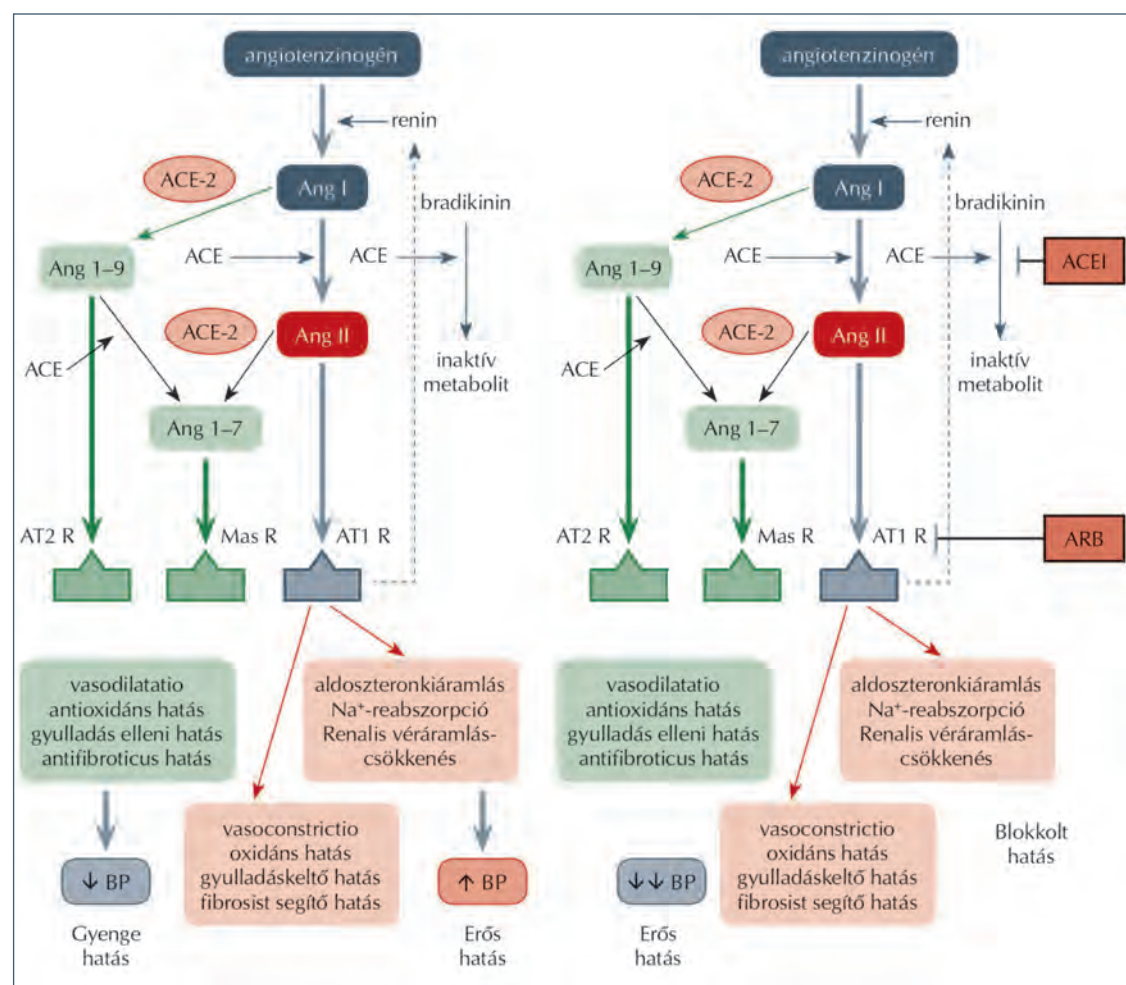
## Renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer és RAAS-gátlás hipertóniában

A vérnyomás legfontosabb szabályozója a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer (RAAS), melynek ismerete és befolyásolásának módja nélkülözhetetlen a mindennapos klinikai gyakorlatban. A RAAS gátlása az antihipertenzív kezelés gerince, de a vérnyomáscsökkentésen túl a hipertonia okozta szervi károsodásokat (bal kamra-hypertrophia, remodelling) és egyéb kapcsolódó cardiovascularis elváltozásokat, betegségeket (bal kamra EF-csökkenés, krónikus vesebetegség, érelmeszesedés) is kedvezően

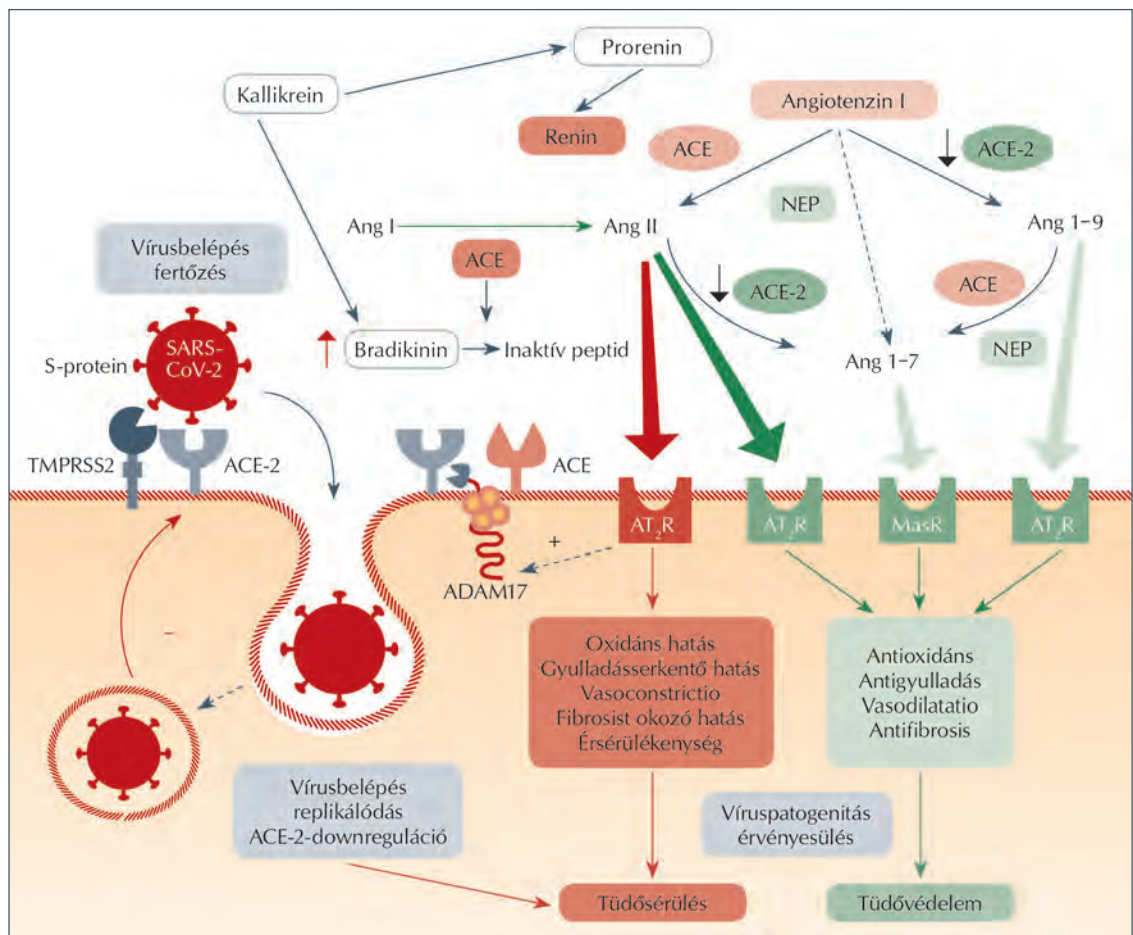
befolyásolja. A fentiek miatt a RAAS-gátló szereknek (ACEI, ARB) kiemelt a jelentősége (15).

A RAAS-út vonal fő tengelye (amely befolyásolja a vérnyomást) az angiotenzinogén – angiotenzin I – angiotenzin II vonal, és ennek effektorpeptidje az Ang II. Az Ang I-Ang II átalakulást az ACE-enzim stimulálja. Az Ang II erős vasoconstrictor, elindítja az aldoszteronszintézist és -szekréciót, amely által megnő a  $\text{Na}^+$ - és vízviasszívódás, és ezek együttesen emelik a vérnyomást. Mindez az AT1-receptoron keresztül bonyolódik. Az AngII/AT1R tengely aktiválódása oxidatív stresszt, gyulladásos reakciót és fibroticus elváltozásokat elindulását eredményezi. Összességében kialakítja a *vasculo-cardio-renal*is remodellinget (15–17).

Húsz évvel ezelőtt felfedeztek egy ACE-enzimhez (dipeptidil-karboxipeptidáz) hasonló másik enzimet, az ACE-2-t (monocarboxipeptidáz). Mindkettő erősen kötődik a sejtmembránhoz (18). Az így kötődött fehérjékből oldható formák hasadnak le, amelyek a vérplazmában és



1. ábra. A RAAS-rendszer a vérnyomás szabályozásában és a RAAS-gátló szerek hatása. Irodalmi adatok alapján készült összeállítás



2. ábra. A RAAS-rendszer és a SARS-CoV-2-fertőzés. Kreuz és munkatársai (13) adatai alapján készített saját összeállítás

más testnedvekben is jelen vannak. Régebben lebecsülték az ACE-2 jelentőségét, pedig ennek is fontos szerepe van a vérnyomás szabályozásában. Az ACE-2 egyrészt lehasít egy aminosavat az Ang I-ből, így kapjuk az Ang1–9-et, míg ugyancsak az ACE-2 indítja el az Ang II – Ang1–7 átalakulást. Az *Ang II/AT1R* tengely mellett tehát van egy másik ellenszabályozó (védő) rendszer a vérnyomás-emelkedéssel szemben. Ez az *Ang1–9 – Ang1–7/AT2R-MasR* tengely, amely vasodilatációt okoz és antioxidáns, gyulladáscsökkentő és antifibroticus hatást fejt ki. Domináns védőhatás a Mas-receptoron át érvényesül (16, 17). Az ACEI ACE-gátlást, az ARB AT1-receptor-blokkolást eredményez (1. ábra).

Az 1. ábra bal oldalán a RAAS-rendszer alapvető összetevőit és hatásuk érvényesülését látjuk hypertóniában. Az ACE-2 által stimulált védekező rendszer (zöld szín) ellensúlyozza az Ang II/AT1R tengely (vörös szín) káros hatását a szív- és érrendszerben, a vesékben és más szervekben, beleértve a tüdőt, ha ez utóbbit sérülés éri. A jobb oldalon az ACEI szerek egyrészt az

ACE által az Ang I – Ang II átalakulást, az Ang1–9 – Ang1–7 átalakulást, valamint a bradikininbontást, az ARB szerek pedig AT1R-aktivitást blokkolják. Az AT1R blokkolása ellenreakcióként serkenti a renintermelést. Ennek kettős a következménye: az ACE-2 enzim segítségével az Ang I – Ang1–9 út, másrészt az Ang II – Ang1–7 út serkentése elősegíti az AT2R-en, illetve a MasR-en keresztül érvényesülő kedvező hatásokat, amelyek csökkentik a vérnyomást, de egyúttal a többi szervre (szív, ér, vese, tüdő) is protektív hatást gyakorolnak. A MasR-en keresztül érvényesülő hatás igen erőteljes. Az ACE elősegíti az Ang I – Ang1–9 átalakulását Ang1–7-re (19–21).

## A RAAS-rendszer és a SARS-CoV-2-fertőzés. Az ACE-2 enzim szerepe

Az ACE-2 enzim mint mbACE-2 (sejtmembránhoz kötött enzim) jelen van a légutak epithe-

lialis sejtjeiben: a felső (nasalis) és alsó légutakban, ilyen a csillószőrös sejt, valamint szekréciós serlegsejt, az alveolusokban pedig a II-es típusú pneumocyta. Az ADAM 17 az mbACE-2-t oldható formává teszi (sACE-2), mely a testnedvekben található. Covid-fertőzés során a SARS-CoV-2 fehérjetüske proteinjé a gazdasejt mbACE-2-höz kötődik a légutakban. Jelenleg még vitatott, hogy a hipertonia különböző kórformáiban eleve kisebb volna az ACE-2 aktivitása és ez magyarázná a hipertóniás egyénekben a Covid-19 rosszabb klinikai kimenetelét. Az viszont egyértelmű, hogy a SARS-CoV-2 azért okoz ilyen súlyos tüdő- és szisztémás gyulladást és gyakran halálhoz is vezető kórfolyamatot, mert az ACE-2 a tüdő fontos védelmi tengelyének tekinthető. Ez a védelmi vonal súlyosan károsodik, ha az ACE-2-aktivitás jelentősen csökken. Másrészt magával hozza az ACE mRNS upregulációját SARS-CoV-2-vel fertőzött egyének légúti sejtjeiben. Ennek hatására az angiotenzin II az AT1-receptoron keresztül főleg a NAD(P)H-oxidáz-aktivitás fokozásával erőteljes proinflammatorikus, oxidatív stresszt és fibrosist fokozó hatást eredményez. Aktiválja a macrophagokat és más immunsejteket következők IL-6, valamint TNF- $\alpha$  és más gyulladásfokozó citokinek képződésével (22–28) (2. ábra).

Az ábra szerint az ACE-2 a légutak (beleértve az alveolaris epithelialis II-es típusú sejteket is) epithelialis sejtjein helyezkednek el. A fertőzés során a SARS-CoV-2 tüskefehérjéje (spike proteinjé) révén a gazdasejt membránkötődésű ACE-2-höz kötődik. Ezáltal belép a gazdasejtbe és szaporodik. Ehhez a belépéshez szüksége van a szerin proteáz TMPRSS2-re a sejtben, amely elősegíti a vírusbelépést a spike protein hasításával. A víruskötődés az ACE-2 downregulációját okozza. A károsodott ACE-2-aktivitás (kis lefelé mutató nyílak) az Ang II-AT1R tengely erősödéséhez vezet, annak minden következményével (tüdőkárosodás). Ennek mértéke a vírus patogénitásától függ.

## A RAAS és a kinin-kallikrein rendszer (KKS) összefüggése Covid-19-ben

Az ACE-upreguláció fontos kapcsolat a két rendszer között a fertőzés során, mivel az ACE nemcsak az Ang I – Ang II átalakulást segíti elő, hanem a bradikinin- (BK-) lebomlást is inaktív peptiddé. A hipertonia kezelése során az ACE blokkolása (ACEI szerrel) elősegíti a megnövekedett NO-kiáramlást, fokozódik a vérnyomáscsökkentő hatás, de a fokozott, erő-

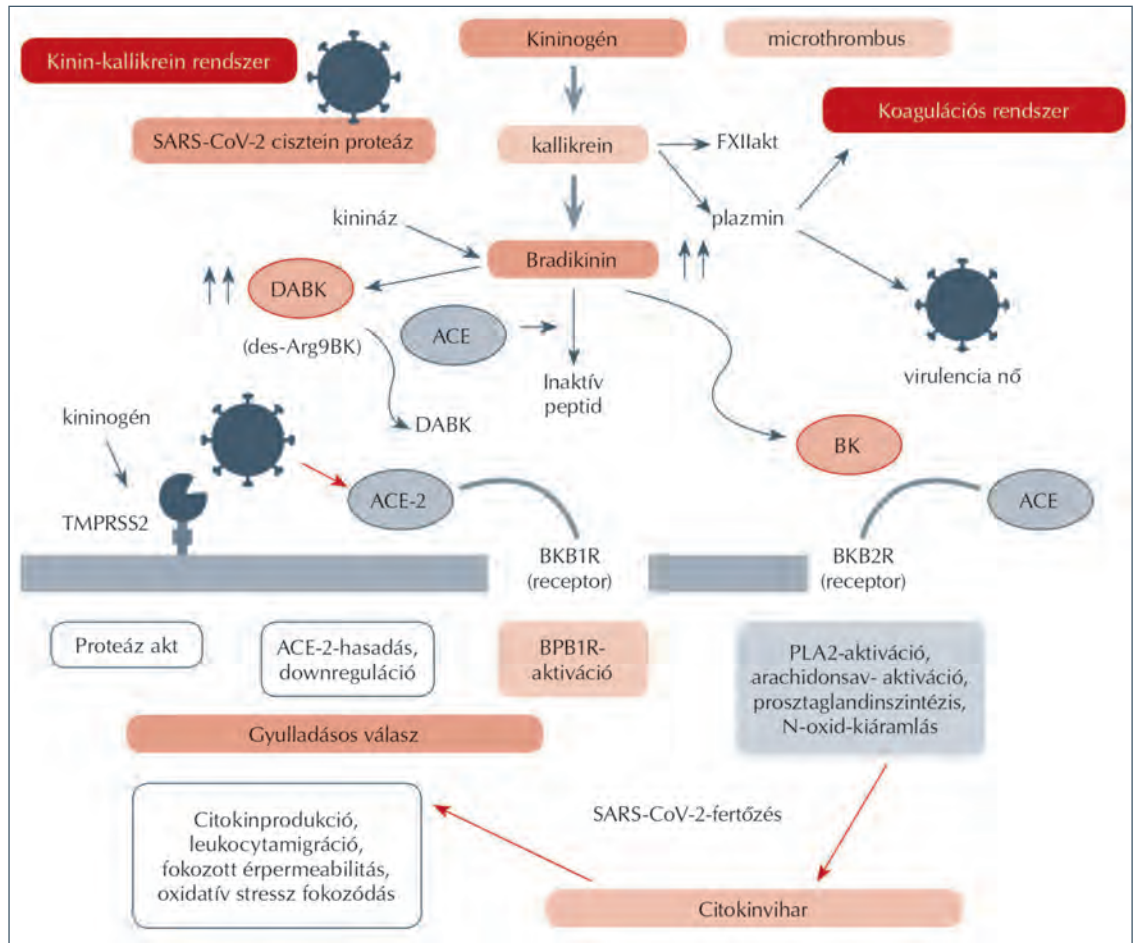
teljes bradikinin kedvezőtlen hatásai is – különösen Covid-19-ben – érvényesülnek. Az ACE-upreguláció másik BK-fokozó hatása a BKB2R-receptoron át érvényesül annak minden következményével.

A KKS és a RAAS között fontos kölcsönhatások zajlanak. Az ACE-2 szubsztrátspecifikus kininázaktivitással rendelkezik, csökkenti a bradikinin és biológiailag aktív származékainak mennyiségét (29). Ez a kinináz hatás fontos védelmet jelent elsősorban a tüdőben súlyos tüdőgyulladást, tüdőkárosodást eredményező behatás esetén, de a szisztémás gyulladás fékező jelentősége sem elhanyagolható. Az ACE-hatás a BKB2R-en át fejt ki hatását, az ACE-2 a BKB1R-en keresztül a fokozott, de a káros bradikinineffektust gátolja. A SARS-CoV-2 a celluláris behatolás során csökkenti a sejtmembrán ACE-2-expresszióját és aktivitását (30), ami összefüggésben van a fertőzött betegek tüneteivel és az állapot súlyosságával. Ez azt jelenti, hogy az Ang II/Ang1–7/MaS-receptor tengely védőhatása gyengül, az ACE-2-nek a KKS aktivitására ható gátló befolyása elégtelenné válik. SARS-CoV-2-fertőzésben a BK komplex gyulladásgerjesztő hatása BKB1R- és BKB2R-receptorokon keresztül érvényesül (29, 30). Citokinvihar jelenik meg, ami erőteljes immunsejt-aktivációval jár, és gyulladásgerjesztő citokineket szabadít fel, amelyek kimutathatók a betegek plazmájában. Mindez tovább növeli a BKB1R erőteljes aktivitását (31) (3. ábra).

A 3. ábra azt mutatja, hogy SARS-CoV-2-fertőzésben az ACE-2 „downregulációja” a KKS-egyensúly zavarát idézi elő, és a des-Arg9-BK (DABK) akkumulációja, valamint a BKB1R-receptor aktiválása gyulladásos folyamatok előidézéséhez vezet. A vírusinvázió sikeréhez a gazdasejt TMPRSS2 membrán proteázára van szükség, amely hasítja a vírus spike proteinjét. Az aktív TMPRSS2 egyúttal – kininogén hasítással – fokozott BK-produkciót indít. SARS-CoV-2 cisztein proteáz enzimje önmaga is aktiválja a kininutat, és fokozza a BK-termelést. A BK önmaga a BKB2R-receptoron keresztül (ACE által szabályozottan) elősegíti gyulladásos tényezők aktiválódását (foszfolipáz 2, PLA2), a prosztaglandin-szintézist, ámbar fokozza a NO-termelődést is. A BKB1R-receptor „upregulációja” megnöveli a gyulladásos mediátorokat (elsősorban citokineket), fokozza az endothelpermeabilitást és a leukocytamigrációt. A pozitív visszacsatolás a BKB1R-aktiváció és a citokinvihar között akár szepszishez is vezethet. A kallikrein

**Az ACE-2 a tüdő fontos védelmi tengelyének tekinthető.**





3. ábra. A bradikinin fokozott aktivációja és következményei SARS-CoV-2-fertőzés folyamán. Az ábra jelenlegi ismereteink alapján készült saját összeállítás

megbonthatja a koagulációs rendszer egyensúlyát a XII-es faktor és a plazmin aktivációja révén. Ez pedig intravasculáris microthrombusokat okozhat, elsősorban a tüdőben.

### RAAS-gátló kezelés Covid-fertőzés esetén

A pandémia első hullámában, 2020-ban nagy riadalmat okozott az a felvetés (32), hogy veszélyes lehet a RAAS-gátló szerek alkalmazása. Ezt követően a jelentős nemzetközi szakmai társaságok határozottan kiálltak a RAAS-gátlók mellett, amennyiben ezek a szerek a Covid-19-ben szenvedő betegek esetében továbbra is alkalmazhatók (33). A kérdés felvetése igen sok közleményhez, elemzéshez vezetett, hiszen a RAAS-gátló szerek (ACEI, ARB) nélkülözhetetlenek, és a gyógyszeres kezelés alappillérei hypertóniában, szív-élétlenségben, krónikus vesebetegségben, dia-

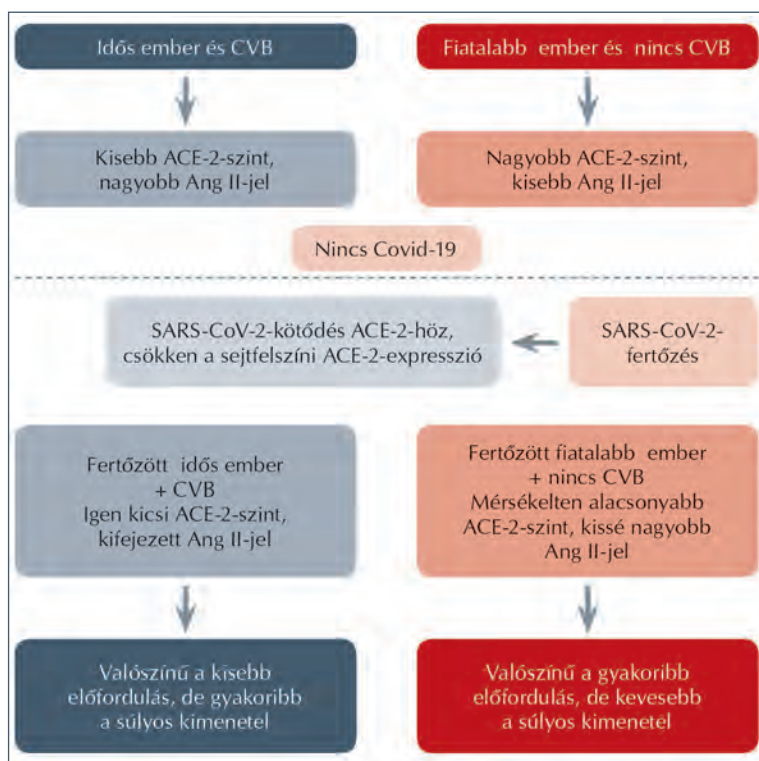
beteses nephropathiában. Vizsgáljuk meg tehát a kérdést egyrészt a kutatási eredmények, másrészt a klinikai tapasztalatok alapján.

### Kutatási adatok a RAAS-gátlók hatásáról SARS-CoV-2-fertőzésben

Savoia, Volpe és Kreutz közleményükben (17) tömören megfogalmazták, hogy a RAAS-gátlók a RAAS számos komponensét közvetlenül vagy a visszacsatolással befolyásolják. A RAAS-gátló kezelés akadályozza a szervek károsodását, így a tüdőt is: egyrészt az Ang II/AT1R tengely gátlásával, másrészt az ACE2/Ang1-7/MasR tengely aktiválása révén. Kimutatták, hogy az ACE2-fehérje expressziója nem növekszik ACEI-vel vagy ARB-vel kezelték légúti sejtjeiben, ami arra utal, hogy ezek a gyógyszerek nem befolyásolják a SARS-CoV-2 fertőzőképességét (17, 34). Természetesen a helyzet nem ilyen egyszerű.

Mai tudásunk szerint az ACEI-kezelés csökkenti az Ang II képződését, és így annak az AT1-receptor-NADH rendszeren keresztül érvényesülő oxidatív, gyulladásserkentő, koagulációt (valamint vasoconstrictiót) elősegítő hatását. Az ARB-kezelés ugyanezt más úton biztosítja, egyrészt gátolja az Ang II-hatást az AT1R blokkolásával, másodlagosan pedig aktiválja a gyulladásgátló (és értágító) AT2-receptor működését (35). Emellett állatkísérletes bizonyítékok alapján mind az ACEI-, mind az ARB-kezelés feltehetően fokozza az ACE-2 expresszióját és aktivitását (36). A fertőzés érvényesülése szempontjából nem látszik kívánatosnak ugyan a RAAS-gátló kezelés ACE-2-expresszió/aktivitást fokozó befolyása, ugyanakkor a fertőzött szervezetben főleg a tüdőt, de más szerveket is súlyos gyulladással fenyegető klinikai fázisban már nyilvánvaló ennek a pozitív hatása. Ellensúlyozni tudja ugyanis a SARS-CoV-2 által kiváltott ACE-2-expresszió-gátlást, ami fontos védelmi vonalat is jelenthet a gyulladás extrém fokozódása, a citokinvihar ellen (37, 38). Ez a kettősség magyarázhatja más hatásokkal/ellenhatásokkal együtt azt, hogy a klinikai tanulmányok a RAAS-gátló kezelés tekintetében nem igazoltak sem előnyös, sem hátrányos hatást a Covid-19 kórfolyamatok végkimenetele szempontjából (39).

A kérdés másik oldala az, hogy a BKB1R-en keresztül érvényesülő, kedvezőtlen bradikinin-hatást gátló ACE-2-aktivitást a SARS-CoV-2 alapvetően redukálja. Ez ellen is hathat a RAAS-gátló kezelés (ACEI, ARB), mert állatkísérletekkel igazolták az ACE-2-expressziót/aktivitást fokozó effektusukat (40). Ugyanakkor különbség is van a bradikinin szöveti szintjére gyakorolt hatásukban. Közvetlen hatást csak a kinináz II-aktivitást fokozó ACEI-kezelés gyakorol a bradikinin-koncentrációra (38, 40). Ezt a klinikai tapasztalatok is megerősítik, hiszen jól ismert, hogy nagyobb dózisz ACEI-kezelés esetén gyakorivá válik a bradikinin szint növekedésével magyarázható szárazköhögés, de súlyosabb mellékhatások is felléphetnek, ami adott esetben ACEI-ARB váltást igényel. Ez a szokványos antihipertenzív kezelés során nem jelent nagyobb gondot. Covid-kór állapotban azonban, amikor az ACE-2-aktivitás markáns csökkenése miatt jelentősen növekszik az alsó légutak szöveteiben a bradikinin szint (41) – ezzel is magyarázható a fertőzésre jellemző igen erős szárazköhögés –, már komoly problémát jelent, ha tovább nő a szintje. Ez ugyanis hyperinflammációhoz vezet a BKB1- és BKB2-receptorok által indukált TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, leukotrién és ROS (reaktív szabad oxigéngyökök) aktiválódásával. A kiala-



4. ábra. Fiatal és idős egyének közötti különbség Covidban, illetve a nélkül. Saját összeállítás irodalmi adatok alapján

kult hatásláncolat főleg az idősekben kritikus, az életet már közvetlenül veszélyeztető mérvű lehet, hiszen ők eleve csökkent ACE-2-aktivitással rendelkeznek (42–45).

Az ACE-2-aktivitás fokozása feltehetően hasznos lehet különösen idős egyéneknél, ugyanis az ACE-2-expresszió korfüggő csökkenése együtt jár az Ang II-szignál egyértelmű növekedésével. Ezt kísérletesen és klinikailag is igazolták. Ez fokozott sejtgyulladásos profilhoz vezet, amely jellemző a hipertónia és a diabetes patofiziológiai mechanizmusára. Az egyik feltételezhető teória, hogy Covidban az idős CVB-ben szenvedőknél az Ang II proinflammatorikus út upregulációja érvényesül (23), és ez prediszponálja az ilyen, társbetegségekben szenvedő betegeknél a súlyosabb klinikai formák növekedését (46, 47). Ezt a koncepciót szemlélteti a 4. ábra.

Vaduganatan (48) szerint jogosan feltételezhető, hogy a társbetegségekben szenvedő időseknél a kórossá vált ACE-2-expressziót a RAAS-gátlók helyreállíthatják és újra érvényesülhet az elmaradó védőhatás. Kétségtelen, hogy valójában ennél bonyolultabb a helyzet, mert más tényezők (alacsony reninszint, RAAS-aktivitás-csökkenés) is szerepet játszanak időskorban. Covid-19 közben kialakuló myocardialis

sérülés esetén különösen sarkalatos a RAAS-gátlók védőhatásának fenntartása, sőt súlyos hiba azok elhagyása. Kreutz és munkatársai (26) összefoglalója is alátámasztja az általunk is támogatott jogos feltételezést, hogy az ACEI és az ARB egyaránt védőhatást fejthet ki a vírussal szemben.

## A RAAS-gátló kezeléssel végzett klinikai vizsgálatok Covidban

*Esler és Esler* felvetése (32) után – párhuzamosan az elméleti és kísérletes vizsgálatokkal – azonnal elkezdődtek a klinikai vizsgálatok annak érdekében, hogy tisztázzák a RAAS-gátló kezelés befolyását a koronavírusos fertőzött betegek megjelenésére, illetve a betegség kimenetelére. A járvány kínai indulása során *Li* és munkatársai (49) 362 hypertóniás beteg adatainak összegzése alapján leírták, hogy az ACEI/ARB-kezelésben részesülő betegeknél a klinikai állapot (súlyos/nem súlyos), valamint a túlélés/halálozás tekintetében ugyanolyanok az arányok, mint azok esetében, akik nem kaptak RAAS-gátló kezelést. Szeparáltan az ACEI- vagy ARB-kezelés sem mutatott különbséget. *Reynolds* és munkatársai (50) a New York államban élő fertőzött 2573 hypertóniás beteg esetében elemezték az antihipertenzív szerek és a Covid-fertőzés súlyossága (634 súlyos eset) közötti összefüggést. A betegek 49,1%-a kapott ACEI- vagy ARB-kezelést. Külön és együttesen értékelve a szereket, nem jelentettek nagyobb kockázatot a klinikai kép és a kimenetel szempontjából sem. *Mancia* és munkatársai (51) súlyos, SARS-CoV-2-vel fertőzött 6272 beteg és 30 759, kontrollcsoportba sorolt egyén között hasonlították össze az ACEI- vagy ARB-kezelést különböző szempontok alapján. A társbetegségek közé a coronariabetegséget (CAB), szívelégtelenséget (SZE), krónikus tüdőbetegséget (KTB) és a krónikus vesebetegséget (KVB) sorolták. Az esélyhányados (odds ratio, OR) Covid-19-ben nem mutatott eltérést a kontrollcsoporthoz képest, az ACEI esetében az OR 0,96 (95%CI 0,87–1,07), az ARB-t szedőknél (95%CI 0,86–1,05) volt. Külön elemezték az esélyhányadost a klinikai kép (enyhe/közepes, illetve súlyos/végzetes), a nemek (nő/férfi), valamint az életkor (60 év alatt vagy felett) függvényében, de különbséget ott sem találtak. *Mebra* és munkatársai (10) három kontinensről gyűjtött, RAAS-gátlókat szedő 8395 beteg adatainak összesítése alapján többváltozós logisztikus regressziós elemzéssel nem találták az ACEI/ARB-kezelést kockázatosnak a kórházi halálozás (515

eset) tekintetében. *An* és munkatársai (52) nagy kaliforniai adatbázis alapján 16 898 tesztelt hypertóniás beteg esetében (társbetegségek: CAB, KVB, DM) vizsgálták a különböző antihipertenzív szerek adásának prediktív szerepét a SARS-Cov-2-fertőzés kialakulása szempontjából egyéves megfigyelési idővel. Az ACEI-vel és ARB-vel kezelt betegek adatait összehasonlították más antihipertenzív szerekkel (kalciumantagonista, diuretikum,  $\beta$ -blokkoló) kezeltékével. Sem az ACEI-, sem az ARB-kezelés nem növelte a Covid-19 megjelenésének gyakoriságát. Az OR ACEI esetében 1,06 (95%CI 0,90–1,25), ARB-vel kezelt betegeknél 1,10 (95%CI 0,91–1,31) volt, szemben a többi szerrel. *Bravi* és munkatársai (53) egy retrospektív, esetkontroll vizsgálatban két olasz provincia 1603 Covid-19-esetéről (957 enyhe, 454 súlyos, 192 halállal végződő) számoltak be, akiknél hypertonia, diabetes, carcinoma, valamint egyéb CV betegség miatt RAAS-gátló kezelést adtak. A többváltozós regressziós modell szerint sem az ACEI-, sem az ARB-kezelés nem fokozta a súlyos lefolyás, vagy végzetes kimenetel megjelenésének valószínűségét a kontrollcsoporttal szemben. Elemzésük szerint a RAAS-gátló szerek alkalmazása nem növeli a fertőzés előfordulási arányát, a kórházi felvétel, illetve a halálozás kockázatát sem. A kérdés szisztematikusan áttekintése és metaanalízise (54) alapján – illetett többváltozós regressziós elemzéssel – egyértelmű, hogy az ACEI- vagy ARB-kezeléshez nem társul nagyobb mortalitás és a súlyos kimeneteli kockázat Covid-19-ben szenvedő betegek körében, akiknél magas vérnyomás vagy többszörös társbetegség áll fenn. Éppen ellenkezőleg, adásuk a fertőzés alatt bizonyított előnyökkel jár. A klinikai vizsgálatok egyértelműen alátámasztják a különböző nemzetközi szakmai társaságok deklarált véleményét (33), miszerint az elindított RAAS-gátló kezelést folytatni lehet és szükséges is Covid-19-ben.

A kézirat leadása után jelent meg egy prospektív, randomizált nyílt kivitelezésű tanulmány, mely 30 napos időtartam alatt vizsgálta idős nagy kockázatú, heveny SARS-CoV-2-fertőzésben szenvedő betegek esetében a RAAS-gátló kezelés elhagyásának, vagy folytatásának hatását a klinikai kimenetelre. A két csoport között nem volt szignifikáns különbség a fertőzés maximális súlyosságában, de a kezelés abbahagyása gyorsabb és kedvezőbb kimenetelű lefolyáshoz vezethet. Emiatt egyedi döntést javasolnak, a kockázati profil mérlegelésével, az indikáció értékelésével és monitorozással (55). Ezt a lehetőséget magunk is felvetettük (9).

## Irodalom

- Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) 16-24 February 2020.
- Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir Med* 2020;8(4):e21.
- Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with covid-19 in Wuhan, China: A retrospective cohort study. *Lancet* 2020;395:1054-62. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
- Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-fatality rate and characteristics of patients dying in relation to covid-19 in Italy. *JAMA* 2020;323:1775-6.
- Ciceri F, Castagna A, Rovere-Querini P, et al. Early predictors of clinical outcomes of COVID-19 outbreak in Milan, Italy. *Clin Immunol* 2020;217:108509.
- Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, et al. The Northwell COVID-19 Research Consortium. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area. *JAMA* 2020;323:2052-9. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6775>
- Price-Haywood EG, Burton J, Fort D, Seoane L. Hospitalization and mortality among black patients and white patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2020;382:2534-43.
- Kékes E. Az életkor és a komorbiditás jelentősége Covid-19-fertőzés esetén. Eddigi tapasztalatok. *Hypertonia & Nephrologia* 2020; 24:81-94.
- Kékes E, Székács B, Nagy J, Kovács T. Hypertonia és COVID-19. I rész. Az életkor-alapbetegségek és az ACEI/ARB kezelés jelentősége hypertóniában és társbetegségeiben a SARS-CoV-2 fertőzés során. *Hypertonia & Nephrologia* 2020;24:115-20.
- Merkely B, Varga P, Kosztin A, et al. A COVID-19-járvány hazai története. *Orvostudományok* 2020;95:438-45.
- Forouzanfar MH, Liu P, Roth GA, et al. Global burden of hypertension and systolic blood pressure of at least 110 to 115 mm Hg, 1990-2015. *JAMA* 2017;317:165-82.
- Iaccarino G, Grassi G, Borghi C, et al. Age and multimorbidity predict death among COVID-19 patients: results of the SARS-RAS Study of the Italian Society of hypertension. *Hypertension* 2020;76:366-72. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15324>
- Kreutz R, Algharably EAE, Aziz M, et al. Hypertension, the renin-angiotensin system, and the risk of lower respiratory tract infections and lung injury: implications for COVID-19. *Cardiovascular Research* 2020;116:1688-99.
- Hippisley-Cox J, Clift AK, Coupland CAC, et al. Protocol for the development and evaluation of a tool for predicting risk of short-term adverse outcomes due to COVID-19 in the general UK population. *BMJ medRxiv* 2020;06.28.20141986.
- Oparil S, Acelajado M, Bakris G, et al. Hypertension. *Nat Rev Dis Primers* 2018;4:18014. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2018.14>
- Paz Ocaranza M, Riquelme JA, García L, et al. Counter-regulatory renin-angiotensin system in cardiovascular disease. *Nat Rev Cardio* 2020;17:116-29. <https://doi.org/10.1038/s41569-019-0244-8>
- Savoia C, Volpe M, Kreutz R. Hypertension, a Moving Target in COVID-19: current views and perspectives. *Circ Res* 2021;128(7):1062-79.
- Donoghue M, Hsieh F, Baronas E, et al. A novel angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase (ACE2) converts angiotensin I to angiotensin 1-9. *Circ Res* 2000; 87(5):E1-9.
- Arendse LB, Danser AHJ, Poglitsch M, et al. Novel therapeutic approaches targeting the renin-angiotensin system and associated peptides in hypertension and heart failure. *Pharmacol Rev* 2019;71:539-70.
- Wang K, Gheblawi M, Oudit GY. Angiotensin converting enzyme 2: a double-edged sword. *Circulation* 2020;142:426-8.
- Santos RAS, Sampaio WO, Alzamora AC, et al. The ACE2/Angiotensin-(1-7)/MAS axis of the renin-angiotensin system: focus on angiotensin-(1-7). *Physiol Rev* 2018;98:505-53.
- Lee IT, Nakayama T, Wu CT, et al. ACE2 localizes to the respiratory cilia and is not increased by ACE inhibitors or ARBs. *Nat Commun* 2020;11:5453. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-19145-6>
- Imai Y, Kuba K, Penninger JM. The discovery of angiotensin-converting enzyme 2 and its role in acute lung injury in mice. *Exp Physiol* 2008;93:543-8.
- Székács B, Kékes E, Nagy J, Kovács T. Hypertonia és Covid-19 - II. rész. A renin-angiotenzin és kinin-kallikrein rendszer megváltozó kapcsolatának, a kétfajta támadáspontú RAS gátló kezelésnek lehetséges eltérő következményei idős hipertóniás betegek SARS-CoV-2 fertőzést követő tüdő és szisztémás gyulladás-válaszában. *Hypertonia & Nephrologia* 2020;24:205-13.
- Nicolau LAD, Magalhães PJC, Vale ML. What would Sérgio Ferreira say to your physician in this war against COVID-19: How about kallikrein/kinin system? *Med Hypotheses* 2020;143:109886. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.109886>
- Dandona P, Dhindsa S, Ghanim H, et al. Angiotensin II and inflammation: the effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockade. *J Human Hypertension* 2007; 21:20-7.
- Seshiah PN, Weber DS, Rocic P, et al. Angiotensin II stimulation of NAD(P)H oxidase activity. *Upstream Mediators. Circulation Research* 2002;91:406-13. <https://doi.org/10.1161/01.RES.0000033523.08033.16>
- Bernstein KE, Khan Z, Giani JF, et al. Angiotensin-converting enzyme in innate and adaptive immunity. *Nat Rev Nephrol* 2018;14:325-36. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2018.15>
- van de Veerdonk FL, Netea MG, van Deuren G, et al. Kallikrein-kinin blockade in patients with COVID-19 to prevent acute respiratory distress syndrome. *eLife* 2020;9:e57555.
- Sodhi CP, Lenane CW, Yamaguchi Y, et al. Attenuation of pulmonary ACE2 activity impairs inactivation of des-Arg9 bradykinin/BKB1R axis and facilitates LPS-induced neutrophil infiltration. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2018;314: L17-L31.
- Tang Y, Liu J, Zhang D, Xu Z, Ji J, Wen C. Cytokine Storm in COVID-19: The Current Evidence and Treatment Strategies. *Front Immunol* 2020;11:1708. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01708>
- Esler M., Esler D. Can angiotensin receptor-blocking drugs perhaps be harmful in the COVID-19 pandemic? *Journal of Hypertension* 2020;38:000-000.
- Magyar Hypertonia Társaság. A nemzetközi tudományos társaságok ajánlása az ACEi-, ARB- és ARNI-kezelés vonatkozásában Covid-19-vírusfertőzés során. *Hypertonia & Nephrologia* 2020;24:53.
- Lee IT, Nakayama T, Wu CT, et al. ACE2 localizes to the respiratory cilia and is not increased by ACE inhibitors or ARBs. *Nat Commun* 2020;11:5453. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-19145-6>
- Dandona P, Dhindsa S, Ghanim H, et al. Angiotensin II and inflammation: the effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockade. *J Human Hypertension* 2007;21:20-7.
- Furuhashi M, Moniwa N, Takizawa H, Ura N, Shimamoto K. Potential differential effects of renin-angiotensin system inhibitors on SARS-CoV-2 infection and lung injury in COVID-19. *Hypertension Research: Official Journal of the Japanese Society of Hypertension* 2020;43(8):837-40. <https://doi.org/10.1038/s41440-020-0478-1>
- Touyz RM, Li H, Delles C. ACE2 the Janus-faced protein - from cardiovascular protection to severe acute respiratory syndrome-coronavirus and COVID-19. *Clin Science* 2020;134(7):747-50. <https://doi.org/10.1042/CS20200363>
- Lanza K, Perez LG, Costa LB, et al. Covid-19: the renin-angiotensin system imbalance hypothesis. *Clinical Science* 2020;00:1-6.
- Mancia G, Rea F, Ludergnani M, et al. Renin-angiotensin-

- aldosterone system blockers and the risk of Covid-19. *N Engl J Med* 2020;382:2431-40. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2006923>
40. Erdős EG, Deddish PA, Marcic BM. Potentiation of Bradykinin Actions by ACE Inhibitors. *Trend in Endocrinology and Metabolism* 1999;10(6):223-9. [https://doi.org/10.1016/S1043-2760\(99\)00156-3](https://doi.org/10.1016/S1043-2760(99)00156-3)
  41. Nicolau LAD, Magalhães PJC, Vale ML. What would Sérgio Ferreira say to your physician in this war against COVID-19: How about kallikrein/kinin system? *Med Hypotheses* 2020;143:109886. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.109886>
  42. Kashuba E, Bailey J, Allsup D, Cawkwell L. The kinin-kallikrein system: physiological roles, pathophysiology and its relationship to cancer biomarkers. *Biomarkers* 2013;18:279-96. <https://doi.org/10.3109/1354750X.2013.787544>
  43. Xie X, Chen J, Wang X, et al. Age- and gender-related difference of ACE2 expression in rat lung. *Life Sci* 2006;78(19):2166-71. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2005.09.038>
  44. Cevenini E, Monti D, Franceschi C. Inflamm-aging. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2013;16:14-20. <https://doi.org/10.1097/MCO.0b013e32835ada13>
  45. Lanza K, Perez LG, Costa LB, et al. Covid-19: the renin-angiotensin system imbalance hypothesis. *Clinical Science* 2020;134:1-6. <https://doi.org/10.1042/CS20200492>
  46. Lakatta EG. The reality of getting old. *Nat Rev Cardiol* 2018;15:499-500. <https://doi.org/10.1038/s41569-018-0068-y>
  47. Kékes E, Nagy J, Kovács T. Covid-19-fertőzés és RAAS-gátlók. *Hypertonia & Nephrologia* 2020;24(2):54-7.
  48. Vaduganathan M, Varnedy O, Michel T. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in patients with Covid-19. *The New England Journal of Medicine* 2020;382(17): 1653-9.
  49. Li J, Wang X, Chen J, Zhang H, Deng A. Association of renin-angiotensin system inhibitors with severity or risk of death in patients with hypertension hospitalized for coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection in Wuhan, China. *JAMA Cardiol* 2020;5(7):825-30. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1624>
  50. Reynolds HR, Adhikari S, Pulgarin C, et al. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors and risk of Covid-19. *NEJM* 2020;382(25):2441-8. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2008975>
  51. Mancía G, Rea F, Ludergrani M, et al. Renin-angiotensin-aldosterone system blockers and the risk of Covid-19. *NEJM* 2020;382(25):2431-40. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2006923>
  52. An J, Wei R, Zhou H, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers use and COVID-19 infection among 824 650 patients with hypertension from a US integrated healthcare system. *J Am Heart Assoc* 2021;10:e019669.
  53. Bravi F, Flacco ME, Carradori T, et al. Predictors of severe or lethal COVID-19, including Angiotensin Converting Enzyme inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers, in a sample of infected Italian citizens. *PLoS ONE* 2020;15(6):e0235248.
  54. Baral R, Tsampasian V, Debski M, et al. Association between renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors and clinical outcomes in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open* 2021;4(3): e213594.
  55. Bauer A, Schreinlechner M, Sappler N, et al. Discontinuation versus continuation of renin-angiotensin-system inhibitors in COVID-19 (ACEI-COVID): a prospective, parallel group, randomised, controlled, open-label trial [published online ahead of print, 2021 Jun 11]. *Lancet Respir Med* 2021;S2213-2600(21)00214-9.

# A Covid-19-fertőzés lehetséges szemészeti tünetei és szövődményei

NAGY ZOLTÁN ZSOLT



## POSSIBLE OPHTHALMOLOGICAL SYMPTOMS AND COMPLICATIONS OF COVID-19 INFECTIONS

A 2019 decemberében Kínában kitört Covid-19 világvjárvánnyá vált. A kezdeti, szinte kizárólag légzőszervi tünetek után egyéb nem specifikus, de a Covid-pandémiával összefüggő tünetegyüttesekről jelentek meg beszámolók az irodalomban, így egyre több szemészeti tünet, szövődmény vált ismertté.

Az alapvető szemészeti ismeretek azért is fontosak, mert a járvány cseppfertőzéssel terjed, és a nyálkahártyák szerepe ebben kiemelten jelentős. A szem legfontosabb nyálkahártyája a kötőhártya. A kötőhártyát elérő vírusrészecskék a könnyel könnyen bejutnak az orrba, majd az orrgaratba, végül elérhetik a légzőrendszert, vagyis szemészeti úton is terjedhet a fertőzés. Ugyanakkor több közleményben is vitatják a szemészeti úton történő fertőzés valószínűségét.

A jelen közlemény a legfontosabb szemészeti, valamint neurooftalmológiai tüneteket foglalja össze. Az intenzív osztályokon a figyelem az életfunkciók fenntartására összpontosul, azonban az életben maradó betegeknek fontos a szemészeti szövődmények megelőzése, illetve azok időben történő kezelése.

The COVID-19 infection that started in December 2019 in China became a pandemic. Initially, the publications were dealing with respiratory symptoms, but later on other non-specific, pandemic related syndromes were discussed in the medical literature, among them more and more ophthalmological symptoms.

Essential ophthalmological knowledge is important since the air-borne droplet infection is invading generally the mucous membranes. Conjunctiva is the most important mucous membrane of the eyes. Viral particles colonising the conjunctiva reach the nose by the tears and are spreading to the nasopharynx and finally the respiratory system, which is an alternative, ophthalmological way of the invasion. Nevertheless, more researcher doubt this ophthalmic route of the infection.

The present study overviews the most important ophthalmological and neuroophthalmological symptoms and syndromes. Intensive care units focus on maintaining the vital functions, however for saved patients there is very important the prevention or early therapy of ophthalmological complications.

**Covid-19-fertőzés, szemtünetek, szemészeti szövődmények, neurooftalmológia**

**COVID-19 infection, eye symptoms, ophthalmological complications, neuroophthalmology**

prof. dr. NAGY Zoltán Zsolt (levelezési cím/correspondence): Semmelweis Egyetem, Szemészeti Klinika/Semmelweis University, Department of Ophthalmology; H-1085 Budapest, Mária u. 39. E-mail: zoltan.nagy100@gmail.com

Érkezett: 2021. május 17.

Elfogadva: 2021. július 21.

**A** Covid-19-pandémia kapcsán egyre több szemészeti tünetről jelent meg beszámoló az irodalomban. Az esetismertetésekben a tünetek először csak a szem elülső szegmentumát érintették, majd szemfenéki, a későbbiekben neurooftalmológiai és orbitatünetek is megjelentek. A szimptomák jelentkezhetnek a betegség korai, azaz akut fázisában, de a későbbiekben is kialakulhatnak. A szem legfontosabb nyálkahártyája a conjunctiva, amely cseppfertőzés, vagy direkt, például kézzel történő kontaminációja következtében a fertőzés egyik kapujává válhat.

Az irodalmi adatok alapján csekély a szemfelszíni fertőződés kockázata. Ugyanakkor a conjunctivában és a szaruhártya epitheliumában kimutattak ACE-2- és TMPRSS2-receptorokat, ezek száma azonban jóval kevesebb, mint a légzőutakban (1, 2). A vírus receptorokhoz való kötődését a szemben nemcsak ezek kisebb száma, hanem a könnyben jelen lévő laktoferrin is gátolja. Ez a vírus heparán-szulfáthoz való kötődését blokkolja, gátolva a kapcsolódást az ACE-2-receptorokhoz. Mindezek ellenére nem zárható ki a szemészeti fertőződés lehetősége, ezért a szembetegek, és az intenzív osztályokon ápol

betegek ellátása során mindent meg kell tenni azért, hogy a kezelő személyzet ennek a fertőzésnek a lehetőségét minimálisra csökkentse.

## Leggyakoribb szemészeti tünetek

### Elülső szegmenteltérések (1. táblázat)

#### *Follicularis conjunctivitis*

A fertőzés jellege szerint a tarsalis kötőhártyán kis pontszerű kiemelkedések keletkeznek, a bulbaris kötőhártya lobjával (3, 4). Follicularis conjunctivitis allergiás kötőhártya-gyulladások része is lehet. Covid-19-fertőzés esetén gyakran számolnak be erről az irodalomban. A fertőzés forrása lehet cseppfertőzés, vagy a szem kézzel történő megdörzsölése. A follicularis conjunctivitis átmeneti tünet, néhány alkalommal Covid-fertőzés utáni késői megjelenéséről számoltak be.

#### 1. táblázat. Elülső szegmenttünetek Covid-19-fertőzések kapcsán

Chemosis
Follicularis conjunctivitis
Haemorrhagiás és pseudomembranosus conjunctivitis
Szemhéj: szemhéjvörösség, blepharitis, Meibom-mirigy-diszfunkció

#### *Chemosis*

A bulbaris kötőhártya oedemás duzzanata, amely sérülések, műtétek után, sőt retrobulbaris injekció beadását követően is előfordul (5). Szintén átmeneti tünetnek számít, és az ápolószemélyzet az intenzív osztályokon gyakran találkozhat ezzel a tünettel. Antibiotikum-szemcseppel kívül egyéb kezelést nem igényel.

#### *Szemhéji eltérések*

Covid-19-fertőzések kapcsán szemhéjvörösség, blepharitis, Meibom-mirigy-diszfunkció is kialakulhat (5).

#### *Haemorrhagiás és pseudomembranosus kötőhártya-gyulladás*

A vérzéses és az állhártyás kötőhártya-gyulladás súlyosabb általános állapotot tükröz (6). Vérnyomásáskiugrás, Valsalva-manőver, és pozitív nyomású lélegeztetés okozhatnak kötőhártya-bevérzést. Pseudomembranosus conjunctivitis esetében az állhártya levonható a kötőhártya felszínéről, általában nem okoz vérzést, vagy kötőhártya-sérülést.

#### 2. táblázat. Szemfenéki lehetséges elváltozások Covid-19-fertőzések kapcsán

Arteria centralis retinae elzáródás
Vena centralis retinae elzáródás
Akut retinalis necrosis
Perifériás retinavérzések
Maculátáji hiperpigmentáció
Szektorszerű retinaelfehéredés
Kemény exsudatumok
Lángnyelvszerű vérzések
Gyapottépésszerű degenerációs gócok

### Szemfenéki eltérések (2. táblázat)

#### *Arteria centralis retinae elzáródás (occlusio a. centralis retinae)*

Az a. centralis retinae elzáródása rendkívül gyors látásvesztést okoz, amely általában irreverzibilis. Ezekben a betegekben jellemző módon a gyulladós markerek felszaporodását mutatták ki: IL-6, CRP (C-reaktív protein), fibrinogén és a D-dimer szintjeinek emelkedését igazolták (7). Kezelése megegyezik a nem covidos szemfenéki artériás occlusio kezelésével (a szemnyomás hirtelen csökkentése paracentesis révén). Szerencsés esetben, ha a betegnél kimutatható egy úgynevezett cilioretinalis artériás anastomosis, a centrális látás megőrződhet, azonban a látótér általában jelentősen beszűkül.

#### *Vena centralis retinae elzáródás (thrombosis venae centralis retinae)*

A vena centralis retinae elzáródása szintén a látást veszélyeztető retinalis szövödmény a szem központi elvezető vénájának elzáródása következtében (8). A szemfenéken lángnyelvszerű csíkkolt vérzések, fehéres retinalis infarktusok, exsudatumok, papillaoedema jelei láthatóak. Hosszú távon a látás jelentősen csökken, regenerálódás az esetek többségében nem lehetséges. A szemnyomást rendszeresen ellenőrizni kell a másodlagos glaucoma kialakulásának veszélye miatt.

#### *Akut retinalis necrosis*

Acut retinalis necrosis általában immunhiányos betegekben fordul elő, elsősorban varicella zoster- (VZV-) fertőzések kapcsán. Feltételezések szerint a Covid-19-fertőzés a vér-retina gátat támadja meg a szervezet erőteljesebb gyulladással válasza mellett. Feltételezik, hogy a Covid-19-fertőzésnek szerepe lehet a VZV aktiválásában, továbbá a vér-retina gát károsításával a nagyobb mértékű gyulladással válasz kialakításában (9).

### *Egyéb szemfenéki elváltozások*

Covid-19-fertőzések kapcsán beszámoltak perifériás retinavérzésekről is, maculatáji hiperpigmentációs elváltozásokról, szektorszerű retinael-fehéredésről, a látóidegfő körüli terület lán-nyelvszerű vérzéseiről, kemény exsudatumok megjelenéséről, gyapottépésszerű gócok kialakulásáról. A betegek többsége antikoaguláns-kezelésben részesült. A leírt elváltozások zöme elsősorban diabeteses háttér-retinopathia esetén, továbbá vénás elzáródások kapcsán figyelhetők meg a szemfenéken (10–13).

### Neurooftalmológiai következmények (3. táblázat)

#### *Papillophlebitis*

Ritka szövődmény a papillophlebitis, amelyben a látóidegfő színe elhalványul, a látóélesség kismértékben csökken, a látótérvizsgálat alkalmával a vakfolt megnagyobbodik. Esetenként tortuos lefutású vénák jelenhetnek meg papillaoedemával, felszínes, a retina szintjében megjelenő vérzésekkel, gyapottépésszerű retinalis góccokkal, maculaoedemával szövődve. A hosszú távú visuskilátások általában kedvezőek, az esetek körülbelül harmadában ischaemiás jellegű vénás elzáródás ronthatja a látóélességet, következményes cystoid maculaoedemával és érújdonszövődéses zöldhályoggal (14).

#### *Neuritis nervi optici*

A Covid-19 súlyos eseteinek közel egyharmadában észleltek neurológiai tüneteket (15). Leggyakoribb a szaglász, ízérzés elvesztése, fejfájás, szédülés, ischaemiás stroke és a Guillain-Barré-szindróma (16). Mindezek hátterében a vírus neurotropismusát feltételezik. Számos esetben a fertőzés kialakulását követően egy-két héttel neuritis nervi optici tüneteit figyelték meg. Fájdalommentes látásvesztés, relatív afferens pupillaris defektus (RAPD) alakul ki látótérkieséssel, illetve a látóideg megvastagodását lehet igazolni az MRI-felvételeken. A cerebrospinalis folyadékából végzett diagnosztika specifikus laboreltérést nem igazolt. A kezelés hasonlóan történik, mint az izolált neuritis nervi optici eseteiben: metilprednizolont kell adagolni, hatására javul a látás és a látóidegfő-oedema is megszűnik.

#### *Miller Fisher-tünetegyüttes*

Akut tünetként ataxia, az ínreflexek eltűnése, ophthalmoplegia és az agyidegek működésének zavara alakul ki (17). Számos esetben a betegek akut megjelenésű kettős látásról (diplopia) számolnak be. Az agyidegek közül a VI. és a III. érintettsége a leggyakoribb (18). Néhány esetben a n. facialis bénulásáról is beszámoltak (15).

### 3. táblázat. Neurooftalmológiai szövődmények

Papillophlebitis
Neuritis nervi optici
Miller Fisher-szindróma
Neurogen ptosis
Guillain-Barré-szindróma

#### *Neurogen ptosis*

Ritka tünetegyüttesként kétoldali szemhéjcsüngés (ptosis) is kialakulhat a Covid-19-fertőzések szövődményeként. Immunoglobulin-kezelésre jól reagált az a publikált eset, amely felveti az immunmediált patogenesis lehetőségét (16).

## Teendők az intenzív, szubintenzív osztályokon

Az intenzív és szubintenzív osztályon dolgozó orvoskollégák kérdezzék meg a betegeket a látás-csökkenés, diplopiás panaszok, szemfájdalom, szemmozgásra jelentkező szem körüli fájdalom, járásbizonytalanság tüneteinek előfordulásáról. A beteget meg kell vizsgálni a látóélesség, a pupillareakciók, a szemmozgások, a ptosis irányában. Amennyiben lehetséges az ágy melletti szemfenéki vizsgálat, ennek során értékelni kell a látóidegfőt, a retina és a macula elváltozásait. Amennyiben további lehetőség van, illetve a beteg mobilizálható, a macula optikai koherencia tomográf (OCT-) vizsgálata is jelentős információval szolgálhat. Az MR-vizsgálat az agyidegek érintettségének megítélése céljából fontos diagnosztikai eljárás.

### Orbitaelváltozások Covid-19-fertőzés kapcsán (4. táblázat)

#### *Retroorbitalis fájdalom*

A szemgolyó mögötti orbita területére lokalizálódó fájdalom vezető, számos esetben kezdeti tünet lehet Covid-19-fertőzésben (19). Arra hívja fel a figyelmet, hogy a Covid-fertőzésnek számos nem specifikus tünete lehet, amelyek egyéb kórképekkel is azonosságot mutathatnak.

#### *Orbita cellulitis*

Kamaszkorú páciensekben publikáltak egyoldali, progresszív jelleget mutató akut, fájdalmas orbitaduzzanatot, ezekben az esetekben orrmelléküreg-gyulladás nem állt fenn (19). A légúti rendellenesség a mucociliaris tisztító folyamatokat akadályozhatja, ennek következtében alakult ki az orbita cellulitis. Idősebbekben az orbitalis cel-



#### 4. táblázat. Orbitaszövődmények

Retroorbitalis fájdalom
Cellulitis orbitae
Dacryoadenitis
Mucormycosis

lulitis tüneteinek hátterében a v. facialis thromboticus jellegű elzáródása is állhat.

##### *Dacryoadenitis*

A könnymirigygyulladás hátterében legtöbb esetben vírusfertőzés áll a könnymirigy fájdalom megnagyobbodásával. Ez igen ritka szövődménye lehet a Covid-19-fertőzésnek, és csak egy-egy izolált esetről számolnak be az irodalomban (20). Differenciáldiagnosztikailag tuberculosis, HSV, HZV, Epstein–Barr-vírusfertőzés jön szóba. A Covid-fertőzés korai fázisában elsősorban hematogén úton juthat el a vírus a könnymirigyhez, a későbbi fázisban inkább az immunológiai kóreredit jön szóba. Az akut dacryoadenitis jól reagál általános szteroidkezelésre.

##### *Mucormycosis*

A mucormycosis életveszélyes állapot, amely általában egyéb társbetegségekkel együtt jelentkezik, úgy is, mint diabetes mellitus, dekompenzált tüdőfunkció, az immunválaszt csökkentő általános szteroidkezelés. Az immunrendszer gyengülésével együtt a CD4+ és CD8+ lymphocytapopuláció is csökken. A rhinoorbitocerebralis forma a leggyakoribb (21). Mortalitása igen magas, 50% körül alakul. A betegek többségénél súlyos diabetes mellitust és ketoacidosiszt is kimutattak. A mucormycosis általában a tünetek megjelenését követően 30–40 nap múlva alakul ki és kerül felismerésre. Fontos az antifungális kezelés és a sebészi debridement: endoszkópos melléküreg-sebészet, illetve orbitalis exenteratio is szükségessé válhat. A látóélesség, a szemmozgások és a pupillareakciók vizsgálata kötelező, az orrmelléküregek tapintási érzékenysége is fontos tünet. Nem szabad elfeledkezni az általános állapot értékeléséről: diabetes mellitus, anyagcsere-állapot, sav-bázis egyensúly vizsgálata. Fontos, hogy a Covidal kapcsolódó mucormycosis nem különbözik a nem covidos mucormycosistól. Életveszélyes esetekben el kell végezni az orbitalis exenteratiót. A betegség kiterjedését (intracranialis kiterjedés) természetesen a műtét előtt képalkotó eljárásokkal (MRI) kell meghatározni. Egyoldali arcfájdalom, orbitaduzzanat, látás-csökkenés, fejfájás, szem körüli duzzanat esetén

differenciáldiagnosztikai szempontból mindenképpen gondolni kell az orbitalis mucormycosis lehetőségére. Mivel a betegség egy része már az intenzív betegápolásból felgyógyult páciensekben alakul ki, a veszélyeztetett diabeteses populáció követése mindenképpen szükséges.

## Lehetséges szövődmények a Covid-19-fertőzések gyógyszeres kezelésében

Az alkalmazott gyógyszeres kezelésnek szintén lehetnek szemészeti mellékhatásai. A klorokvin és hidroxiklorokvin hosszú távú alkalmazása retinalis toxicitást, maculadegenerációt (bull's eye phenomen) okozhat, következményes színlátáscsökkenéssel, illetve hosszú távú látásvesztéssel. A lopinavir vagy ritonavir az autoimmun eltérések aktiválódását válthatja ki. A ribavarin szintén retinalis elváltozásokat, vénás elzáródást, szerózus retinaleválást, nonarteritises ischaemiás opticus neuropathiát, Vogt–Koyanagi–Harada-szindrómát (VKH) okozhat. Az interferon alkalmazása szintén retinopathiát, conjunctivitist, uveitist, VKH-szindrómát, opticus neuropathiát, Sjögren-szindrómát, ismétlődő hámszájnyílásos panaszokat, corneafekélyeket okozhat. A toculizumab gyapottépésszerű foltokat, retinavérzéseket válthat ki. Szisztémás szteroidok adagolása szürkehályog-képződéshez, szekunder glaucomához, továbbá életveszélyes gombainfekciókhoz vezethet. A megfelelő terápia megválasztásánál a fenti szemészeti szövődmények lehetőségét mindenképpen mérlegelni szükséges (22).

## A szemészeti szövődmények fellépésének átlagos időpontja

Ezek a szövődmények a betegség bármely szakaszában felléphetnek. Szemfelszíni elváltozások a betegség kezdetétől átlagosan 8,5 nap után jelentkeznek, a neurooftalmológiai következmények megjelenése súlyosabb esetekben már 5 nappal később várható. A retinalis, illetve orbitaszövődmények megjelenése átlagosan 12 napot vesz igénybe (3).

## Megbeszélés

A számos esetben leírt conjunctivitis, chemosis, follicularis conjunctivitis miatt fontos elemezni és követni a szemészeti terjedés lehetőségét. Amíg ez nem tisztázódik megnyugtatóan, a szemorvosoknak, ápoló személyzetnek nemcsak

maszkat, hanem a szem védelmét szolgáló plexi-szemüveget is tanácsos viselniük közlelésről történő vizsgálat alkalmával.

A Covid-19 orbitalis megjelenése az enyhe retroorbitalis fájdalomtól kezdve az életveszélyes mucormycosisig igen változatos lehet. A patogenezisben a direkt vírusátás, a meggyengült immunrendszer, a proinflammatorikus mediátorok felszabadulása és a megváltozott koagulációs profil mind szerepet játszhatnak.

Covid-9-fertőzöttek körében az irodalmi adatok szerint a szemészeti érintettség 2–32% között változik (3). Tünetei a legtöbb esetben nem specifikusak Covid-fertőzésre, sok esetben már korábban is fennálltak, azonban a Covid-fer-

tőzés ezek exacerbációját is kiválthatja. Vagyis a Covid-19 szemészeti hatása lehet direkt és indirekt egyaránt. A vírus-RNS-t a szem számos szövetében kimutatták, azonban a vírus replikációja a fent említett tények miatt bizonytalan, így a kérdés tisztázásához további kutatások szükségesek. Védőoltások beadását követően egyéb szemészeti manifesztációkra is lehet számítani, elsősorban a retinalis/szemfenéki keringésnél. A poszt-covidos populációban is fontos lehet a szemészeti tünetek értékelése: látásromlás, szemszárazság, keringési problémák, könnymirigy-érintettség stb. Ezért szükséges a szemészeti szakmát nemcsak a Covidos, hanem a poszt-covidos populáció ellátásába is bevonni.

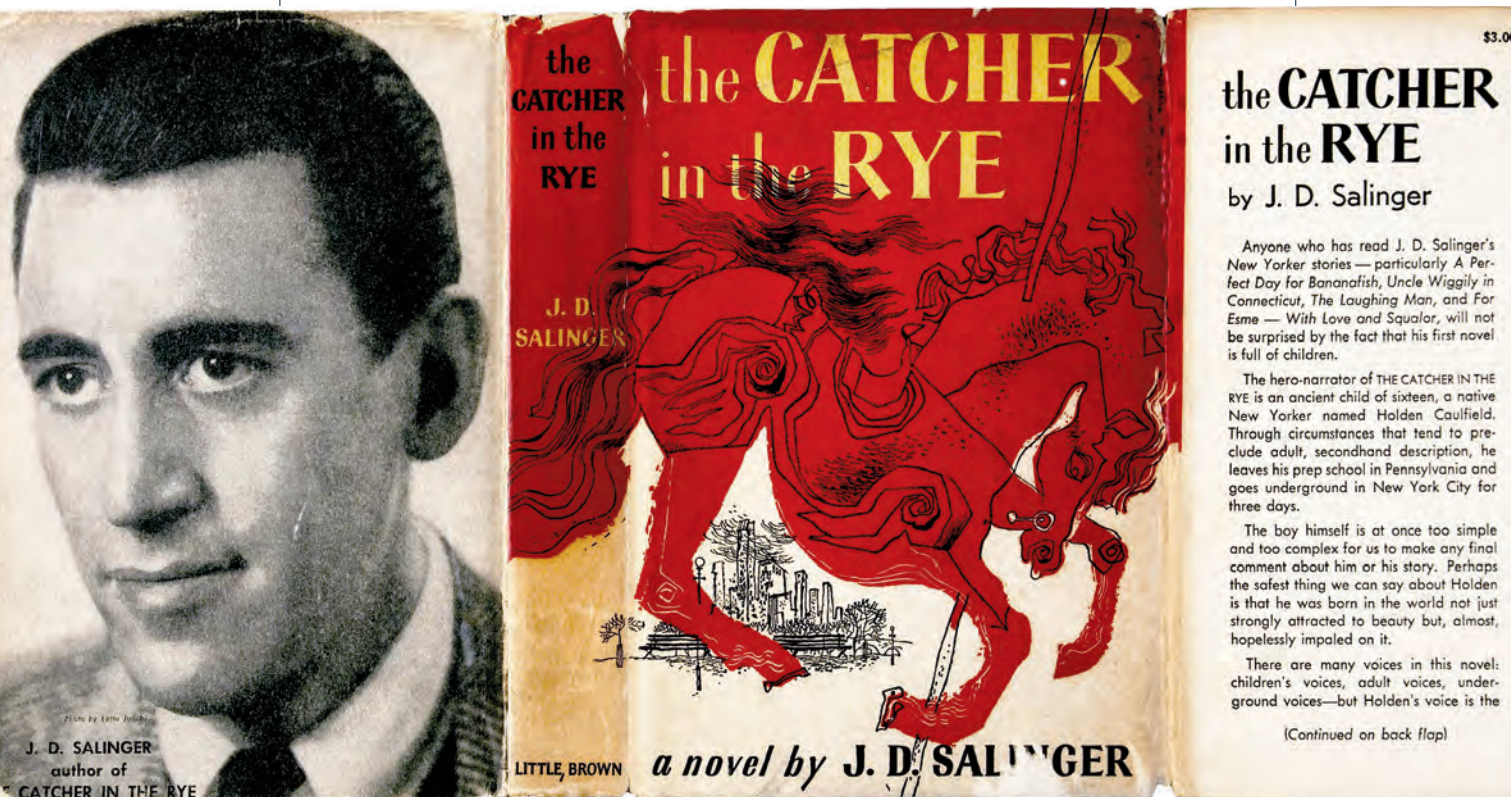
## Irodalom

- Xia J, Tong J, Liu M, Guo D. Evaluation of coronavirus in tears and conjunctival secretions of patients with SARS-CoV-2 infection. *J Med Virol* 2020;92:589-94. <https://doi.org/10.1002/jmv.25725>
- Casagrande M, Fitzek A, Spitzer MS, Püschel K, Glatzel M, Krasemann S, et al. Presence of SARS-CoV-2 RNA in the cornea of viremic patients with COVID-19. *JAMA* 2021; 139:383-8. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2020.6339>
- Chen L, Deng C, Chen X, Zhang X, Chen B, Yu H, et al. Ocular manifestations and clinical characteristics of 535 cases of COVID-19 in Wuhan, China. A cross-sectional study. *Acta Ophthalmol* 2020;98:951-9. <https://doi.org/10.1111/aos.14472>
- Cheema M, Aghazadeh H, Nazareli S, Ting A, Hodges J, McFarlane A, et al. Keratoconjunctivitis as the initial medical presentation of the novel coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Can J Ophthalmol* 2020;55:e125-9. <https://doi.org/10.1016/j.cjco.2020.03.003>
- Meduri A, Oliverio GW, Manusco G, Giuffrida A, Guarneri C, Rullo EV, et al. Ocular surface manifestations of COVID-19 and tear film analysis. *Sci Rep* 2020;10:1-7. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-77194-9>
- Navel V, Chiambaretta F, Dutheil F. Haemorrhagic conjunctivitis with pseudomembranous related to SARS-CoV-2. *Am J Ophthalmol Case Rep* 2020;19:100735. <https://doi.org/10.1016/j.ajoc.2020.100735>
- Dimitrascu OM, Volod O, Bose S, Wang Y, Biousse V, Lyden PD. Acute ophthalmic artery occlusion in a COVID-19 patient on apixaban. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2020;29:104982. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.104982>
- Sheth JU, Narayanan R, Goyal J, Goyal V. Retinal vein occlusion in COVID-19: A novel entity. *Indian J Ophthalmol* 2020;68:2291-3. [https://doi.org/10.4103/ijo.IJO\\_2380\\_20](https://doi.org/10.4103/ijo.IJO_2380_20)
- Gupta A, Dixit B, Stramulus K, Akshikar R. Atypical bilateral acute retinal necrosis in a coronavirus disease 2019 positive immunosuppressed patient. *Eur J Ophthalmol* 2020;11206721097491. <https://doi.org/10.1177/112067210974941>
- Virgo J, Mohamed M. paracentral acute middle maculopathy and acute macular neuroretinopathy following SARS-CoV-2 infection. *Eye* 2020;34:2352-3. <https://doi.org/10.1038/s41433-020-1069-8>
- Zago Filho LA, Lima LH, Melo GB, Zett C, Farah ME. Vitritis and outer retinal abnormalities in a patient with COVID-19. *Ocul Immunol Inflamm* 2020;28:1298-300. <https://doi.org/10.1080/09273948.2020.1821898>
- Pereira LA, Soares LCM, Nascimento PA, et al. Retinal findings in hospitalized patients with severe COVID-19. *Br J Ophthalmol Published Online First: 16 Oct 2020*. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2020-317576>
- Marinho PM, Marcos AA, Romano AC, Nascimento H, Belfori R. Retinal findings in patients with COVID-19. *Lancet* 2020;395:1610. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31014-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31014-X)
- Ortiz-Seller A, Martinez Costa L, Hernandez-Pons A, Valls Pascual E, Solves Alemany A, Albert-Fort M. Ophthalmic and neuro-ophthalmic manifestations of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Ocul Immunol Inflamm* 2020;28:1285-9. (Adie pupil). <https://doi.org/10.1080/09273948.2020.1817497>
- Tisdale AK, Chwalisz BK. Neuro-ophthalmic manifestations of coronavirus disease 19. *Curr Opin Ophthalmol* 2020;31:489-94. <https://doi.org/10.1097/ICU.0000000000000707>
- Assini A, Benedetti L, Di Maio S, Schrinzi E, Del Sette M. New clinical manifestation of COVID-19 related Guillain-Barre syndrome highly responsive to intravenous immunoglobulins: Two Italian cases. *Neurol Sci* 2020;41:1657-8. <https://doi.org/10.1007/s10072-020-04484-5>
- Gutierrez-Ortiz C, Mendez-Guerro A, Rodrigo-Rey S, San Pedro-Murillo E, Bermejo-Guerro L, Girdo-Manas R, et al. Miller Fisher syndrome and polyneuritis cranialis in COVID-19. *Neurology* 2020;95:e601-5. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000009619>
- Falcone MM, Rong AJ, Salazar H, Redick DW, Falcone S, Cavuoto KM. Acute abducens palsy in a patient with the novel coronavirus disease (COVID-19). *J APOS* 2020;24:216-7. <https://doi.org/10.1016/j.jaapos.2020.06.001>
- Turbin RE, Wawrzusin PJ, Sakla NM, Traba CM, Wong KG, Mirani N, et al. Orbital cellulitis, sinusitis and intracranial abnormalities in two adolescents with COVID-19. *Orbit* 2020;39:305-10. <https://doi.org/10.1080/01676830.2020.1768560>
- Martinez Diaz M, Copete Piqueras S, Blanco Marchite C, Vahdani K. Acute dacryoadenitis in a patient with SARS-CoV-2 infection. *Orbit* 2021;1-4. <https://doi.org/10.1080/01676830.2020.1867193>
- Mehta S, Pandey A. Rhino-orbital mucormycosis associated with COVID-19. *Cureus* 2020;12:e10726. <https://doi.org/10.7759/cureus.10726>
- Douglas KA, Douglas VP, Moschos MM. Ocular manifestations of COVID-19 (SARS-CoV-2): A critical review of current literature. *In Vivo* 2020;34:1619-28. <https://doi.org/10.21873/invivo.11952>

# Aszklepion

2021 szeptember

Orvoslás a  
társtudományok  
és művészetek  
tükrében



„Látván, hogy a természeti világból vett témák csak korlátai  
térélményem kifejezésének, felhagytam a festéssel és a szobrásszal.”

– Georges Vantongerloo

(Elnémulás a művészetben – Pszichiátria és művészet viszonyának egy  
lehetősége értelmezése című írásunk 2. része a 396. oldalon olvasható.)

A képen: Jerome David Salinger: The Catcher in the Rye  
(közismert magyar címén: Zabhegyező) első kiadásának (1951) borítója



## A közeljövőben Magyarországon is rengeteg long-Covid-beteggel kell számolni

*Egyre nyilvánvalóbb, hogy az akut Covid-19-fertőzés lezajlása után számos betegnél hosszan tartó tünetek maradnak fenn. Ezek egy része szervi eredetű, rendszerint a szív- és érrendszert, a légzőrendszert, illetve a központi idegrendszert érinti, a tünetek másik része pedig pszichikai vagy pszichoszomatikus jellegű. Szerte az országban nyitják kapuikat a „hosszú-Covid-ban”, illetve a poszt-Covid-szindrómában szenvedő betegeket ellátó ambulanciák. A Debreceni Egyetem Klinikai Központjának infektológiai-reumatológiai poszt-Covid szakrendelésének vezetőjét, Rákóczi Évát kérdeztük a poszt-Covid-szindrómában szenvedő betegek ellátásáról.*

– Milyen általános tünetekkel jelentkeznek önöknél akut Covid-fertőzés után a betegek?

– A páciensek leggyakoribb tünete a fáradékonyság, legalábbis a mi szakrendelésünkön szerzett személyes tapasztalataink szerint. Mellkasi fájdalom ritkán jelentkezik azoknál, akik hozzánk fordulnak, mert akik ilyen tünetet tapasztalnak, azokat jellemzően a kardiológia látja el. A másik gyakori tünet a fejfájás, illetve egyfajta bizonytalanságérzés, amely nehezen definiálható, a beteg csupán úgy tudja jellemezni, hogy nem képes úgy ellátni a munkáját, mint korábban, romlik a fizikai terhelhetősége, a gondolkodása, és általánosságban a kognitív funkciók is károsodnak. Ezek a tünetek szinte mindenkinél jelentkeznek, a különbség inkább ezek intenzitásában van. Valakinél a fejfájás a domináns tünet, másoknál inkább a fáradékonyság. Nem ritkák a memóriazavarok sem. Sokan arról számolnak be, hogy elfelejtenek dolgokat, nem képesek például neveket olyan gördülékenyen felsorolni, mint korábban. Pillanatnyi zavarként romolhat a számolási képesség is.

– Ezek olyan tünetek, amelyek egyaránt kötődhetnek szervi problémákhoz, de akár pszichikai hátterük is lehet. Hogyan lehet e két csoportot elkülöníteni egymástól?

– Fontos, hogy pontosan meghatározzuk, mit tekintünk poszt-Covid-állapotnak. A definíció azért elsődleges, mert sok, fertőzésen átesett beteg zavarban van, és nem tudja, hogy az általa érzékelt tünetek a poszt-Covid körébe tartoznak-e, vagy esetleg függetlenek attól. Ehhez szakemberre van szükség. A jelenleg használatos meghatározás szerint a poszt-Covid-állapot általában nem közvetlenül a fertőzés lezajlása után lép fel, hanem a betegség első tünetétől számított negyedik hét után. Valójában hosszú-Covidról akkor beszélünk, ha ezek a tünetek még a 12. hét

után is fennállnak. Vagyis, ha a beteg a 12. hét után sem képes munkába állni, és továbbra is panaszai, tünetei vannak, és egyéb diagnózis nem igazolható, akkor long-Covidról (hosszú-Covidról) beszélünk. Nem szabad azonban megvárni a 12. hetet az ellátás megkezdésével. A szakirodalmi adatok alapján, ha a beteg az ötödik hetet követően sem épül fel, akkor már kiemelt figyelemmel kell követni az állapotát, hiszen nála poszt-Covid-szindróma alakulhat ki.

– A poszt-Covid-szindrómában szenvedő betegek milyen diagnosztizálható értékeikben térnek el az egészségesektől a szubjektív tüneteken túl?

– Bár ezek a betegek már nem fertőzöttek, ettől függetlenül vírusdarabkák kimutathatók lehetnek a szervezetükből. Szerte a világon kutatják, hogy mi okozza a poszt-Covid-szindrómát. Az Egyesült Királyságban egy tízezer fős, egyéves időtartamú követéses vizsgálat folyik éppen, az Amerikai Egyesült Államokban pedig egy kisebb esetszámú, de hosszabb, kétéves követéses vizsgálat keresi a válaszokat a poszt-Covid-állapotra vonatkozóan. Ezekben a vizsgálatokban a legkülönbézetesebb klinikai faktorokat, különböző laboratóriumi, illetve radiológiai eltéréseket, biomarkereket vizsgálnak. Ameddig az egyértelműen bizonyított eredmények nem születnek meg – ezt ki kell jelenteni –, mindannyian a sötétben tapogatózunk.

– Kijelenthető tehát, hogy jelenleg nem tudjuk, mi okozza a poszt-Covid-szindrómát?

– A poszt-Covid-állapotban létrejövő gyulladási folyamatok patomechanizmusával tisztában vagyunk. Ez két útvonalon megy végbe. Az egyik útvonalon a citokinfelszabadulás eredményeképpen fokozott gyulladási kaszkád alakul ki, komplementfehérje-termelés és véráramlás kaszkád indul be thrombocytáaggregációval. Ennek következtében microthrombusok alakul-



Rákóczi Éva

nak ki, amelyek hypoxiás mikrokörnyezetet hoznak létre. Ez az oxigénhiány sok mindenre magyarázatot ad. A másik út az ACE-2 (angiotenzinkonvertáló-enzim-2) fokozott termelődése, illetve az ebből kiinduló bradikininvihar következtében létrejövő fokozott angiogenezis. Ez azzal jár, hogy megbomlik a vascularis integritás, fokozódik a vasculatura átteresztőképessége, ebből pedig szintén oxigénhiányos állapot következik. Ezáltal a szervezet anyagcseréje több ponton károsodik.

– *A vírusból marad valami a szervezetben?*

– Kimutatták, hogy perzisztáló vírusproteinek maradnak a vérben, sőt a Covidban elhunytak szívében direkt vírushatást is leírtak, az elhunyt betegek kétharmadánál a halál után is kimutatható volt a vírus. Legfontosabb károsító hatása a túlzó immunválasz kiváltásában testesül meg, az egyensúly megbillenése következtében intenzív citokin-bradikinin termelődés generálódik.

– *A jelenlegi felfogás szerint a poszt-Covid-szindrómához tartoznak a kardiológiai, pulmonológiai, illetve neurológiai károsodások is, vagy a poszt-Covid-állapot ezektől teljesen különálló körképnek tekintendő?*

– Ez az elváltozások időzítésétől függ. A vírusszaporítás után több héttel is létrejöhetnek olyan kardiológiai elváltozások, amelyek korábban nem voltak kimutathatók. Fibrosis alakulhat ki a szívben, melynek következtében egy sor

elváltozás jöhet létre, mint például ritmuszavarok, cardiomyopathia, tünetes vagy szubklinikus szisztolés és/vagy diasztolés funkciózavar vagy pitvarfibrilláció. Egy érdekes entitás a *posturalis orthostaticus tachycardia szindróma*. Sajnos a kardiológusok számtalan, szívet érintő Covid-utóhatással szembesülnek, az adatok szerint a kórházban kezelt betegek akár húsz százalékánál lehet poszt-Covid kardiológiai manifesztáció.

– *A kórházi kezelésre szoruló, súlyosabb állapotú betegeknél általában gyakrabban alakul ki poszt-Covid-szindróma?*

– Ez egy nagyon lényeges, és egyúttal rejtélyes elem. Úgy tűnik, hogy a poszt-Covid-állapot létrejöttének valószínűsége nem függ az akut fertőzés súlyosságától. Szakambulanciánkon megjelentek közül csak két fő szorult kórházi kezelésre, tehát nagyrészt enyhe-középsúlyos tünetekkel vészték át a fertőzést. Azt hinné az ember, hogy a súlyos Covid-fertőzés után gyakoribbak és elhúzódóbbak lesznek a maradványtünetek is, de ez nem így van. Ugyan létezik olyan tanulmány, amely pozitív összefüggést valószínűsít a fertőzés súlyossága és a poszt-Covid-szindróma előfordulása között, vannak azonban olyan vizsgálatok is, amelyek arra a következtetésre jutottak, hogy a két jelenség teljesen független egymástól. Klinikai gyakorlatomban is ez utóbbit tapasztalom inkább. Vagyis enyhe Covid-fertőzés után egészen komoly poszt-Covid-tünetek jelentkezhetnek a betegeknél.

– *Mi lehet ennek az oka?*

– Az aktivált immunrendszer hatása következtében beinduló káros mechanizmusok tartósan megmaradhatnak, és ezek okozhatják a súlyos poszt-Covid-szindrómát. De ez pusztán feltételezés, jelenleg még nem tudjuk a pontos okát. A pulmonalis manifesztáció rendkívül speciális, mert, ahogy bejut a vírus a tüdőbe, illetve az ACE-2-receptoron keresztül a tüdőszövet sejtjeibe, nagyon gyorsan károsodni kezd a tüdőállomány. A súlyos állapottal kórházba került betegek között sajnos a tüdőkárosodás aránya elérheti a nyolcvan százalékot is. Ez kiemelt figyelmet igényel a kezelőorvostól. A tüdőfibrosis kialakulása ugyanis több hónap késéssel igazolható. Ezért ezeket a betegeket sokkal szorosabban kell ellenőrizni, mint másokat. A fáradékonyság hátterében is állhat elhúzódó, tüdőt érintő manifesztáció, és ennek következtében kialakuló tüdőfunkció-romlás. A légzésfunkció elégtelenségében szerepet játszhat a légzőizmok kifáradása is, ami a betegek szoros utánkövetését indokolja.

– *Ha nem vagyunk teljesen tisztában a poszt-Covid-szindróma okaival, akkor milyen módon*

*lehet e betegeket kezelni, és milyen eredmény várható a terápiától?*

– A poszt-Covid-szindrómában szenvedő betegeket elsődlegesen a háziorvos diagnosztizálja. A háziorvosnak érdemes szorosán követnie a gyógyuló Covid-beteget legalább egy hónapig az akut fertőzés lezárulta után. Ha egy hónap után sem szűnnek a panaszok, illetve tünetek, akkor mindenképpen poszt-Covid-szindrómára kell gondolni. Ha a betegnek ismert tüdőérintettsége volt, akkor még ennyit sem szabad várni, hanem a tüdőgyógyász javaslatát szorosán követve azonnal tenni kell a későbbi súlyos következmények megelőzése érdekében. Ha nem került intenzív osztályra a beteg, akkor is érdemes a tünetek megjelenése után 12 héttel mellkasröntgent készíteni, hogy kiderüljenek az esetleges tüdőszövődmények. Ha pedig intenzív osztályra is került a beteg, akkor természetesen még szorosabban kell követni a felépülését. A rehabilitáció egyik legfontosabb elemét jelenti a légzőgyakorlatok, vagyis a légzőizmok edzése. Ehhez a betegeknek foglalkozásokra kell járniuk, hiszen későbbi életminőségük szempontjából ennek rendkívüli jelentősége van.

*– Miben segíthetik a betegek az orvos munkáját a saját állapotuk szorosabb követése érdekében?*

– Sokat segíthet a pulzoximéter használata, amellyel figyelhető a tüdőfunkció és -kapacitás romlása. Én háziorvosként is dolgozom, és amikor a Covid-járvány elkezdődött, beszereztünk a praxisba tíz darab pulzoximétert, amelyeket kiosztottuk a fertőzötteknek. Arra kértük őket, hogy referáljanak rendszeresen az értékeikről. Ha a szaturációjuk 91–93 alá esik, akkor kórházi felvételük szoros indikációja áll fenn. A pandémia tanulságai alapján a pulzoximéternek már a háziorvosi praxis alapfelszerelése közé kell tartoznia. Emellett az is fontos, hogy az általános, nehezen megfogható tünetek esetén, amelyeket a beteg sem tud mindig jól leírni, csak azt érzi, hogy nem érzi jól magát (ilyen például a fáradékonyság), a szervi manifesztációkat ki kell zárni. Ilyen esetekben az orvosoknak mindenképpen érdemes elküldeniük a beteget olyan kardiológushoz és tüdőgyógyászhoz, akik kifejezetten poszt-Covid-tünetekkel foglalkoznak.

*– Vannak más szervek is, amelyekben károsodást okozhat a Covid?*

– A COVAN, vagyis a Covid-asszociált nephropathia több hétig is fennállhat, én magam több olyan beteget láttam már az ambulanciánkon, akiknél ez a fajta nephropathia jelentkezett. Sokszor nem is tudnak erről a betegekről, mivel az akut Covid-fertőzés alatt nem mindig történik vérvétel. A másik hasonlóan fontos esetleges

elváltozás a pajzsmirigyfunkciót érinti, ami bizony okozhat fáradékonyságot. Később ez autoimmun pajzsmirigybetegséget indukálhat. Az idősebb betegeknél sok esetben látunk a vérképben lymphopeniát, illetve anaemiát, ez is okozhat fáradékonyságot. Az anaemiát mindenképpen ki kell vizsgálni, mert elképzelhető, hogy a betegnek valamilyen más betegsége is van, nem csak Covid-betegségben kell gondolkodni. Követni kell a gyulladási paramétereket, a szívelégtelenség markerét, illetve a hiperkoagulált állapotra vonatkozó eltéréseket.

*– A poszt-Covid szakrendelésre utalt embereknek milyenek a kilátásaik? Milyen gyors a gyógyulásuk?*

– Akik nálam megfordultak a poszt-Covid szakrendelésen, és az előbb említett általános tünetekkel jelentkeztek, a legtöbb esetben nem is jöttek vissza, mert sokkal jobban érezték magukat. Egy további telemedicinális kontroll után legtöbbjük vidám és felszabadult. A szakrendelésen első alkalommal én, személy szerint, minden betegre egy órát fordítok. Elbeszélgetünk, és elmondom nekik, hogyan kell értékelniük állapotukat. Ha differenciáldiagnosztikai szempontból szükséges, akkor az alapvizsgálatokat elvégezzük, de fontos, hogy a beteget nem szabad sok vizsgálatnak alávetni. Az esetleges alapterületek aktiválódását kizárva, meg kell nyugtatni a betegeket. A beszélgetés során feltárjuk, hogy örülni kell annak, hogy a betegségét túlélték. Hangsúlyoznunk kell a fokozatos fizikai terhelés elvét. Ez különösen fontos, ha aktív sportolóról van szó: nem lehet azonnal visszaállni intenzív edzésre. Érdemes megfigyelni, hogy fennáll-e a poszt-Covid autonóm diszfunkció – amely posturalis tachycardia, posturalis hipotenzio, vagy posturalis szédülés képében jelentkezhet –, és felhívni rá a beteg figyelmét. Az a tapasztalatom, hogy a betegek nagy része a betegség klinikai alapjainak elmagyarázása és a megnyugtató beszélgetés után elfogadja a tüneteit, kevesebbet stresszel emiatt, javul a közérzete, és ezért nem tartja szükségesnek, hogy újra felkeresse a szakrendelést. Ha marad megválaszolatlan kérdés, vagy függőben vannak vizsgálatok, akkor természetesen visszajönnek a betegek, és szükség szerint kérjük a társszakmák segítségét speciális panaszok esetén.

*– Milyen szerepe van a poszt-Covid-tünetek kialakulásában a pszichés tényezőknek?*

– A lelki támogatásnak óriási jelentősége van. Vannak, akiknek egyértelműen szükségük van arra, hogy felkeressék a pszichológiai, illetve pszichiátriai szakrendelést is. Sokaknál depresszió alakul ki, illetve folyamatos és súlyos

stresszt élnek át, de ezen is sokat segít az egyórás beszélgetés. Az egészségügyi ellátás a Covid-pandémia idején sajnos más irányú fókuszokat követelt, de jelenleg már sokat jelent a betegeknek, hogy ismét személyesen találkozhatnak az orvosukkal, és átbeszélhetik vele a problémáikat. A betegséggel szembesített, felvilágosított beteg jobban gyógyul. A betegekkel folytatott egyórás beszélgetés fele jellemzően azzal telik, hogy a lelki problémáikat is meghallgatjuk. Léteznek egyéb gyakori, nem specifikus mentális tünetek is, amelyek közül az egyik leggyakoribb az úgynevezett agyköd (*brain fog*), amely a gondolkodás eltompulását jelenti. Egy könyvelő páciensem számolt be arról, hogy a betegsége után nehezen bántik a számokkal, pedig világ életében ez volt a munkája. Ez mutatja azt, hogy a különböző tünetek eltérő mértékben rontják a betegek életminőségét, a holisztikus megközelítés és személyre szabott terápia itt is elengedhetetlen.

– *A depresszió mennyire válhat súlyossá a poszt-Covidban szenvedő betegeknél?*

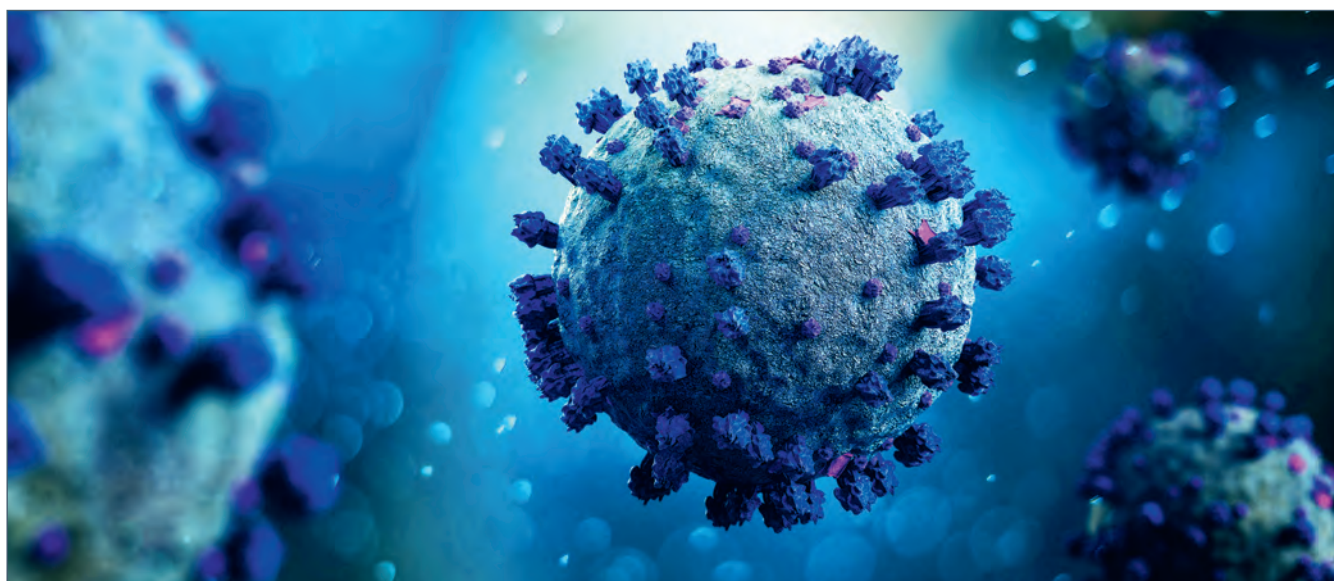
– Nem általános, de már volt olyan beteg is, akinél öngyilkossági gondolatok is megjelentek a betegség következtében fellépő életminőségromlás miatt. A betegség és utóhatásai kifejezett stresszes állapotot generálhatnak, amelyek komoly pszichiátriai tüneteket válthatnak ki. Egyeseknél sajnos akár szerhasználat is megjelenhet. A CDC adatai szerint a leggyakoribb eltérés, a szorongás-depresszió 30,9 százalékban; stresszhez kapcsolódó zavarok 26,3 százalékban; a pszichoaktív szerhasználat 13,3 százalékban;

öngyilkossági gondolatok pedig 10,7 százalékban jelentkezhetnek. Emiatt, akinél erre utaló zavarok jelentkeznek, mindenképpen érdemes igénybe venni a poszt-Covid pszichiátriai szakambulanciát.

– *Mennyire elterjedt a poszt-Covid-szindróma? Népbetegségnek tekinthető?*

– Magyarországi adatok még nem állnak rendelkezésünkre, de az Egyesült Királyságban idén április óta a 60 ezer, long-Covidban szenvedő beteg száma mára (július) közel 400 ezerre nőtt. Ez azt jelenti, hogy egy angol háziorvosi körzetre átlagosan 40 beteg jut. Feltételezhetően nálunk is egyre több beteggel kell majd számolni a jövőben. Magyarországon elsőként a Debreceni Egyetem indította el a poszt-Covid-hálózatot, 2021. március 1-től. A klinikai központ jelenleg 11 szakambulanciát működtet a poszt-Covid-szindrómában szenvedő betegek számára. Összesen heti harminc órában rendel a 11 szakrendelés, és az elmúlt három hónapban közel hétszáz esetet látott el. Tudomásom szerint ma már minden magyar orvosegyetem működtet poszt-Covid ambulanciát, és egyre több városi kórház kapcsolódik be az ellátásba. Az ambulanciáknak a házi-orvosokkal karöltve óriási szerepe lesz az elkövetkező években. A betegeducációt és a beteg bevonását a közös döntéshozatalba rendkívül fontosnak tartom, amit a szakrendelésünkön tapasztalt sikerek folyamatosan igazolnak.

Az interjút készítette:  
**Katona Ferenc**



*Covid-19 – 3D illusztráció*



## Elnémulás a művészetben

### Pszichiátria és művészet viszonyának egy lehetséges értelmezése. 2. rész

Gerevich József

*Egyes szerzők elnémulásának háttérvizsgálata elvezethet bennünket a művészet és a pszichopatológia viszonyának jobb megértéséhez. A művészi tevékenység abbahagyása egyes esetekben pszichiátriai betegség következménye, más esetekben a pszichés zavar gyógyulásának a jele lehet. A kreativitásukat elveszítő kamaszoknál az elnémulás pedig a felnőtté válás egyértelmű jelének tekinthető.*

#### Gyermekből felnőtt

Közismert jelenség, hogy eredeti módon rajzoló, festő, verselő gyermekek a kamaszkor után felhagynak kreatív tevékenységükkel. Iskolai osztálytalálkozókon derül ki, hogy azok a volt osztálytársak, akikre felnéztünk az iskolapadban különleges művészi képességük miatt, arról számolniuk be, hogy felnőttként már nem alkotnak, sőt távol kerültek a művészettől.

Ha egy padban ültem volna az elemi iskolában *Daisy Ashforddal* (1881–1976), aki tízéves korában lezárta életművét, egy későbbi osztálytalálkozón nem akartam volna hinni a fülemnek, hogy mi történhetett ezzel a csodagyermekkel. A kislány négyéves korában, amikor még írni és olvasni sem tudott, már megalkotta első művét, a *McSwiney atya történetét*, amelyet apjának mondott tollba. Az írást 1983-ban adták ki először, többek között *A nő bűne* és *A bóhér lánya* című írásaival együtt. Nem emiatt vált híressé. Kilenccéves korában már nem volt szüksége apja segítségére, hogy a hírnevét megalapozó novelláját megírja *Fiatallátogatók* (Young Visitors) címmel, amely más történeteivel 1920-ban jelent meg, és nagy sikert aratott. A szöveg gyermeki stílusa és a gyermekes helyesírási mód emlékezteti az olvasót arra, hogy alkotója még nem felnőtt. Majd belekezdett önéletrajzába, de nem fejezte be, sőt megsemmisítette, amit addig magáról írt. Később úgy nyilatkozott, hogy nagyon távol érzi magát attól a gyermek önmagától, aki ezeket a történeteket írta, mintha nem is ő lett volna az írójuk. „*Soha nem éreztem azokat a szép dolgokat, amelyeket a Fiatallátogatókról mondtak, és amelyeket általában nekem tulajdonítanak, de az a Daisy Ashford nevű gyermek, aki sok-sok évvel ezelőtt írta ezeket a történeteket, csaknem teljesen más személynek tűnik, mint amilyen én vagyok*” (15).

Gyermekként, pontosabban lázadó kamaszként, tizenöt éves korában kezdett *Arthur Rimbaud* (1854–1891) költő is verseket írni latinul, bámulatba ejtve iskolatársait és tanárait. Négy évvel később, tizenkilenc évesen, miután megírta az *Egy évad a pokolban* című művét, költői önéletrajzát, felhagyott a költészettel, vagyis kiírta magából, ami kikívánkozott. Költészetének legjava a Paul Verlaine-nel való találkozás hatására, de Verlaine-től függetlenül született (16). Négyéves alkotói korszaka során hatalmas fejlődési ívet írt le a legegyszerűbb népdalszerű versektől a baudelaire-i prózaversig. Sokszor versekkel kommunikált, dühét nemcsak verekedéssel, hanem költészetében vezette le. Amikor 1871 elején a charleville-i könyvtárban töltötte napjait, és okkultista könyveket tanulmányozott, megbotránkoztatva a könyvtárost, aki kelletlenül szolgálta ki és túlságosan tolakodónak tűnt a szemében, megírta bosszúból *A kukkolók* című versét. Az akkori idők francia Szabolcska Mihály, François Coppée ugyanúgy idegesítette Rimbaud-t, mint a „költőcske Mihály” Adyt. Ezért *Ócska Coppée-k* című versciklusa nyílt karikatúrája az unalmas, tíz soros versikéket gyártó versiparosnak, mégis úgy, hogy a mondanivaló és a stílus eredeti Rimbaud marad (17). Az *Egy évad a pokolban* című írásaiban összegzi addigi életét a gyűlölt anyjáról a kábítószerélményein át a Verlaine-nel való találkozásig. A *Búcsú* című fejezetben elbúcsúzik a művészettől: „*Határtalan partokat látok olykor az égen, melyeket örömteli fehér nemzetek lepnek el. Aranyhajó lengeti fölöttem sokszínű lobogóit a reggeli szélben. Minden ünnepet, minden diadalt, minden drámát én teremtettem! Új virágokat, új csillagokat, új húsokat, új nyelveket akarok felfedezni! Azt hittem, természetfölötti hatalmat szerezhettek. Nos hát! el kell temetnem képzeletemet és emlékeimet! Szép kis dicsőség a művésznek és mesemondónak!*” (Somlyó György fordítása).

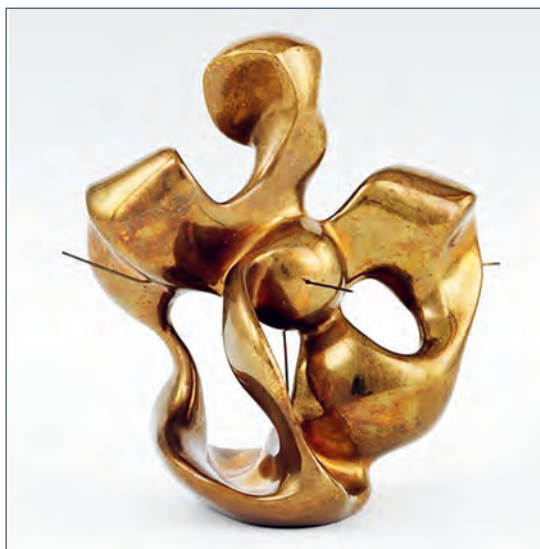


## Tünetmentesség vagy tünetváltás

Jerome David Salinger (1919–2010) nem háborús élményei és poszttraumás stressz betegsége tették íróvá, hiszen már néhány évvel a háborúba vonulása előtt (1940) írni kezdett. Igaz, korai művei kamaszírónak láttatják, és az 1951-ben kiadott *The Catcher in the Rye* bestsellere is a kamaszélmények salingeri interpretációjának tekinthető. (A regény *Zabhegyező* címen vált ismertté, 2015-ben azonban Barna Imre *Rozsban a fogó* címmel a mai magyar nyelvhasználathoz igazítva újrarendítette.) Valószínűleg Rimbaud sorsára jutott volna, ha elkerüli a harcot. De nem került el, sőt részt vett a normandiai partraszállásban, és félzsídoként a hitleri koncentrációs táborok felszabadtításában. A gyermekkorából magával hozott szorongásai a háborús élmények hatására felerősödtek, és olyan mondandóval látták el írói tehetségét, amely egy aknavető felrobbanására emlékeztető módon robbantotta be mintegy húsz évig tartó alkotói periódusát. Igaz, műveinek nagy része, és éppen a legjobbak az első tíz évben elkészültek. 1965-ben végleg abbahagyta a publikálást, bár ritka interjúiban sejtelmesen azt tudatta a világgal, hogy ír, de nem publikál. A lezárt és feldolgozott élet és életmű birtokában biztosan kimondható, hogy az írással is felhagyott. Elnémulásának hátterére csak következtethetünk. Egyik feltevésem az, hogy a poszttraumás stressz betegségből való kigyógyulását követően az írás, mint öngyógyító eszköz, okafogyottá vált. Ez a feltevés az írást részben egyfajta tünetként értelmezi: így elhallgatása a tünetmentessé válást jelzi. A másik magyarázat a keleti filozófiák, a Grihasztha, majd a Vánaprashtha felé fordulásában rejlik, amely megváltoztatta élete fő hangsúlyait (18). Természetesen a két feltevés nem zárja ki egymást.

## Nem-művészet

Az 1962-ben megrendezett londoni Georges Vantongerloo-kiállítás katalógusához írt bevezetőjében Max Bill arra hívta fel a figyelmet, hogy a szobrász „nem törekedett műalkotások létrehozására, hanem csupán gondolatait akarta a szín és a tér eszközeivel kifejezni”. A mester „fokozatosan elfordult a művészeti alkotások készítésétől és művei egyre tisztábban megformált gondolati sémákká váltak, a megragadott természeti folyamatok vázlatai” (19). Vantongerloo (1886–1965) 1910 és 1917 között figurális képeket festett posztimpreszionista stílusban, majd a tragikus sorsú futurista festő, Jules Schmalzigaug hatására fordult a nonfigurativitás felé. Később ő lett a Stijl-csoport egyetlen szobrásza. Ugyanennek a kiállításnak a katalógusában így tárja fel azt a folyamatot, hon-



Vantongerloo: Téri konstrukció

nan hová jutott: „Mindig a tér izgatott, már akkor is, amikor a három dimenzióban mozgó tanulmányaim még korlátozták látásomat. A tér volt megfigyeléseim egyetlen célja... mindig ott kísértett gondolataimban... Így, 1914-ben készítettem egy gyermekfejlet. Akaratlanul is ez a gyermek lett ürügye a tér tanulmányozásának. Elégedetlen voltam a művel. Hogy miért? Évekbe tellett, amíg felismertem, hogy a téma, a gyermek, parazita: azzal, hogy uralkodik a térben, tönkreteszi a tér valódi természetét. Nem, a gyermekfej nem volt alkalmas kifejezési forma, a tér természetét más nyelven kellett kifejezni. Látván, hogy a természeti világból vett témák csak korlátai térélményem kifejezésének, felhagytam a festéssel és a szobrászattal” (20). Így jutott el Vantongerloo a nem-művészetig, a nem-művészettől pedig az elnémulásig.

Míg Vantongerloo egy elméleti gondolatmenet következményeként jutott el a nem-művészethez, majd az elnémuláshoz, Marcel Duchamp-t csaknem ugyanabban az időben (1912-ben) egy nárcisztikus sérelem térítette el pályájáról, és vezetett művészidentitása megrendüléséhez, majd a nem-művészet kitalálásához. A Pierre Cabanne-nal folytatott beszélgetése során árulta el, hogy a *Lépcsőn lemenő akt* című korszakos képe megfestése után művét elvitte a Függetlenek kiállítására, de a megnyitó előtt a szervezők felszólították, hogy vegye vissza az alkotást. Az ultimátum a „fejébe kergette a vért”. Megdöbbentette, hogy a korszak leghaladóbb szellemű embereit tömörítő csoport nem vállalta ezért a képért a felelősséget. „Az, hogy az általam szabadnak hitt művészek így viselkedtek velem szemben, annyira elhidegített tőlük, hogy elhagytam őket és foglalkozás után néztem. A *Sainte Geneviève könyvtár könyvtárosa* lettem” (21). Egy

évvél később kezdett el – Elsa von Freytag-Loringhovenssel egy időben – ‘ready made’-eket gyűjteni. A ready made Octavio Paz szerint névtelen tárgy, amelyet a művész a kiválasztás váratlan mozdulatával műalkotássá, pontosabban nem-művészetté avat (22). Így lesz nem-művészet egy biciklikerek, egy gumiabroncs vagy egy tengerparton talált kavics. És természetesen egy piszoár is, ha beküldik egy kiállításra. A Duchampnak tulajdonított piszoár, amelynek *A kút* lett a címe, és amelyet Alfred Stieglitz fényképe alapján ismerünk, jól tükrözi Duchamp viszonyát a ready made-ekhez: nem tulajdonított jelentőséget nekik, elhagyta vagy elajándékozta őket. Legalábbis addig bánt talált tárgyaival könnyelműen, amíg észre nem vette, hogy mekkora nimbusz övezi az általa lebecsült „alkotásokat”. Ezért azután még az Elsa von Freytag-Loringhoven által talált piszoárt is utólag a magáénak vallotta, pedig bizonyítható, hogy az a performansz-művésznő leleménye (23). A múlt század tízes éveiben a ready made-ekkel fenntartotta a művészi cselekvés látszatát, 1918-tól egyre mélyülő válságba került, melyből a sakk és néhány performansz menekítette ki. Nyolc évig hallgatott. Némasága nem közönyös hallgatás volt, nem a bölcs ember hallgatása, aki felismerte az emberi küzdelem hiábavalóságát. Némasága a művész gyötrelmes hallgatása volt. Amikor az első világháború után visszatért Párizsba, Gertrude Stein szerint úgy nézett ki, mint egy „fiatal normann kereszties lovag”. 1935-ben egy másik amerikai író, Anais Nin találoán írta róla, hogy „úgy néz ki, mint egy régen meghalt ember. Sakkozik, ahelyett, hogy festene, minthogy ez van legközelebb a mozdulatlanúsághoz, azon ember legtermészetesebb pozíciójához, aki meghalt. A bőre mintha pergamenből lenne, a szeme pedig üvegből” (24).

Charlotte Posenenske (1930–1985) kilencéves volt, amikor apja a Holocaust-fenyegetettség elől öngyilkosságba menekült. Két évvel később a fiatal lánynak a zsidóüldözés miatt bujkálnia kellett. Felnőtté válva művész lett, a legkülönbözőbb médiumok alkalmazásával alkotta egyre elvontabbá váló műveit az 1956-tól 1968-ig tartó alkotó időszakában. A palettakéssel vagy szórópisztollyal készült, korai improvizatív festmények után 1967-ben és 1968-ban az iparból merített alumínium-, acél- vagy kartonszobrokhoz fordult, amelyek moduláris alkatrészeit tetszés szerint kombinálni és reprodukálni lehetett. Az eredetit a reprodukciótól nem lehetett megkülönböztetni. Elutasította a művészeti piacot, műveit anyagáron árulta. Négyzetcsöves sorozata iparilag előállított acélcsővekből állt, amelyek külsejükben ready made-ekre emlékeztettek. Az általa koreografált performanszok interaktívak voltak, bárki a közönségből átrendezhette azo-



Marcel Duchamp, Jacques Villon, Raymond Duchamp-Villon és Villon kutya, Pipe Villon stúdiójának kertjében, Puteaux, Franciaország

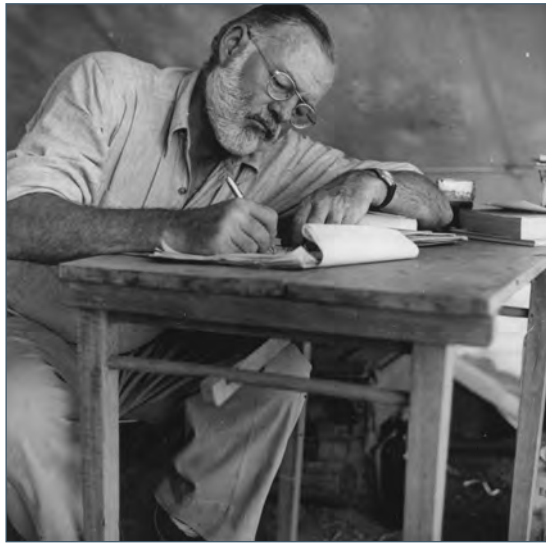
kat. 1968-ban kiáltványban jelentette ki, hogy csak sorozatot hajlandó készíteni, és nem egyedi műveket konkrét személyek számára, annak érdekében, hogy a rendszer kombinálható, megismételhető elemekből álljon, amelyek egyre kevésbé mint művészi alkotások legyenek felismerhetők. Posenenske 1968-ban felhagyott művészi tevékenységével, nem látogatta a kiállításokat és nem mutatta be egyetlen régebbi munkáját sem. A vele készült interjúkban önkéntes száműzetését azzal indokolta, hogy már elvesztette a hitét abban, hogy a művészet befolyásolhatja a társadalmi viselkedést, vagy felhívhatja a figyelmet a társadalmi egyenlőtlenségekre. Szociológussá képezte át magát, és haláláig a foglalkoztatás és az ipari munkamódszerek, különösen a futószalag gyártásának szociológiai problematikájával foglalkozott.

A múlt század ötvenes éveiben Elaine Sturtevant (1924–2014) pszichológus diplomával a kezében absztrakt expresszionista képeket fröccsentett, majd 1964-ben emlékezetből kezdte a kortárs művészek alkotásait reprodukálni, vagy, ahogy ő fogalmazott, „ismételni”. Ismétléseivel a művészet eredetiségének addig elfogadott fogalmát fordította a feje tetejére. Eleinte Roy Lichtenstein, Frank Stella, Claes Oldenburg, Jasper Johns, James Rosenquist és Andy Warhol munkáira összpontosított, majd később bővítette a kört Joseph Beuys és Marcel Duchamp performanszaival. Egyik leghíresebb performanszában Robert Rauschenberggel meztelenül pózolt Ádám és Évaként, megismételve a Man Ray által lefényképezett eredeti pózt, amelyet 1924-ben Marcel Duchamp és Brogna Perlmutter mutatott be. Amikor ellopták Rauschenberg egyik művéből (*Rövidzárlat – Short Circuit*) a festett zászlót, a szerző Sturtevantot kérte fel a zászló reprodukálására. Míg egyes kortárs művészek partnerként működtek együtt Sturtevanttal (Warhol, Johns, Rauschenberg), mások, így Ol-

denburg, plágiumnak fogták fel munkásságát annak ellenére, hogy elemzői az általa készített „másolatokat”, miután sturtevant-i stílusuk azonosítható, eredeti művekként értékelik. Egyik interjújában Sturtevant határozottan állította, hogy Oldenburg legszívesebben megölné őt. Gyakran kísérte kiállításait ellenállás és ellenséges hangulat. 1973-ban a syracuse-i Everson Művészeti Múzeumban több helyiségben párhuzamosan zajló történéseken keresztül Beuys és Duchamp korábbi akcióit, installációit és ready made-jeit idézte fel, a közönség felől áradó „fülsiketítő csönd” és a szakmai fogadtatás értetlensége azonban több, mint tíz évre elnémította. Amikor visszatért a művészeti életbe, ott folytatta, ahol abbahagyta, egy újabb művészgeneráció műveinek „ismétlésével”. Ekkor már nem tapasztalt fülsiketítő csöndet.

## Alkohol és ópiumhasználat

„A férfi lassan becsukta a könyvet. Aztán üres poharára, majd a borosüvegre nézett, amelyben csak kétujjnyi bor volt már. Le kell mennem némi utánpótlásért, gondolta. Most viszont nem áltatta magát, nem egy, hanem három liter bort hoz majd; két üveget elrejt a felesége elől, például a mosógépbe vagy a ruhásszekrénybe, egyszóval valami alkalmas helyre, ahol megbújhathja az üveget akkor is, ha Á. hazajött már.” A Hajnóczy Péter által írt regény – *A halál kilovagolt Perzsiából* – részlete jól világítja meg azt a túlfoknyira összezugorodott életeret, amelybe az alkohol kényszerítheti bele a szerzőt, ha túllép egy büvös határvonalat. Sok művész hagyta abba a kreatív tevékenységét az alkoholívással összefüggésben, és az elnémulásnak ez a típusa ritkán visszafordítható. Ernest Hemingway író (1899–1961) alkotóereje fokozatosan csökkent. Utolsó, befejezetlenül maradt regénye, *A szigetek az áramlatban* (1970), még eljutott abba a stádiumba, amelyben a szavak még szabadon áramlottak ki a szerzőből, de Hemingway ekkor már nem volt képes a korábban alkalmazott szerkesztési módszerével a szöveget „megzabolázni”, amely így a minőség rovására ment. Egyik barátja, az író Malcom Cowley szerint öngyilkosságában erősen szerepet játszott az a körülmény, hogy később már a szavak szabad áramlása is gátoltá vált (25). Fokozatosan némult el Ady Endre, Krúdy Gyula, Scott Fitzgerald, Jackson Pollock, Jack Kerouac és Hajnóczy Péter is. Charles Dickens írói lendülete jelentősen alábbhagyott alkoholizmusa előrehaladásával, bár ebben titkos kapcsolata Ellen Ternannal is szerepet játszott. Életrajzírója, Claire Tomalin szerint Nellyvel kezdetét vette az első olyan Dickens-regény, amelyet a szerző nem megírt, hanem



Ernest Hemingway 1953 körül

végigélt (26). Valójában ekkoriban alkotókészsége már lejtmenetben volt. Dylan Thomas (1914–1953) a második világháború idején egészségi állapota és előrehaladt alkoholbetegsége miatt katonai szolgálatra alkalmatlannak bizonyult. A háború után annyira eluralkodott rajta a kór, hogy élete utolsó hat évében összesen hat verset írt. Sikeres amerikai felolvasóköriútjainak egyike során érte a halál a Saint Vincent kórházban. Amerikai költőbarátja, John Berryman *In memoriam (1914–1953)* című versében írta meg szesztestvérségük történetét, amelyből minden más, így az irodalom is lényegében kimaradt: „Vettem búcsút (végsőt) 5-ször a vég előtt, / s még így óvakodva sem lehettem ott a végnél. / Magányban kószáltam a folyosón, / ágyadtól 15 lábnyira, // hol nem lebegett el más: nővér, ápoló, / barát - csak az iszonyú hörgés lihegett, / de kis idő múlva közelebb lopakodtam, / s megláttam az összeomlott sátozt // (...) II. Ennyit korunk csodagyermekéről - egy nappal előbb / született, mint én - mikor ez kiderült, / Dylan dübös lett, majd kipukkadt, hátraszegte fejét, harsogott: // »Kissé több - több - tiszteletet, Berryman!« / Meg is adtam neki - amily messze járt előttem. / Már-már imádtam - bonyolult verseiért, és malac meséiért, / melyekből egy mukke se igaz. // (...) egész nap, mikor e Nagy Emberhez készültem teára, / ő, hogy leitasson, azon fondorkodott. // Naponta legyőzött golyójátékban, / (...) Írkált nekem - tán még meg is van valahol - / az ő »Edna Millay-stílusú« hajlékukról Laugharne-ban, / mondván, jer, s fegyverkezz le egy időre / és bedöntünk egy kevés-sokat! // Ó, bedöntünk kevés-sokat, öreg barátom, / be ám, kevés sokat!” (Jánosi István fordítása).

Csak ellenpontosításul: vannak olyan szerzők is, akiknek alkotói törekvéseit és fejlődését nem

fogta vissza az alkoholt: Edgar Allan Poe, Ernst Theodor Amadeus Hoffmann, John Berryman, William Seward Burroughs és Tennessee Williams.

Az ópiummal hasonló a helyzet. Samuel Taylor Coleridge 1796 körül fájdalomcsökkentés céljából – fogfájás és egyéb neurológiai problémák miatt – kezdett ópiumot használni. 1797 és 1798 volt élete legertermékenyebb időszaka, majd ahogy elhatalmasodott rajta az ópiumfüggőség, fokról fokra veszítette el az alkotásra való motivációját. Az 1800-ban írt *Csüggedés* című költeménye már pontosan érzékelteti az ópiumfüggőséggel együtt járó depresszió hangulatát: „Fogtán bennem a szellem,/ s mi segít fölemelnem/ mellemről ezt a súlyt, mely fojtva nyom?/ Hiú vágy, binni kár,/ hisz bámuljam akár/ örökkön ezt a zöld fényt nyugaton/ sosem adhat nekem külső erő/ szenvedélyt s életem, mely bentről tör elő” (Ferencz Győző fordítása).

Csáth Géza író (1887–1919) személyes tapasztalat híján írta meg az ópium apoteózisát (Ópium – Egy ideg orvos levelesládájából, megjelent: Nyugat, 1909. 4. szám). Naplója tanúsága szerint egy évvel később adta magának az első ópiumdózist fájdalomcsillapító céllal. Visszaemlékezésében is pontosan rögzíti élete egyik legsorsdöntőbb napját: „1910. április 9-én történt, hogy Kuthy Dezső egyetemi tanár mellkasomon kopogtatva így szólt: »Egy kis jobboldali apicitis.« A félhomályos, carbolszagú rendelőben hirtelen kriptaillat csapott meg. Jéghideg szaladt át rajtam. Tehát mégis elért az, amitől legjobban rettegetem. Erőt vettem magamon, bízni akartam, és összeszedtem minden energiámat. Kemény legény voltam akkor. Barátaim előtt se mutattam megdöbbenést vagy kétségbeesést. De aznap nem tudtam aludni reggelig semmit. A múlt emlékei tódultak fel fejemben egymásra, a boldog óráim gyötrő szépségei, és a büneim, mindaz, amit helytelenül tettem, az önvádak, nők ellen elkövetett

*apró, gaz dolgaim. Kató, Lyoa, Irénke!... 12 óraker vettem be az első brómadagot, kettőkor a másodikat, ötkor a harmadikat, és reggel fél hatkor a gyönyörű, tavaszi nap sugaraiban fecskendeztem be az asztalomon levő fecskendővel az ugyanott pihenő oldatból az első adagot, 0,02 M-et. (Akkor a női osztályon egy tabeses morfinista asszonyt kezeltünk.) Nem éreztem semmi különös hatását, nem is álmosodtam el, csak a belső gyötrelmek csillapultak gyorsan, meglepő gyorsan. Megnyugodtam.”*

A leírásból pontosan érzékelhető, hogy a morfin megerősítő hatása már az első alkalommal megjelent: „belső gyötrelmei” csillapodtak. Élettörténete hosszmetzetében jól nyomon követhető a függőség előrehaladásával fordítottan arányos alkotói aktivitása. Személyiségváltozásával összefüggésben a múlt század tízes éveiben egyre kevesebbet alkotott, ezzel egyidejűleg egyre kevésbé kereste művészek társaságát (27).

Ellenpéldaként Thomas de Quincey (1785–1859) hozható fel, akinek főműve, az *Egy angol ópiumevő vallomásai* című könyve Charles Baudelaire ópiumversei (Az ópium a lét határán túl kiterjed./ megnyújtja a végtelent./ csontig vájja a kéjt, sűríti a jelent./ és túltelíti a lelket./ oly zord és fekete gyönyöröket teremt.” – Tóth Árpád fordítása) mellett a Csáth-féle ópiumkultuszt előhívó novella egyik forrásaként (28) is szóba jött: „...amit eddig az ópiumról leírtak (...), mindezzel szemben én azt az egyszerű és rövid kritikai megjegyzést állíthatom csupán: Hazugság! Hazugság! Hazugság!” (Tandori Dezső fordítása). De Quincey munkásságát összevetve ópiumfogyasztó szokásaival, bizonyosnak látszik, hogy az ópium jótékonyan hatott a kreativitására (29).

A szerző: pszichiáter.

E-mail: gerevichjosef3@gmail.com

## Irodalom

- Caleb C. B-sides: Daisy Ashford's "The Young Visitors". *Public Books* 9. 10. 2020.
- Matuszka B. A "Zöld Sátán elszabadulása": Verlaine és Rimbaud találkozás. In: Ocsovai D, Zsédél K (szerk.): A terápiai társadalmától a teremtő vágyakig - Gerevich70. Budapest: *Noran Libro*; 2018. p. 259-68.
- White ER. A Double Life of a Rebel. London: *Grove*; 2008.
- Shields D, Salerno S. Salinger. Budapest: *Európa*; 2015.
- Max B. Forward, az 1962 novemberében, a Mariborough New London Galleryben rendezett Vantongerloo-kiállítás katalógusa.
- Vantongerloo G. An Intimate biography, az 1962 novemberében, a Mariborough New London Galleryben rendezett Vantongerloo-kiállítás katalógusa.
- Duchamp M. Az eltűnt idő mérnöke. Beszélgetések Pierre Cabanne-nal. Budapest: *Képzőművészeti Kiadó*; 1991.
- Paz O. Meztelen jelenés. Marcel Duchamp. Budapest: *Helikon*; 1990.
- Gerevich J. A modern művészet kútja, avagy a piszoár-rejtély megoldása. In: Gerevich J: Szerelmek, múzsa, szeretők - Teremtő vágyak 3. Budapest: *Noran Libro*; p. 81-6.
- Cowley M. Hemingway - a vén oroszlán. In: M. Cowley: Az amerikai író természetrajza. Budapest: *Európa*; 1976. p. 198-218.
- Tomalin C. Charles Dickens élete. Budapest: *Európa*; 2012.
- Barna B, Gerevich J. Csáth Géza vonásagressziója és morfinizmusa. In: Kóváry Zoltán: Alkotás és élettörténet - Pszichobiográfia a kreativitáskutatásban. Budapest: *L'Harmattan*; 2017. p. 248-69.
- Keresztúrszky I. Az örök áfium - Megalkotható-e Csáth Géza Ópium című novellájának új olvasata. *Palimpszeszt* 1997;5-6.
- Hayter A. Opium and the Romantic Imagination, revised edition. Wellingborough, Northamptonshire: *Crucible*; 1988. p. 229-31.
- Shields C. I am scout - The biography of Harper Lee. New York: *Henry Holt and Company*; 2008.