

MAGYAR BELORVOSI ARCHÍVUM

MIBA

A MAGYAR BELGYÓGYÁSZ TÁRSASÁG LAPJA

A MAGYAR AFEREZIS TÁRSASÁG
ÉS A MAGYAR HYPERTONIA TÁRSASÁG TÁMOGATÁSÁVAL



LXXIII. ÉVFOLYAM



3/2020

MAGYAR BELORVOSI ARCHÍVUM

MIBA

A MAGYAR BELGYÓGYÁSZ TÁRSASÁG LAPJA

A MAGYAR AFEREZIS TÁRSASÁG
ÉS A MAGYAR HYPERTONIA TÁRSASÁG TÁMOGATÁSÁVAL

A KIADVÁNY A MAGYAR TUDOMÁNYOS AKADÉMIA TÁMOGATÁSÁVAL KÉSZÜLT

		ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNYEK
DR. GERŐ LÁSZLÓ	109	A ROSUVASTATIN + EZETIMIB EGYÜTTES ALKALMAZÁSÁNAK KLINIKAI VONATKOZÁSAI AZ ÚJ AJÁNLÁSOK ALAPJÁN
CSÓKA MÁRIA	117	AZ ÚJ KORONAVÍRUS (SARS-COV-2) ÉS A COVID-19
		MŰVÉSZET
MÉSZÁROS ÁKOS	144	A VESZÉLY ELŐÉRZETE – FARKAS ISTVÁN FESTŐMŰVÉSZETE
DR. KRUTSAY MIKLÓS	156	SZENT MÁTÉ ELHÍVATÁSA

MAGYAR BELORVOSI ARCHÍVUM

Tájékoztató a szerzőknek

A Magyar Belorvosi Archívum (MBA) szerkesztősége elsősorban klinikai vonatkozású eredeti munkákat vár. Ezek mellett esettanulmányoknak, összefoglaló irodalmi referátumoknak, a belgyógyászat és határterületeinek működését elősegítő írásoknak, módszertani leveleknek is szívesen adunk helyet. Várunk társasági híradásokat, előrejelzést tervezett rendezvényekről, kongresszusi beszámolókat, kollégiumi határozatokat, könyvismertetőket és szakmatörténeti írásokat (pl. megemlékezéseket elődeinkről).

A kéziratokra általánosságban a „Uniform requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals” (International Committee of Medical Journal Editors. N Engl J Med 1997; 336: 309-315., friss elektronikus változat: <http://www.ICMJE.org>) előírásai érvényesek. A kézirat benyújtásának feltételei:

- a dolgozatot korábban még nem publikálták (kivéve előadás-kivonat vagy PhD-értekezés formájában),
- a kézirat benyújtását valamennyi szerző jóváhagyta,
- a dolgozat nem sérti a Helsinkai Deklaráció (1975, revízió 2008) előírásait,
- a humán vizsgálatok az illetékes etikai bizottság jóváhagyásával törtétek,
- a laboratóriumi állatkísérleteket a vonatkozó szabályzatok szerint végezték.

Szerzőség

Szerző az, aki egy adott munkához alkotó módon járult hozzá, beleértve a tervezést, a kivitelezést, az ellenőrzést, valamint a dolgozat megírását. Rutinszerűen végzett munkáért (pl. metodikai, laboratóriumi adatok felhasználásáért, technikai asszisztenseknek) köszönetnyilvánítás a célszerű.

Kéziratok elbírálása

A kéziratok elbírálása „peer-reviewing system” szerint történik. A bírálók felkérése és a kézirat közlésre való elfogadásának joga a szerkesztőséget illeti meg.

A kézirat a megjelenésig titkosnak számít. Ennek figyelembevételére vonatkozik a szerkesztőségre, szaklektorokra, a kiadóra stb. egyaránt. A kézirat elbírálási folyamata során információkat csak a szerkesztőség adhat, de csak a szerzőnek és a szaklektoroknak.

A szerző értesítést kap a szerkesztőségtől 1. a kézirat átvételéről (közlésre érkezés időpontja), 2. a szaklektor(ok) véleményéről, amelynek alapján – ha szükséges – készülhet az átdolgozott, kiegészített közlemény, 3. a kézirat közlésre történő elfogadásáról, 4. a kiadó küldi el a tördelt változatot, amelyben a nyomdai hibák és egyéb legszükségesebb javítások is elvégezhetők.

Orvosi helyesírás

A gyógyszerkészítmények gyári nevének megadását lehetőleg kerüljük, helyettük a gyógyszerhatóanyagok elnevezését használjuk.

- **Helyesírási alapelvek, ortográfia.** A kéziratot a magyar helyesírás szabályai szerint szerkesztjük, a szakkifejezések írásában az Orvosi helyesírási szótárban (Akadémiai Kiadó) foglaltak az irányadók. Akármelyik (latin vagy magyar) írásmódot alkalmazzuk, lényeges, hogy **az adott kifejezés írásmódja egységes legyen.**
- **Latinos írásmóddal** (de nem angolos latinsággal) írjuk a kettős latin neveket, az anatómiai neveket, a betegségek, elváltozások, tünetek, diagnózisok hagyományos elnevezését, akkor is, ha görög eredetűek (pl. gastrum, gastricus, pharyngealis).
- **A magyar helyesírás szerint, fonetikusan javasoljuk általában írni:** a társtudományok szakkifejezéseit (kémia, fizika – pl. szén-dioxid, aggregáció), enzimek neveit (foszforiláz), tudományágakat (hematológia), vizsgálóeszközöket és vizsgálóeljárásokat [elektrokardiográf(ia), biopszia, komputertomográf], gyakori, a köznyelvben is használatos orvosi kifejezéseket (diagnózis, terápia, krónikus, patológia).

Technikai követelmények

A kéziratokat elektronikus úton (e-mail: szathmari.miklos@med.semmelweis-univ.hu) kérjük a szerkesztőségbe továbbítani. *Eredeti munka* megírásakor

célszerű a következő tagolást követni: *Bevezetés* (célkitűzés, rövid hivatkozás az irodalmi előzményekre), *Betegek és módszerek*, *Eredmények*, *Megbeszélés* (következtetés). A kézirat teljes terjedelme ne haladja meg a 30 000 karaktert.

Illusztrációk

Az ábrákat, táblázatokat kérjük külön dokumentumban mellékelni. Valamennyi ábrát és táblázatot sorszámmal és címmel kell ellátni. A szövegben minden ábrára és táblázatra hivatkozni kell.

- A táblázatokat Word dokumentumként, szerkeszthető formában kérjük.
- A grafikus ábrákat a Kiadó árajzoltatja.
- **A fényképeket digitális formában, tif vagy jpg kiterjesztéssel kérjük,** lehetőleg minél nagyobb méretben (min. 300 dpi felbontás). Csak kifogástalan minőségű felvétel fogadható el. (Ha mód van rá, szíveskedjenek a háttérre ügyelni, zavaró árnyékok, nem odatarozó tárgyak stb.) Kérjük, hogy az ábrákat ne helyezték Word vagy PowerPoint dokumentumba, mert ezek gyenge felbontásuk miatt nyomdai felhasználásra alkalmatlanok!

Korábban már publikált ábra csak a szerző és a kiadó engedélye esetén közölhető (a forrás feltüntetésével), vagyis **a mástól átvett ábra, táblázat, fotó stb. közléséhez** (jogi okból) az eredeti kiadvány szerzőjének, illetve kiadójának engedélye szükséges; az engedélyt a Szerzőnek kell beszereznie! Élő személy felismerhető képének közléséhez az illető hozzájárulása szükséges, ennek hiányában jelezni kell a Kiadó számára, hogy a kép feldolgozásakor kitaras szükséges.

Összefoglalás

A kézírathoz magyar és angol nyelvű, csak a tényszerű adatokat közlő, a dolgozat lényegének megértését lehetővé tevő, 15–20 sor terjedelmű összefoglalást kérünk mellékelni (3. személyt használva). Az angol nyelvű összefoglalásban (Summary) a szerzők neve (keresztnév rövidítve) és dolgozat címe is szerepeljen. Az összefoglalás és a dolgozat címe ne tartalmazzon rövidítéseket. Kulcsszavak megadását magyar és angol nyelven egyaránt kérjük. Az angol kulcsszavakat a *MeSH (Medical Subject Headings)* szótárból kell kiválasztani és ezek magyar nyelvű megfelelőit kell magyar kulcsszavakként feltüntetni.

Irodalomjegyzék

Az irodalomjegyzék csak a legfontosabb hivatkozásokat tartalmazza, ezek száma ne haladja meg a harmincat. A hivatkozások az első három szerző nevét felsorolva (további szerzők esetén az „és mtsai” kiegészítéssel), a dolgozat címét és a megjelenés helyét és idejét tartalmazzák a következő módon: Green J, Jot TS, Gold ML: Apoptosis and loss of renal tissue. N Engl J Med 1994; 331: 13-121. A folyóiratok nevének rövidítése az NLM katalógusában látható hivatalos cím rövidítések (*NLM's Title Abbreviation*) szerint történjen (elérhető: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/>).

Könyv, monográfia idézésének módja: pl. Wilson SE, Williams RA (szerk.): *Vascular Surgery* 2nd ed. Grune Stratton, London, 1986.

Könyvfejezet idézésekor előre kerül a fejezet szerzője és a fejezet címe, majd „In.” után az előző forma, végül az idézett rész első és utolsó oldalszáma. Kongresszusi előadás nyomtatásban megjelent rövidített szövege (abstract) és „személyes közlés” nem idézhető közleményként.

Elektronikus forrás idézésére példa: Kaul S, Diamond GA: Good enough: a primer on the analysis and interpretation of noninferiority trials. Ann Intern Med [Internet]. 2006 Jul 4 [cited 2007 Jan 4]; 145(1): 62-69. Available from: <http://www.annals.org/cgi/reprint/145/1/62.pdf>

Az irodalomjegyzéket az **idézési sorrend szerint sorszámozva** kérjük, és a szövegben a cikkekre számmal történjen hivatkozás.

Curriculum vitae

A közlésre elfogadott közlemény első szerzőjétől várunk nagyon tömör, legfeljebb 350 karakter terjedelmű életrajzt (munkahely, beosztás, tudományos fokozat, fő tudományos érdeklődési terület) harmadik személyben fogalmazva. A kézirat végén kérjük az első szerző munkahelyi címét, telefon- és faxszámát, illetve e-mail-címét közölni.

E SZÁMUNK SZERZŐI

Csóka Mária

Bölcsész, mesteroktató, mestertanár, tanulmányait az Orvostovábbképző Egyetem Egészségügyi Főiskolai Karán, a JATE és az ELTE Bölcsészettudományi Karán, valamint a Gödöllői Agrártudományi Egyetem Közép-Magyarországi Regionális Távoktatási Központjában folytatta. A Semmelweis Egyetem Egészségtudományi Kar oktatójaként nagy szerepet vállalt az ápolóképzés főiskolai rangra emelésében, a BSc- és MSc-képzés hazai elindításában és a szimulátoros oktatás bevezetésében. Curriculumfejlesztőként közreműködött a kreditrendszerű és az eurokonform tanterv kidolgozásában, a távoktatási módszerek alkalmazásában, valamint a kutatómódszertan önálló tantárgyként történő bevezetésében. Kompetenciaalapú curriculumfejlesztő kutatásai azt célozzák, hogy az egyes tantárgyak keretében oktatott ismeretek és elsajátított készségek együttesen lefedjék a képzési-kimeneti követelményekben megfogalmazott kompetenciákat, ugyanakkor koherens és konzisztens rendszert alkossanak. Harminc éve szerepel az országos szakértői, vizsgáztatói, valamint szaktanácsadói névjegyzékben. Számos kutatást végzett a felsőoktatás paradigmaváltásával és az innovatív didaktikai módszerek alkalmazási lehetőségeivel kapcsolatban, közleményeinek száma 74, ebből 59 hazai, 15 nemzetközi.

Dr. Gerő László

Általános orvosi diplomáját 1968-ban szerezte meg a Semmelweis (akkor Budapesti) Orvosegyetemen „summa cum laude” minősítéssel. 1968 óta az Egyetem I. Belgyógyászati Klinikáján dolgozik, jelenleg a Semmelweis Egyetem professor emeritusa. 1973-ban belgyógyászatból, 1982-ben endokrinológiából szerzett szakképesítést, ezeken kívül diabetológiából és lipidológiából tett licencvizsgát. 1981-ben kandidátusi, 1994-ben akadémiai doktori (MTA doktora) tudományos fokozatot szerzett. 1979-80-ban az Ulmi Egyetem Endokrin-Anyagcsere Tanszékén, majd 1990-91-ben a mainzi „Johannes Gutenberg” Egyetemen végzett 1-1 éven át kutatómunkát mint Humboldt-ösztöndíjas. Az utóbbi egyetemen 1993-ban két hónapot dolgozott mint vendégprofesszor. Jelenleg a Semmelweis Egyetem I. Sz. Belklinikájának Endokrin-Diabetológiai Ambulanciáján lát el betegeket. Alapítása óta (1972) tagja az MDT-nek, ezen kívül tagja az Európai és a Német Diabetes Társaságnak. Munkásságának elismeréseként a Magyar Diabetes Társaság 1994-ben Hetényi Géza-díjjal, 2004-ben Magyar Imre-émlékéremmel, 2008-ban Pro Diabetologia kitüntetéssel jutalmazta. 2011-ben az Emberi Erőforrások Minisztere Batthyány-Strattmann-díjat adományozott részére.

Dr. Krutsay Miklós

Orvosi oklevelét 1954-ben, a Pécsi Orvostudományi Egyetemen szerezte „summa cum laude” minősítéssel. 1957-ig a nagykanizsai, 1958-ig a szekszárdi kórház patológiai osztályán dolgozott. 1957-ben kórbonctan-kórszövettanból, 2003-ban citológiából szakvizsgát tett. 1958-tól a keszthelyi kórház patológiai és klinikai laboratóriumi osztályát, 1972-től az ajkai kórház patológiai osztályát vezette. 2004-től főorvosként dolgozik Ajkán. 1994-ben védte meg kandidátusi értekezését. Fő érdeklődési területe a hisztokémia, hisztotechnika. Három könyve és közel 500 közleménye jelent meg. Nagyobb kitüntetései: Magyar Köztársasági Érdemrend Lovagkeresztje, Batthyány-Strattmann-díj, a Magyar Patológus Társaság Romhányi György-díja és Pro Pathologia Díja, az Orvosi Kamara A Közösségért díja.

MBA

MAGYAR BELORVOSI ARCHÍVUM

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

Főszerkesztő / Editor in Chief:

Dr. Szathmári Miklós

E-mail: szatmik@bel1.sote.hu

Előző főszerkesztők (Past Editors):

Dr. Hetényi Géza (1947–1949)

Dr. Gömöri Pál (1950–1958)

Dr. Julesz Miklós (1959–1962)

Dr. Magyar Imre (1963–1982)

Dr. Lehoczky Dezső (1983–1998)

A szerkesztőbizottság elnöke /

Chief of the Editorial Board:

Dr. Tulassay Zsolt

Szerkesztőbizottság / Editorial Board:

Dr. Czákó László

Dr. Dank Magdolna

Dr. Domján Gyula

Dr. Eggenhofer Judit

Dr. Gasztonyi Beáta

Dr. Herszényi László

Dr. Hunyady Béla

Dr. Járay Zoltán

Dr. Karádi István

Dr. Kempler Péter

Dr. Masszi Tamás

Dr. Patai Árpád

Dr. Poór Gyula

Dr. Szalay Ferenc

Dr. Szekanez Zoltán

Dr. Vasas Livia

Dr. Wittmann István

International Editorial Board

Fabio Farinati (Padua)

Gergely István (Marosvásárhely)

Günther Krejs (Graz)

Peter Malfrather (Magdeburg)

Harthuth Neumann (Freiburg)

Jaroslav Regula (Varsó)

Szabó Gyöngyi (Boston)

Kézirat, levél a következő címre érkezzen:

Szerkesztőség / Editorial Office:

Magyar Belorvosi Archívum

1083 Budapest, Korányi Sándor u. 2/a

Telefon: 210-0278 Fax: 313-9492

Kiadja a

MEDICINA KÖNYVKIADÓ ZRT.

1072 Budapest, Rákóczi út 16.

Telefon: 312-2650

A kiadásért felel:

a Medicina Könyvkiadó Zrt. igazgatója

Borítóterv: Fuchs Tamás, SerWise Stúdió

Nyomdai munkálatok:

Mega-Galaxis Kft., Budapest

Megrendelhető és előfizethető

a MEDICINA KÖNYVKIADÓ ZRT.-nél.

Éves előfizetési díj 6000 Ft + áfa.

A Magyar Belgyógyász Társaság tagsági díja

tartalmazza a lap előfizetési díját.

Megjelenik kéthavonta.

A lapot az előfizetés beérkezésétől postázzuk.

Magyar Belorvosi Archívum © 2019

Minden jog fenntartva.

A folyóiratban megjelent valamennyi eredeti

írásos és képi anyag közlési joga

a Magyar Belgyógyász Társaságot illeti.

A megjelent anyagnak – vagy egy részének –

bármely formában való másolásához,

felhasználásához, ismételt megjelentetéséhez

az MBT írásbeli hozzájárulása szükséges.

Index: 25 532

ISSN 0133-5464

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

ELŐZETES

A Magyar Belorvosi Archívum következő számainak tartalmából:

Dr. Kosztin Annamária: A kardiális reszinkronizációs terápia

Dr. Szauder Ipoly: A palpitáció diagnosztikus megközelítése: a hypertonia szerepe és felismerésének fontossága

Dr. Eggenhofer Judit: Nanotechnológia – a multidiszciplináris tudomány

Dr. Balogh Orsolya: Amit a belgyógyásznak a szívátültetésről tudnia kell

Dr. Nagy Ágnes: Haemophilia A és B, gátlósejtes haemophilia

Dr. Fontos Géza: Percutan koszorúér-beavatkozások

Dr. Szauder Ipoly: Gondolatok és kommentár a krónikus coronaria szindróma 2019-es ESC ajánlásáról, a coronaria-CT-angiógráfiáról

Dr. Szekanez Zoltán: A gasztroreumatológia kilenc árnyalata

Dr. Szelid Zsolt: Sportkardiológia

Dr. Mihály Emese: A gyulladásos bélbetegségek természetes lefolyása és a kezelés újabb lehetőségei

Dr. Vitális Zsuzsanna: A tápláltsági állapot szűrésének és értékelésének gyakorlati megközelítése májcirrhotikus betegekben

Dr. Buzás György Miklós: Az új típusú koronavírus-fertőzés és a diabetes mellitus kapcsolata

Dr. Taller András: A *Helicobacter pylori* fertőzés és a gyulladásos bélbetegségek összefüggése

Dr. Krutsay Miklós: Veronese lakomái

Marton Árpád: Barkos Bea és Simon Miklós munkáiról

Pallós Tamás: Isten hallgatása felé

Mészáros Ákos: A világot nem lehet átrajzolni

Mészáros Ákos: Lövészek az éjszakában

A ROSUVASTATIN + EZETIMIB EGYÜTTES ALKALMAZÁSÁNAK KLINIKAI VONATKOZÁSAI AZ ÚJ AJÁNLÁSOK ALAPJÁN

Dr. Gerő László

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar, Belgyógyászati és Onkológiai Klinika, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS: Az elmúlt évben az európai kardiológiai és lipidológiai társaságok tovább csökkentették az antilipaemiás kezelés célértékeit. A jelenlegi szigorú célértékek elérése a leghatékonyabb sztatinkészítményekkel, ill. azoknak ezetimibbel való kombinációjával lehetséges. Szerző a sztatín + ezetimib kombinációs kezelés eredményeit foglalja össze. Hangsúlyozza, hogy a kombinációs kezelés nemcsak az alacsonyabb LDL-koleszterin-célértékek elérését, hanem a kardiovaszkuláris szövődmények gyakoriságának további csökkenését is lehetővé teszi. Egyes megfigyelések szerint a sztatín + ezetimib kombináció különösen előnyös lehet 2-es típusú diabetesben, de ezek a megfigyelések még további megerősítést igényelnek.

Kulcsszavak: sztatinkezelés, ezetimib, kardiovaszkuláris halálozás, 2-es típusú diabetes

CLINICAL SIGNIFICANCE OF THE ROSUVASTATIN+EZETIMIBE COMBINATION THERAPY IN CONSIDERATION OF RECENT GUIDELINES

SUMMARY: The target values of lipid-lowering therapy was further reduced recently by the European societies of cardiologists and lipidologists. These strict lipid goals can be achieved by means of the most effective statin drugs and of their combination with ezetimibe. The author gives a summary of the results of statin+ezetimibe combination therapy. It should be emphasized, that with the use of this combination treatment not only the lower LDL-cholesterol target values, but an additional significant reduction of cardiovascular events can also be achieved. It has been suggested that the statin+ezetimibe combination might have been of greater benefit in type 2 diabetic patients but these results require further confirmation.

Keywords: statin therapy, ezetimibe, cardiovascular mortality, type 2 diabetes

Magy Belorv Arch 2020; 73: 109–116.

Napjainkban a világon mind a fejlett, mind a fejlődő országokban a vezető halálokokat a szív-érrendszeri betegségek képezik, ezek okozzák az összes halálozás 55–60%-át. Az érrendszeri szövődmények kialakulásának hátterében többféle alapbetegség állhat, mint például a hipertónia vagy a diabetes mellitus. Az egyik legfontosabb kóroki tényező azonban a hypercholesterinaemia, amelynek klasszikus gyógyszerei a sztatinok.

A szérumkoleszterin szintjének csökkentése tehát a vaszkuláris halálozás mérséklésének egyik leghatékonyabb eszköze. Az elmúlt évek során egyre erősebb

hatású sztatinkészítményeket (atorvastatin, rosuvastatin) fejlesztettek ki, ezek alkalmazásával mintegy 50–55%-os LDL-koleszterin- (LDL-K-) csökkenést lehet elérni. Ez az adat azért is fontos, mert az érfali atheroma regressziójához legalább 50%-os, vagy azt meghaladó LDL-K-csökkentés szükséges.¹

A sztatinkezeléssel a vaszkuláris okú halálozás jelentősen, statisztikailag szignifikánsan csökkenthető: a számítások szerint minden 1 mmol/l-nyi LDL-K-csökkentés az összhála-
lozás 10%-os és a nagyobb koszorúér-események (major adverse cardiovascular events,

Rövidítések: EAS: European Atherosclerosis Society (Európai Ateroszklerózis Társaság); ESC: European Society of Cardiologists (Európai Kardiológiai Társaság); hsCRP: high sensitive CRP (nagy érzékenységű CRP); HR: hazard ráció (kockázati hányados); IVUS: intravascular ultrasound (intravaszkuláris ultrahangvizsgálat); LDL-K: low density lipoprotein cholesterol (alacsony denzitású lipoprotein koleszterin); KV: kardiovaszkuláris; MACE: major adverse cardiovascular events (súlyos kedvezőtlen kardiovaszkuláris események); MKKK: Magyar Kardiovaszkuláris Konszenzus Konferencia; MTTP: mikroszomális triglicerid transzfer protein; NPC1L1: Niemann–Pick C1L1; PCSK-9: proprotein convertase subtilizin kexin-9; T2DM: 2-es típusú diabetes mellitus

MACE) kialakulásának 20–25%-os redukcióját vonja maga után. Ez a szám ugyan imponáló, de az ún. maradék kockázat még így is igen nagy. Érthető ezért, hogy a kérdéssel foglalkozó, nagy nemzeti és nemzetközi orvosi tudományos társaságok az évek során egyre alacsonyabb LDL-K-szinteket tűztek ki elérendő célul. Legutóbb az Európai Ateroszklerózis Társaság (EAS) és az Európai Kardiológiai Társaság (European Society of Cardiology, ESC) közösen kialakított célértékei jelentek meg (1. táblázat).

1. táblázat. Az LDL-K célértékeinek változása különböző KV kockázat esetén (az MKKK 2017-es, ill. az EAS és a ESC 2019-es ajánlásai alapján. Az értékek mmol/l-ben vannak feltüntetve)

	LDL-K _{régi} (<1,0)*	LDL-K _{új}
Igen nagy kockázat	<1,8	<1,4
Nagy kockázat	<2,6	<1,8
Közepes kockázat	<3,3	<2,6

* ha az első CV esemény után 2 éven belül – megfelelő terápia és LDL-K-szint ellenére – újabb CV esemény alakulna ki, akkor az LDL-K célértéke 1,0 mmol/l-re módosul

Amint a táblázatból látható, az LDL-K-célértékek a korábbihoz képest tovább csökkentek, így pl. az igen nagy KV kockázatú csoportban 1,8 mmol/l-ről 1,4 mmol/l-re. Ehhez még egy megjegyzés is társul: amennyiben az igen nagy KV kockázatú csoportban megfelelő lipidcsökkentő kezelés ellenére 2 éven belül egy újabb KV esemény alakul ki, akkor az LDL-K javasolt célértéke 1,0 mmol/l lesz.

A fenti szigorú célértékek elérése nem könnyű. A sztatinkészítmények napi adagja nem növelhető korlátlanul, mert akkor a mellékhatások gyakorisága is jelentősen nő. Másrészt, az adag duplázásával a hatékonyság csak csekély mértékben, átlagosan 6%-kal növekszik. Ennek oka az, hogy a szervezet érzékeli a kisebb mértékű endogén koleszterinszintézist, és „kompenzáloán” növeli a bélrendszerből a koleszterinfelszívódást. Mindebből logikusan következik, hogy további jelentős LDL-K-csökkenést a koleszterin szintézisének és felszívódásának együttes gátlásával lehet elérni.

Az ezetimib lipidcsökkentő hatásának mechanizmusa

Az ezetimib szelektíven gátolja a koleszterin felszívódását a bélből, mivel gátolja a NPC1L1 (Niemann-Pick C1 L1) transzporter fehérjét. Az NPC1L1 feladata a koleszterin transzportálása a vékonybél lumenéből a belsejtekbe. Aktivitásának felfüggesztése megakadályozza egyrészt a táplálékkal bevitt koleszterin (napi kb. 300–700 mg), másrészt az enterohepaticus körforgalommal a vékonybélből a májba visszairányított ko-

leszterin (kb. napi 1000 mg) felszívódását. Mindezzel a sztatinok LDL-K-csökkentő hatása további 15–25%-kal nő. Így a sztatin + ezetimib kombinációval akár 60–65%-os LDL-K-csökkenést is el lehet érni. Hangsúlyozni kell ugyanakkor, hogy a sztatinok ezetimibbel történő kombinációja csak a koleszterin felszívódását gátolja, és nem általában a zsírokat, ezért a zsírban oldódó vitaminok (A-, D-, E-, K-vitamin) felszívódását a gyógyszer nem befolyásolja. Mivel az ezetimib nem a CYP 450 rendszeren át eliminálódik, nem gátolja a sztatinok kiválasztását és nem fokozza a sztatinok mellékhatásait. Az ezetimib néhány jellemző tulajdonságát a 2. táblázat tünteti fel.

Az ezetimib lipidcsökkentő hatását, önmagában vagy kiegészítő szerként sztatinkészítményhez adva, számos tanulmányban vizsgálták. E közlemény a sztatin + ezetimib kombináció alkalmazásának klinikai előnyeivel foglalkozik.

2. táblázat. Az ezetimib klinikai hatásai

- szelektíven gátolja a Niemann-Pick C1L1 transzporter fehérjét, és ezzel szelektíven gátolja a táplálékban lévő koleszterin felszívódását (napi 300–700 mg)
- szelektíven gátolja az enterohepaticus körforgalomban a koleszterin visszaszívódását a májba (kb. napi 1000 mg)
- nem gátolja a zsírban oldódó vitaminok (A, D, E, K) felszívódását
- nem befolyásolja a sztatinok eliminációját
- nem befolyásolja (nem növeli) a sztatinok mellékhatásait
- a sztatinkezeléshez adva az ezetimib további 15–25%-os LDL-K-csökkenést eredményez

A sztatin + ezetimib kombináció hatása a lipidszintekre klinikai betegekben

Egy korai vizsgálatban Ballantyne és mtsai 628 beteg egyik csoportját növekvő adagú (napi 10, 20, 40 és 80 mg) atorvastatinnal kezelték 12 héten át, a betegcsoport másik fele hasonló módon adagolt atorvastatin mellett napi 10–10 mg ezetimibet is kapott. A primer végpont az LDL-K százalékos csökkenése volt, a statisztikai összehasonlítás a csak sztatinnal, ill. a sztatin + ezetimibbel történt kezelés összevont eredményei között történt.

A 12 hetes követéssel végére mind az összes az LDL-K-, mind a TG-szintek csökkentek, ill. a HDL-K szintje nőtt, de a változások szignifikánsan nagyobbak voltak a kombinált terápia, mint a „csak” atorvastatinkezelés mellett (p <0,01 mindegyik változásra vonatkozóan). Ugyanígy, szignifikánsan csökkent a hsCRP (nagy érzékenységgű CRP) szintje is a kombinált kezelés mellett.²

Rosuvastatin + ezetimib kombináció hatása a lipidszintekre klinikai betegekben

A rosuvastatin, a leghatékonyabb koleszterincsökkentő sztatin a jelenleg patikai forgalomban lévő sztatinkészítmények közül, utolsóként került piacra. Valószínűleg ez az oka, hogy a kétezres évek elején, amikor az ezetimibbel kialakított kombinációs vizsgálatok elindultak, a kombinációban elsősorban simvastatint és atorvastatint alkalmaztak. Az első nagy rosuvastatin + ezetimib tanulmányt szintén Ballantyne és mtsai végezték. Ebben a vizsgálatban összesen 469, nagy KV kockázatú betegben hasonlították össze a napi 40 mg rosuvastatin (n = 230 beteg), ill. 40 mg rosuvastatin + 10 mg ezetimib kombinált adásának (n = 239 beteg) hatékonyságát. A kezelés 6 héten át folyt, a cél a nagy és az igen nagy KV kockázatú betegek számára (akkor) ajánlott LDL-K <2,5 mmol/l és LDL-K <1,8 mmol/l határértékek elérése volt.

A leghatékonyabb sztatinkészítmény, a rosuvastatin maximális adagjának (40 mg) és az ezetimib 10 mg-os adagjának kombinációjával kezelt betegcsoportban a betegek szignifikánsan magasabb arányban érték el a <2,5 mmol/l célértéket a sztatin monoterápiával kezeltekhez képest (94,0% vs. 79,1%, p <0,001). Az igen nagy KV kockázat esetén ajánlott LDL-K-célt (<1,8 mmol/l) a betegek 79,6%-a, illetve 35,0%-a érte el (p <0,001). Az LDL-K csökkenésének mértéke 69,8% volt a kombinált, és 57,1% a sztatin monoterápia kezelés mellett (p <0,001). Szignifikánsan nagyobb mértékben csökkent az össz-K, a TG és a non-HDL-K is a kombinált terápia során. Ezen utóbbi eredmények alapján ki kell emelni, hogy a csaknem 70%-os LDL-K-csökkenés eléri (sőt, kissé meg is haladja) azt a mértéket, amit a leghatékonyabbnak tartott koleszterincsökkentő szerekkel, a PCSK-9-gátlókkal monoterápiában el tudunk érni.

Említést érdemel még, hogy a hsCRP szintje is nagyobb mértékben csökkent a kombinált kezelés, mint a sztatin monoterápia mellett: a csökkenés százalékos értéke 46,4% vs. 28,6% volt (p <0,001). Ugyanakkor a kombinált kezelés biztonságos is volt: a kedvezőtlen események gyakorisága 31,5% volt a kombinált terápiaival, és 33,5% a sztatin monoterápiával kezelt csoportban.³

A rosuvastatin + ezetimib kombináció előnyét a kifejezetten nagy KV kockázatú betegekben sok más vizsgálatban is megerősítették. Egy koreai tanulmányban összesen 245, az amerikai ATP III beosztás szerint nagy vagy közepes KV kockázatú beteget 6 csoportra osztottak, és az egyes csoportok 5-10-20 mg rosuvastatint kaptak 10 mg ezetimibbel vagy anélkül. A megfigyelés végén az LDL-K csökkenése 45–56% között volt a csak rosuvastatint kapó, és 58–63% között a kombinált kezelést kapó csoportban (p <0,001 az összevont csoportok eredményei között). Az össz-K és a TG csökkenése is nagyobb mértékű volt a kombinált kezelés mellett. Az LDL-K-célértéket (<1,8 mmol/l) átlá-

gosan 73%-ban érték el a „csak sztatinnal” kezelt, és 91%-ban a kombinált kezelésben részesülő csoportok (p = 0,01).⁴

Egy hasonló felépítésű, III. fázisú vizsgálatban összesen 352 koreai betegben vizsgálták a napi 5, 10 és 20 mg rosuvastatin LDL-K-csökkentő hatékonyságát. A betegeket két csoportra osztották, az egyik csoport (n = 180) a rosuvastatint monoterápiában kapta, a másik csoportban (n = 172) ugyanezt a terápiát napi 10-10 mg ezetimibbel egészítették ki. A tanulmány elsődleges végpontja az LDL-K vérszintjének %-os csökkenése volt a kiindulási értékhez képest.

A nyolcadik hét végén a kiindulási LDL-K-szintek csökkenése 57% volt a kombinált, és 44,4% a sztatin monoterápia mellett (p <0,0001). Az LDL-K csökkentése a kombinált kezelés során mindegyik rosuvastatin adag (5–10–20 mg) mellett felülmúlta a „csak” rosuvastatin kezelést. Ki lehet még emelni, hogy az LDL-K szintjének csökkenése a kombinált kezelés mindegyik ágán meghaladta az 50%-ot. Továbbá, a 8. hét végére a kombinált kezelésben részesülő betegek 92,3%-a érte el az LDL-K-célértéket, ugyanez a rosuvastatin monoterápiában részesülő betegcsoportban 79,9%-nak adódott (p <0,001). Ugyanakkor, a kedvezőtlen események gyakorisága azonos volt a kétféle kezelési csoportban.⁵

A fenti két közlemény azért (is) fontos, mert igazolta, hogy a sztatin + ezetimib kombináció előnyös összeadódó hatása egy ázsiai populáción is ugyanúgy érvényesül, mint az európai rasszban.

Sztatin + ezetimib kombinációs terápia eredményei: metaanalízisek

A későbbiekben a sztatin-ezetimib kombináció fent leírt előnyeit számos kisebb és nagyobb tanulmányban, ill. metaanalízisekben is igazolták.

Morrone és mtsai 27 tanulmány összesen 22 231 betegének eredményeit dolgozták fel. A betegek egyik csoportja (n = 11 714) sztatin + ezetimib, másik csoportja (n = 10 517) „csak” sztatinkezelést kapott. A lipidparaméterek (össz- és LDL-K, non-HDL-K, ApoB, TG) szignifikánsan nagyobb mértékben csökkentek a kombinált, mint a sztatin monoterápia mellett. A kezelés típusától függetlenül, az LDL-K csökkenése enyhén, de statisztikailag szignifikánsan nagyobb volt a cukorbetegekben, az idősebb és a férfi betegekben, illetve magasabb kiindulási LDL-K esetén.⁶

Leiter és mtsai egy másik metaanalízisben szintén 27 randomizált, kettős vak, aktív kontrollos vagy placebo kontrollos klinikai vizsgálat eredményeit összegezték, amelyben a betegek egyik fele sztatin-, másik fele sztatin + ezetimib kezelésben részesült. A statisztikai értékelésben összesen 21 794 beteg eredményei szerepeltek, a betegek között 6541 cukorbeteg volt. A sztatin + ezetimib kombinált kezelés mind az össz- és LDL-K-, mind a non-HDL-K- és Apo-B-szintekben szignifikánsan nagyobb mértékű csökkenést váltott ki,

mint a „csak” sztatinkezelés. A mellékhatások gyakorisága nem volt jelentős, bár a májenzimek emelkedése nagyobb gyakorisággal fordult elő a kombinált kezelés mellett.

A szerzők kiemelik még, hogy a kombinált kezeléssel elért, szignifikánsan nagyobb lipidszintcsökkenésen belül a javulás nagyobb mértékű volt a cukorbeteg, mint a nem cukorbeteg csoportban.⁷

A sztatín + ezetimib kombináció hatása 2-es típusú diabetesben

Egy későbbi tanulmányban 422, KV betegségben is szenvedő cukorbetegben hasonlították össze a sztatín + ezetimib kombináció lipidszintcsökkentő hatékonyságát a monoterápiában adott sztatínok (simvastatin, atorvastatin) adagjának duplázásával. A kombinált kezelés mellett a betegek nagyobb hányada érte el az LDL-K <1,8 mmol/l értéket (54,5%), mint a sztatín monoterápiák duplázott adagja mellett (27%, ill. 42,5%, $p < 0,001$ mindkét esetre nézve). Az LDL-K csökkenése is szignifikánsan nagyobb volt a kombinált kezelés mellett. Ezek az eredmények megerősítik, hogy a sztatín + ezetimib kombináció eredményesebb a 2-es típusú diabeteses (T2DM) betegekben, mint a monoterápiában alkalmazott sztatínok dózisének duplázása.⁸

A korábban említett két metaanalízisben szintén megfigyelték, hogy a kombinált terápia mellett az LDL-K-csökkenés nagyobb volt a cukorbetegben, mint a nem cukorbetegben.^{6,7}

Az ezetimibkiegészítés T2DM-ben megfigyelt sajátos előnyét részletesen tárgyalta egy francia összefoglaló közlemény is.⁹ Jól ismert, hogy a T2DM betegséget (és a metabolikus szindrómát) sajátos lipideltérések jellemzik: az LDL-K szintje nem, vagy csak mérsékelten emelkedett, de az össz-LDL-K mennyiségén belül kórosan megnő az ún. small dense részecskék aránya (ami kiemelten atherogen részecske), emelkedik a TG-szint, elsősorban az ún. remnant koleszterin (VLDL-1, VLDL-2, IDL) lipidpartikulumok arányának növekedése miatt. Ugyanakkor a HDL-K mennyisége csökken (és ezzel egyik legfontosabb antiatherogen védekezésünket veszítjük el: a reverz koleszterintranszportot). Felmerül a kérdés, hogy az ilyen sajátos lipideltérésben, ahol tehát nem az LDL-K mennyiségének növekedése, hanem annak kvalitatív változása a domináló eltérés, mennyire hatékony a sztatín-ezetimib kombináció.

Összefoglaló cikkében Farnier több tanulmány eredményeit is felsorolja. Ezekből az adatokból nemcsak az derül ki, hogy a T2DM betegekben a sztatín-ezetimib kombináció szignifikánsan potenciálta az LDL-K csökkenését a „csak” sztatinkezeléshez képest, hanem az is, hogy ez a lipidszintcsökkenés kifejezettebb volt a hypercholesterinaemiás T2DM, mint a nem diabeteses betegekben.⁹ Vavrkova és mtsai vizsgálatában 313 hypercholesterinaemiás, 20 mg simvastatin + 10 mg ezetimib kombinációval kezelt beteg lipidszintjeinek

változását vetették össze 303 hasonló betegével, akik napi 10 mg rosuvastatint kaptak. A kombinált kezelés mellett mind az össz- és az LDL-K, mind a non-HDL-koleszterin és az ApoB szintje szignifikánsan nagyobb mértékben csökkent ($p < 0,001$). Ugyanígy, a kombinált kezelésben részesülő betegek szignifikánsan nagyobb arányban érték el az LDL-K-, non-HDL-K- és ApoB-célértékeket, mint a rosuvastatin monoterápiában részesülők ($p < 0,001$, $p < 0,001$ és $p = 0,005$).

Az összes beteg ($n = 616$) közül 182 szenvedett 2-es típusú diabetesben. A fenti lipidparaméterek mindegyike numerikusan nagyobb mértékben csökkent a T2DM csoportban.¹⁰

Ezek az eredmények összhangban vannak Morrone és mtsai, ill. Leiter és mtsai fent említett metaanalízisének eredményeivel. Az érdekes jelenségre, hogy a sztatín + ezetimib kombináció T2DM-ben fokozottan hatékony, egyelőre nincs elfogadott magyarázat. A fokozott hatékonyság nemcsak a manifeszt T2DM-ben, hanem a metabolikus szindrómában szenvedő személyekre is érvényes, hiszen a lipideltérések azonosak a két anyagcsere-állapotban.

Az MRS-ROZE vizsgálatban a rosuvastatin növekvő adagjainak (napi 5, 10, és 20 mg) hatását követték, önmagában adva vagy napi 10 mg ezetimibbel kombinálva. A két csoportban 203, illetve 204 beteg volt, közöttük jelentős arányban diabetesben, ill. metabolikus szindrómában szenvedő betegek is. A kezelés csak 8 hétig tartott, ennek ellenére a lipidszintek csökkenésében statisztikailag értékelhető különbség alakult ki: a kombinált terápia mellett az LDL-K csökkenése 59,1%, a monoterápia mellett 49,4% volt ($p < 0,001$ a két érték között). Szignifikánsan csökkent az össz-K, a non-HDL-K, valamint a triglicerid (TG) és az Apo-B lipoprotein szintje is a kombinált kezelés mellett (a rosuvastatin monoterápiához viszonyítva) (3. táblázat).

A tanulmány adatai egyúttal megerősítették, hogy cukorbetegben az LDL-K csökkenése szignifikánsan nagyobb mértékű, mint a diabetesben nem szenvedőkben: 64,2% vs. 57,7%, $p = 0,008$. Hasonló jelenség mutatkozott a metabolikus szindrómában szenvedő betegekben is. A szerzők hangsúlyozták, hogy ez a nagyobb mértékű lipidszintcsökkenés kizárólag a kombinált terápiás ágon fordult elő, a sztatín monoterápián nem, azaz a jelenség az ezetimib hatásának tudható be.¹¹

Sztatín + ezetimib hatása krónikus veseelégtelenségben

A SHARP vizsgálatba összesen 9270 krónikus vesebeteget vontak be, közülük 3023 már dialíziskezelésen volt. A betegek egyik csoportja ($n = 4650$) napi 20 mg simvastatin + 10 mg ezetimib kezelésben, a másik csoport ($n = 4620$) placebo-terápiában részesült. A tanulmány elsődleges végpontja az első nagyobb atheroscleroticus érrendszeri esemény (koszorúér-halálozás vagy nem halálos szívinfarktus, nem vérzéses stroke, artériás revascularisatio) volt. A csaknem 5 éves köve-

3. táblázat. A lipidértékek (össz- és LDL-K, non-HDL-K, TG és Apo-B lipoprotein) %-os csökkenése 8 hét után a rosuvastatin + ezetimib vs. „csak” rosuvastatinterápia mellett*

	rosuvastatin + ezetimib	rosuvastatin	különbség	95% CI	p érték
össz-K	39,6 ± 1,4	32,9 ± 1,4	6,7 ± 1,2	9,0-4,4	<0,001
LDL-K	59,1 ± 1,8	49,4 ± 1,9	9,7 ± 1,6	12,8-6,6	<0,001
non-HDL-K	54,9 ± 1,7	45,9 ± 1,7	9,0 ± 1,5	11,9-6,1	<0,001
TG	22,7 ± 3,5	13,4 ± 3,5	9,3 ± 3,1	15,4 ± 3,3	=0,003
Apo-B	50,0 ± 1,5	42,8 ± 1,5	7,3 ± 1,3	9,8-4,7	=0,001

* Kim és mtsai (Cardiovascular Therapeutics 2016; 34: 371-382.) eredményei alapján

tés végéig 526 esemény (11,3 %) fordult elő az aktívan kezelt, és 619 esemény (13,4 %) a placebo ágon, az eseményráta aránya 0,83 (95% CI 0,74–0,94, p = 0,0021). Az elsődleges végponton belül szignifikánsan csökkent a nem vérzéses stroke (2,8 vs. 3,8%, rátaarány 0,75, 95% CI 0,60–0,94, p = 0,01) és az artériás revascularisációs beavatkozások száma (6,1% vs. 7,6%, rátaarány 0,79, 95% CI 0,68–0,93, p = 0,0036). A kombinált lipidcsökkentő kezelés előnyei azonos arányban mutatkoztak a dialíziskezelésen lévő, és a nem dializált vesebetegeken. A kedvezőtlen események hasonló arányban fordultak elő az aktívan kezelt és a placebo terápiás csoportban. A tanulmány eredményei azt bizonyítják, hogy a sztatin + ezetimib kombináció fent leírt kedvező eredményei a krónikus vesebetegekre is érvényesek, másrészt, hogy a kombinációs kezelés a beszűkült vesefunkció esetén sem fokozza a sztatinkezelés mellékhatásainak gyakoriságát.¹²

Sztatin + ezetimib terápia és plakkregresszió

Nakajima és mtsai a sztatin + ezetimib kezelés hatását tanulmányozták a koszorúérplakkok volumenének változására, akut koszorúér szindrómán átesett betegekben. Az ún. ZEUS (eZETimibe Ultrasound Study) vizsgálatban összesen 95 beteg vett részt, közülük 50 beteg részesült sztatin + ezetimib kezelésben, 45 beteg pedig „csak” sztatinkezelést (napi 20 mg atorvastatin) kapott. A betegek között 34 cukorbeteg volt, közülük 16 kapott kombinált, és 18 „csak” sztatinterápiát. Minden betegen kétszer történt IVUS (intravascular ultrasound) vizsgálat, a koszorúér-beavatkozás és a lipidcsökkentő kezelés megkezdése előtt, ill. 24 héttel utána. Mérték az LDL-K változását, a plakk méretének változását, és összefüggést kerestek a két paraméter között.

A 24 hetes követés végére az LDL-K-szint szignifikánsan, 49,8%-kal csökkent a kombinált, és 34,6%-kal a „csak” sztatinkezelés mellett. A kiindulási értékekhez képest a plakk térfogata jelentősen csökkent mindkét kezelési ágon, 12,5%-kal a kombinált, és 7,6%-kal a „csak” sztatinkezelés mellett (a két érték közötti különbség nem érte el a szignifikancia mértékét: p = 0,06

a teljes beteganyagra nézve). A 34 cukorbetegben a plakk méretének átlagos csökkenése 13,9%-os volt az atorvastatin + ezetimib kezelés, és 5,1%-os a sztatin monoterápia mellett (p = 0,04 a két érték között, azaz a cukorbetegben a sztatin + ezetimib kezelés kismértékben, de hatékonyabbnak bizonyult). Egyúttal a cukorbetegben szignifikáns kapcsolat volt igazolható az LDL-K-csökkenés és a plakkregresszió mértéke között (p = 0,018).¹³

Egy másik IVUS tanulmányban 246, akut koszorúér szindrómán átesett vagy stabil anginában szenvedő betegen követték a lipidértékek és a koszorúérplakk nagyságának változását atorvastatin + ezetimib, ill. „csak” atorvastatinkezelés mellett. A kombinált terápia során 42,4%-kal csökkent az LDL-K-szint és 1,4%-kal az atheroma térfogata, a sztatin monoterápia mellett a két csökkenés 32,3%, ill. 0,3% volt (p <0,001 és p = 0,001 a két változás különbségére nézve). A kombinált terápián lévő betegek 78%-ában, a monoterápián lévők 58%-ában alakult ki plakkregresszió (p = 0,004).¹⁴

A fenti eredmények bizonyítják, hogy a nagyobb mértékű LDL-K-csökkenés egyúttal a koszorúérplakk volumenének szignifikánsan nagyobb mértékű csökkenésével jár.

Kombinált sztatin + ezetimib terápia és KV kockázat csökkentés

A felsorolt vizsgálatokban tehát a kombinált kezelés nagyobb mértékű LDL-K-csökkenést okozott, mint a sztatin monoterápia, de a kombinált terápia egyúttal más KV kockázati tényezők szintjét (pl. hsCRP) is szignifikánsan nagyobb mértékben csökkentette, miközben nem növelte a mellékhatások gyakoriságát. Egyúttal a kombinált kezelés mellett nagyobb mértékű volt a plakkregresszió. Ezzel együtt kérdéses maradt, hogy ez a szignifikánsan nagyobb mértékű LDL-K- (és egyéb KV kockázati faktor) csökkentés egyúttal nagyobb mértékben csökkenti-e a KV halálozás, ill. a MACE kockázatát is. Erre a kérdésre adott választ az IMPROVE-IT vizsgálat.

Az IMPROVE-IT tanulmány egy kettős vak, randomizált, prospektív vizsgálat volt, amelybe összesen

18 144 beteget soroltak be. A bevétel feltétele egy előzetes, a besorolást megelőző 10 napon belül zajlott akut coronaria szindróma volt. A betegek egy része már korábban is lipidcsökkentő kezelést kapott, ebben a csoportban az LDL-K szintje 1,3–2,6 mmol/l volt. A betegek másik fele még nem részesült antilipaemiás kezelésben, ebben a csoportban az LDL-K 1,3–3,2 mmol/l volt. A betegeket randomizáltan két csoportba osztották, az egyik csoportot napi 40 mg szimvastatin + 10 mg ezetimib, a másik csoportot napi 40 mg szimvastatin + placebo kezelésben részesült. Mindkét betegcsoportot közel 7 éven át követték. A tanulmány elsődleges összevont végpontja a KV halálozás, a nem halálos kimenetelű szívinfarktus, az instabil angina és a koszorúér-revascularisatiós beavatkozás volt.

A közel 7 éves követés végére az LDL-K-szint a simvastatin monoterápiához képest (LDL-K: 1,8 mmol/l) a simvastatin + ezetimibbel kezelt csoportban további 24%-kal csökkent: LDL-K: 1,4 mmol/l ($p < 0,001$ a két érték között). Az elsődleges végpont Kaplan–Meier-elemzés szerinti eseményrátája 34,7% volt a simvastatin monoterápiával, és 32,7% a szimvastatin + ezetimib kombinációval kezelt csoportban, ezek alapján a HR (kockázati hányados) a kombinált kezelés mellett 0,94-nek adódott (95% CI 0,89–0,99, $p = 0,016$). Az eredmények tehát igazolták, hogy a kombinált kezelés, és az általa kiváltott szignifikánsan nagyobb mértékű LDL-K-csökkenés, egyúttal a KV események kialakulásának esélyét is szignifikánsan csökkenti. A kedvezőtlen események gyakoriságában nem mutatkozott különbség a két csoport között.¹⁵

Egy utólagos elemzésben megvizsgálták azt is, hogy a tanulmányban részt vevő betegeken a 7 éves követés során milyen volt a stroke kialakulásának gyakorisága a kombinált sztatin + ezetimib kezelés mellett a sztatin monoterápiával szemben. Amikor csak az első esemény gyakoriságát vették figyelembe, azt találták, hogy az összes stroke (vérzéses és ischaemiás) gyakorisága nem különbözött szignifikánsan a két kezelési csoportban. Amikor azonban kizárólag az ischaemiás stroke gyakoriságát elemezték, 21%-os csökkenést találtak a kombinált kezelés mellett: 3,4% vs. 4,1% (HR 0,79, 95% CI 0,67–0,94, $p = 0,008$ a sztatin monoterápiával szemben).

Amikor nemcsak az első, hanem az összes stroke gyakoriságát hasonlították össze, akkor az összes stroke (ischaemiás és vérzéses) kialakulásának esélye is szignifikánsan kisebbnek bizonyult a sztatin + ezetimib kezelés mellett: HR 0,83, 95% CI 0,70–0,98, $p = 0,029$. Az összes ischaemiás stroke kialakulásának esélye szintén szignifikánsan kisebb volt a kombinált kezelés mellett: HR 0,76, 95% CI 0,63–0,91, $p = 0,003$). Azok a betegek, akik már korábban, a tanulmányba történő besorolás előtt átestek egy stroke eseményen, még nagyobb mértékű védelmet nyertek a sztatin + ezetimib kiegészítéssel.¹⁶

Újabb lipidcsökkentő kezelési lehetőségek

A perifériáról a májba visszazállított LDL-K az LDL-receptorok segítségével a májsejtbe kerül, a receptor pedig a lizoszómákban lebomlik. A receptort a PCSK-9 irányítja a lizoszómába, így ha a PCSK-9 működését gátoljuk, meg tudjuk akadályozni a receptor intracelluláris lebomlását, és az visszakerül a májsejt felszínére, ahol újabb és újabb LDL-K-részecskéket vesz fel. A PCSK-9-gátlókkal akár 55–60%-os LDL-K-csökkenés is elérhető.

Jelenleg PCSK-9-gátló monoklonális antitestek vannak kereskedelmi forgalomban, injekciós készítésben (evolocumab, alirocumab). A velük végzett vizsgálatok bizonyították az 50%-ot meghaladó LDL-K-csökkentést, valamint a MACE és az összhalálozás szignifikáns csökkentését. E gyógyszerek széles körű alkalmazását (nemcsak hazánkban, hanem más országokban is) elsősorban megfizethetetlenül magas árak akadályozza.

A mikroszomális trigliceridtranszfer-proteinek (MTTP) feladata az ApoB-100 lipoproteinek felépítése. Ez a májban elsősorban a triglicerid és a koleszterin-észter beillesztését jelenti az ApoB-100 proteinekbe (és így elsőként a VLDL partikulumba). Ha az MTTP rendszer nem működik, akkor a májban nem épül fel az ApoB-100 kaszkád: a VLDL → IDL → LDL sor. Ennek megfelelően az LDL-K szintje jelentősen csökken.

Egy korai tanulmányban az MTTP-gátló lomitapid adása mellett – bár az LDL-K koncentrációja mintegy 50%-kal csökkent – a betegek egy részén a májenzimek jelentős emelkedését észlelték. Egy másik vizsgálatban a lomitapidot kisebb adagban adták, de ezetimibbel kombinálták. Az LDL-K így is 46%-kal csökkent, de a mellékhatás kevesebb volt. Mindezzel együtt tudomásul kell vennünk, hogy ha a májban a triglicerid nem épül be az ApoB-100 kaszkádba (VLDL-IDL-LDL), akkor a máj trigliceridtartalma nőni fog és a máj elzsírosodik.

Egy másik újabb lehetőség az ApoB-100 apolipoprotein szintézisének gátlása ún. antiszenz nukleotiddal: ezek az antiszenz nukleotidok a messenger-RNS (mRNS) egy szakaszához kötődve megakadályozzák a translációt, így nem képződik riboszóma-RNS (máj fehérje), és az mRNS lebomlik.

Akárcsak az MTTP gátlása során, itt sem épül fel az ApoB-100 kaszkád, és a triglicerid a májban marad. A két utóbbi módszer tehát elősegíti a leggyakoribb májbetegség, a nem alkoholos zsírmáj kialakulását.

Terápiás következtetések

Amint a bevezetőben már említettük, a világon a vezető halálokot a KV betegségek képviselik. E betegségek legfontosabb kockázati tényezője az emelkedett LDL-K-szint. Hazánkban számos terápiás lehetőség kínálkozik a megfelelő mértékű LDL-K-szint-csökkentésre, és ezzel a KV halálozás gyakoriságának mérséklésére.

Az új, LDL-K-szint csökkentésére szolgáló gyógyszerek közül azonban a PCSK-9-gátlók rendkívül drágák, az MTTP-gátlók és az ApoB-100 szintézisét gátló szerek elősegítik az amúgy is leggyakoribb májbetegség, a nem alkoholos steatosis hepatitis kialakulását.

Így jelenleg, hazai viszonyok között az erélyes LDL-K-csökkentés leghatékonyabb és legmegbízhatóbb módja továbbra is a sztatin + ezetimib kombináció. A felsorolt eredmények egyértelműen bizonyítják, hogy a sztatin + ezetimib kombináció szignifikánsan nagyobb mértékű LDL-K-csökkenést eredményez, mint a sztatin monoterápia. A nemzetközi ajánlásokban szereplő, 50%-ot meghaladó lipidszintcsökkenést a kombinált kezeléssel gyakorlatilag minden tanulmányban sikerült elérni. A legnagyobb mértékű LDL-K-csökkenést (69,8%) a napi 40 mg rosuvastatin + 10 mg ezetimib kombinációval érték el (az EXPLORER tanulmányban). Kézenfekvő, hogy fix kombinációban a leghatékonyabb sztatinat alkalmazzuk. A terápiahűség növelésének érdekében célszerű a hatóanyagok (pl. rosuvastatin + ezetimib) fix kombinációban történő alkalmazása. A bemutatott eredmények bizonyították, hogy a sztatinterápia ezetimibbel történő kiegészítése nem növeli a sztatinmellékhatások gyakoriságát. Emellett érdemes még, hogy ezek a fix kombinációk szekunder prevencióban 90%-os támogatással rendelkeznek, így a hazai lakosság számára is megfizethetők.

A sztatinokhoz adott ezetimib nemcsak a lipidszintek, hanem a KV kockázat további szignifikáns csökkentését is elősegíti. Ezt a tapasztalatot hangsúlyozzák más hazai közlemények is.¹⁷⁻²⁰ Az eredmények egyértelműen bizonyítják az alacsonyabb LDL-K-szint KV előnyét, azaz a lipidológiában oly sokszor hangoztatott „minél kisebb, annál jobb” elv az ezetimibkiegészítéssel elért további LDL-K-csökkenésre is érvényes. Az a néhány tanulmányban megfigyelt érdekes jelenség, hogy a sztatin + ezetimib kombináció még hatékonyabb lenne T2DM-ben (és metabolikus szindrómában), mint a diabétesz nem érintett betegekben, egyelőre további megerősítést igényel.

Irodalom

1. **Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahí I, és mtsai:** Effect of very high-intensity sztatin therapy on regression of coronary atherosclerosis. The ASTEROID trial. *JAMA* 2006; **295**: 1556-1565.
2. **Ballantyne CM, Houri J, Notarbartolo A és mtsai:** Effect of ezetimibe coadministered with atorvastatin in 628 patients with primary hypercholesterolemia: a prospective, randomized, double-blind trial. *Circulation* 2003; **107**: 2409-2415. doi: 1.1161/01. CIR 0000068312.21969.C8
3. **Ballantyne CM, Weiss R, Mocetti T és mtsai:** Efficacy and safety of rosuvastatin 40 mg alone or in combination with ezetimibe in patients at high risk of cardiovascular disease (results from the EXPLORER study). *Am J Cardiol* 2007; **99**: 673-680.
4. **Yang YJ, Lee SH, Kim BS és mtsai:** Combination therapy of rosuvastatin and ezetimibe in patients with high cardiovascular risk. *Clin Ther* 2017; **39**: 107-117.

5. **Hong SJ, Jeong HS, Cheon J és mtsai:** A Phase III, multicenter, randomized, double-blind, active comparator clinical trial to compare the efficacy and safety of combination therapy with ezetimibe and rosuvastatin versus rosuvastatin monotherapy in patients with hypercholesterolemia: I-ROSETTE (Ildong Rosuvastatin & Ezetimibe for Hypercholesterolemia) randomized controlled trial. *Clin Ther* 2018; **40**: 226-241.
6. **Morrone D, Weintraub WS, Toth PP és mtsai:** ipid-altering efficacy of ezetimibe plus sztatin and statin monotherapy and identification of factors associated with treatment response: a pooled analysis of over 21 000 subjects from 27 trials. *Atherosclerosis* 2012; **223**: 2512-261.
7. **Leiter LA, Betteridge DJ, Farnier M és mtsai:** Lipid-altering efficacy and safety profile of combination therapy with ezetimibe-statin vs. statin monotherapy in patients with and without diabetes: an analysis of pooled data from 27 clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2011; **13**: 615-628.
8. **Rosen JB, Jimenez JG, Pirags V és mtsai:** A comparison of efficacy and safety of an ezetimibe/simvastatin combination compared with other intensified lipid-lowering treatment strategies in diabetic patients with symptomatic cardiovascular disease. *Diab Vasc Dis Res* 2013; **10**: 277-286.
9. **Farnier M:** Ezetimibe/statin combination to treat patients with type 2 diabetes. *Atherosclerosis* 2015; Suppl., 2-8.; doi: 10.1016/S1567-5688(15)50002-0
10. **Vaverkova H, Farnier M, Aversa M és mtsai:** Lipid-altering efficacy of ezetimibe/simvastatin 10/20 mg compared to rosuvastatin. *Cardiovasc Ther* 2012; **30**: 61-74.
11. **Kim KJ, Kim SH, Yoon YW és mtsai:** Effect of fixed-dose combinations of ezetimibe plus rosuvastatin in patients with primary hypercholesterolemia: MRS-ROZE (Multicenter Randomized Study of ROsuvasztatin and eZetimibe). *Cardiovascular Therapeutics* 2016; **34**: 371-382.
12. **Baigent C, Landray MJ, Reitu C és mtsai:** The effects of lowering LDL cholesterol with statin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2011; **377**: 2181-2192.
13. **Nakajima N, Miyauchi K, Yokoyama T és mtsai:** Effect of combination of ezetimibe and a statin on coronary plaque regression in patients with acute coronary syndrome: ZEUS trial (eZetimibe Ultrasound Study). *IJC Metabolic&Endocrine* 2014; **3**: 8-13.
14. **Tsujita K, Sugiyama S, Sumida H és mtsai:** Impact of dual lipid-lowering strategy with ezetimibe and atorvastatin of coronary plaque regression in patients with percutaneous coronary intervention. The Multicenter Randomized Controlled PRECISE IVUS Trial. *J Am Coll Cardiol* 2015; **66**: 495-507.
15. **Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP és mtsai (The IMPROVE-IT Investigators):** Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2015; **372**: 2387-2397.
16. **Bohula EA, Wiviott SD, Giugliano RP és mtsai:** Prevention of stroke with the addition of ezetimibe to statin therapy in patients with acute coronary syndrome in IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial). *Circulation* 2017; **136**: 2440-2450.; doi: 10.1161/Circulation.AHA.117.029095

17. **Nemes A:** A rosuvastatin+ezetimib fix kombináció szerepe a dyslipidaemiák kezelésében. *Metabolizmus* 2018; **16:** 336-33.
18. **Császár A:** Az ezetimibkezelés szerepének átértékelése. *Háziorvos Továbbképző Szemle* 2019; **24:** 646-647.
19. **Kovács I, Kovács N:** Az ezetimib alapú terápiák helye az igen nagy kardiovaszkuláris kockázatú betegek terápiájában. *Háziorvos Továbbképző Szemle* 2019; **24:** 398-403.
20. **Tonelli M:** Ezetimib a kardiovaszkuláris prevenció gyógyszeres kezelésében. *Kardiovaszkuláris Iránytű* 2019; **1:** 61-66.

Levelezési cím: Dr. Gerő László
Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar, Belgyógyászati és Onkológiai Klinika
1083 Budapest, Korányi Sándor u. 2/a
gero.laszlo@med.semmelweis-univ.hu

AZ ÚJ KORONAVÍRUS (SARS-COV-2) ÉS A COVID-19

Csóka Mária mesteroktató

ÖSSZEFOGLALÁS: A COVID-19-világjárvány nehéz kihívás elé állítja a szakembereket. Noha az elmúlt öt hónapban széles körű ismereteket szereztünk az új koronavírus (SARS-CoV-2) eredetéről, a fertőzés terjedésének dinamikájáról, még korántsem ismerjük pontosan a vírus működését. A tanulmány célja, hogy rövid összefoglalást nyújtson az eddig elért eredményekről, és naprakész tájékoztatóval szolgáljon a frontvonalban dolgozó egészségügyi szak személyzet számára. A szerző a pandémiát okozó koronavírus történeti áttekintése, a betegség fogalmának meghatározása, a patomechanizmus és a lehetséges kezelési módok ismertetését adja a 2020. január 1. és 2020. június 1. közötti időszakban, a mérvadó szaklapokban megjelent közlemények alapján. A széles körű szakirodalmi áttekintésen alapuló átfogó elemzés bemutatja a betegséggel és annak kezelésével kapcsolatos nemzetközi tapasztalatokat, amelyek az ígéretes extracorporalis szervtámogatás módszereivel hasznos útmutatóként szolgálhatnak szakembereink napi munkájához. A világjárvány megfékezésével kapcsolatos eredmények bemutatása az egyre bővülő hazai ismeretekkel és készségekkel kiegészülve lehetővé teszi a vírushatás megfelelő kezelését és az új esetek megjelenésének sikeres megelőzését egészségügyi intézményeinkben.

Kulcsszavak: COVID-19, reprodukciós ráta, polimeráz-láncreakció (PCR), citokinvihar szindróma, extracorporalis szervtámogatás.

CSÓKA M: THE NEW CORONAVIRUS (SARS-COV2), AND COVID-19

Summary: The COVID-19 (SARS-CoV-2) pandemic is a substantial challenge facing health professionals. Although extensive knowledge has been accumulated over the last five months about the origin of the virus and the dynamics of its spread, we still don't know precisely how the virus works. This paper aims at providing a brief summary about the results achieved so far and up to date information about this pandemic for healthcare workers in the frontline. The history of the SARS-CoV-2 virus along with the definition, patho-mechanism and treatment modalities of the COVID-19 disease it causes are reviewed based on papers published in high-impact periodicals between 1 January 2020 and 1 June 2020. This analysis highlights experiences related to the disease and its treatment worldwide which – if supplemented with those of extracorporal life support – may serve as helpful guides for our professionals' daily work. The results presented in this review in addition to the gradually accumulating local knowledge and skills with respect to the COVID-19 pandemics would allow this virus infection to be properly managed and the emergence of new cases to be successfully prevented in our healthcare institutions.

Keywords: COVID-19, reproduction rate, polymerase chain reaction (PCR), cytokine storm syndrome, extracorporal life support

Magy Belorv Arch 2020; 73: 117–142.

Az új betegség kirobbanásának helyszíne Kína volt, és most az egész világnak kell szembenéznie a járvánnyal. Bár az izoláció, a diagnosztikus eljárások, az intenzív megfigyelés, kezelés, ápolás, a védelmi intézkedések hasonlítanak a korábbi fertőző betegségeknek alkalmazott eljárásokhoz, mégis más; semmit sem tehetünk úgy, mint eddig, előlről kell kezdenünk mindent, meg kell tanulnunk a COVID-19 hatékony kezelését és speciális ellátását.

Reméljük, hogy ez az összefoglaló tanulmány értékes ismeretekkel szolgál azoknak, akik áldozatos munkájukkal segítik a betegeket, és nap mint nap saját egészségük kockáztatásával küzdenek a veszéllyel. Há-

lával tartozunk mindazoknak, akik a közvetlen betegellátásban vesznek részt, vagy bármilyen módon segítik a rászorulókat, és azoknak is, akik szervezőmunkájukkal biztosítják a feltételeket.

A koronavírusok történeti áttekintése

Több, régóta ismert koronavírus is okozott már fertőzéseket a világon, a humán patogén koronavírusok hét faja közül négy már évszázadok óta közöttünk él náthaszerű tüneteket okozva, melyek többnyire a hideg évszakban jelentkeznek, majd tavasztól elcsendesednek.

A három újabb humán koronavírus az ezredforduló után került át állatról emberre (zoonosisok). A 2003-as SARS-CoV-1 (súlyos akut légzőszervi szindróma – severe acute respiratory syndrome coronavirus-1) járványnál a cibetmacska volt a fertőzés eredeti gazdája, és valószínűleg a tevérről került az emberre. Olyan súlyos, akut légzőszervi problémát okozott, amelynek halálózása közel 10% volt, de viszonylag gyorsan sikerült megfékezni.

A 2012-es MERS-CoV (közel-keleti légúti koronavírus – Middle East respiratory syndrome coronavirus) eredeti hordozói a denevérek, áttételesen került az emberre, köztes gazdája a háziasított teve, a dromedár, a fertőzöttek közül minden harmadik meghalt, már kétszer visszatért, de a járvány a Közel-Keletre korlátozódik.

A 2019-ben megjelent COVID-19-világjárványt (pandémiát), a manapság egyszerűen csak „koronavírusként” emlegetett SARS-CoV-2 (SARS: severe acute respiratory syndrome coronavirus-2) koronavírus okozza, a koronavírusok rendszertani csoportjának tagja, rokona a SARS-CoV-1 vírusnak. A genetikai vizsgálatok alapján a SARS-CoV-2-nek elnevezett újfajta koronavírus eredeti hordozói a denevérek vagy a tobozskák lehettek, és a vírus feltehetőleg egy másik állatfajról került át az emberre.¹⁻⁸

A GlobalData és a Johns Hopkins Egyetem legfrissebb (2020. május 31.) adatai szerint már 6 millió felett

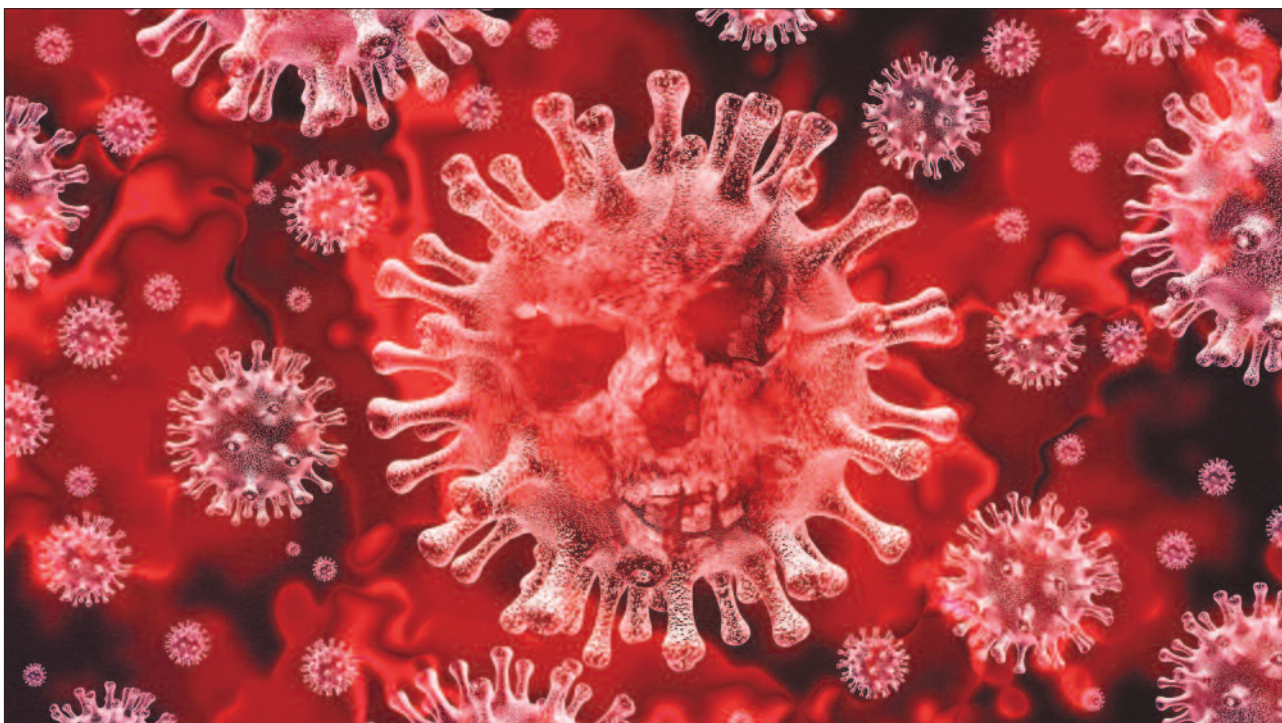
jár a koronavírussal megfertőzöttek száma a világon, és több mint 374 ezren veszítették életüket a betegség miatt, a gazdasági hatások pedig kiszámíthatatlanok.^{9, 10}

A COVID-19-betegség meghatározása

A COVID-19 vírusos, légúti, illetve légzőszervi megbetegedés, amely a tüdő állományának gyors lefolyású gyulladása által légzési elégtelenséghez vezet. A COVID-19-et a SARS-CoV-2 koronavírus okozza, 3D modelljének keresztmetszetén látható a négy felszíni fehérjeje E, S, M és HE jellel jelölve. Az S jelű glikoprotein okozza a koronaszerű megjelenést, amelyről a vírust elnevezték (*1. ábra*).

A COVID-19 név eredete

Az új, korábban emberben nem azonosított, rendkívül patogén koronavírus törzs 2019. november 17-én jelent meg Kínában. A WHO kínai irodájához 2019. december 31-én érkezett jelzések alapján a közép-kínai Hubei tartomány székhelyén, Vuhanban, ismeretlen eredetű tömeges tüdőgyulladásos megbetegedéseket regisztráltak, amelyek okozójaként a kínai hatóságok 2020. január 7-én új típusú koronavírust (SARS-CoV-2) azonosítottak. A WHO 2020. február 11-én a SARS-CoV-2 nevet javasolta a vírus megnevezéseként, az ECDC (Európai Betegségmegelőzési és Járványvédel-



1. ábra. A koronavírus szerkezete
(forrás: <https://www.shutterstock.com/pricing>)

mi Központ – European Centre for Disease Prevention and Control) ugyanezen a napon megjelent adatközlése alapján az új koronavírus okozta betegség hivatalos neve „koronavírus-betegség 2019.” A „CO” a corona, a „VI” a virus, a „D” a disease (betegség), a „19” pedig a megjelenés évére utal – coronavirus disease 2019, rövidített változata a COVID-19. A kínai halálesetek száma már február elején magasabb volt, mint a 2003-as SARS-járvány által okozott összes haláleset. A vírusbetegség a 2019. decemberi megjelenését követő néhány hónapon belül világszerte elterjedt, ezért a WHO 2020. március 11-én világgjárvánnyá, pandémiává nyilvánította. Magyarország érintettségére felkészülve az operatív törzs 2020. január 31-én jött létre.

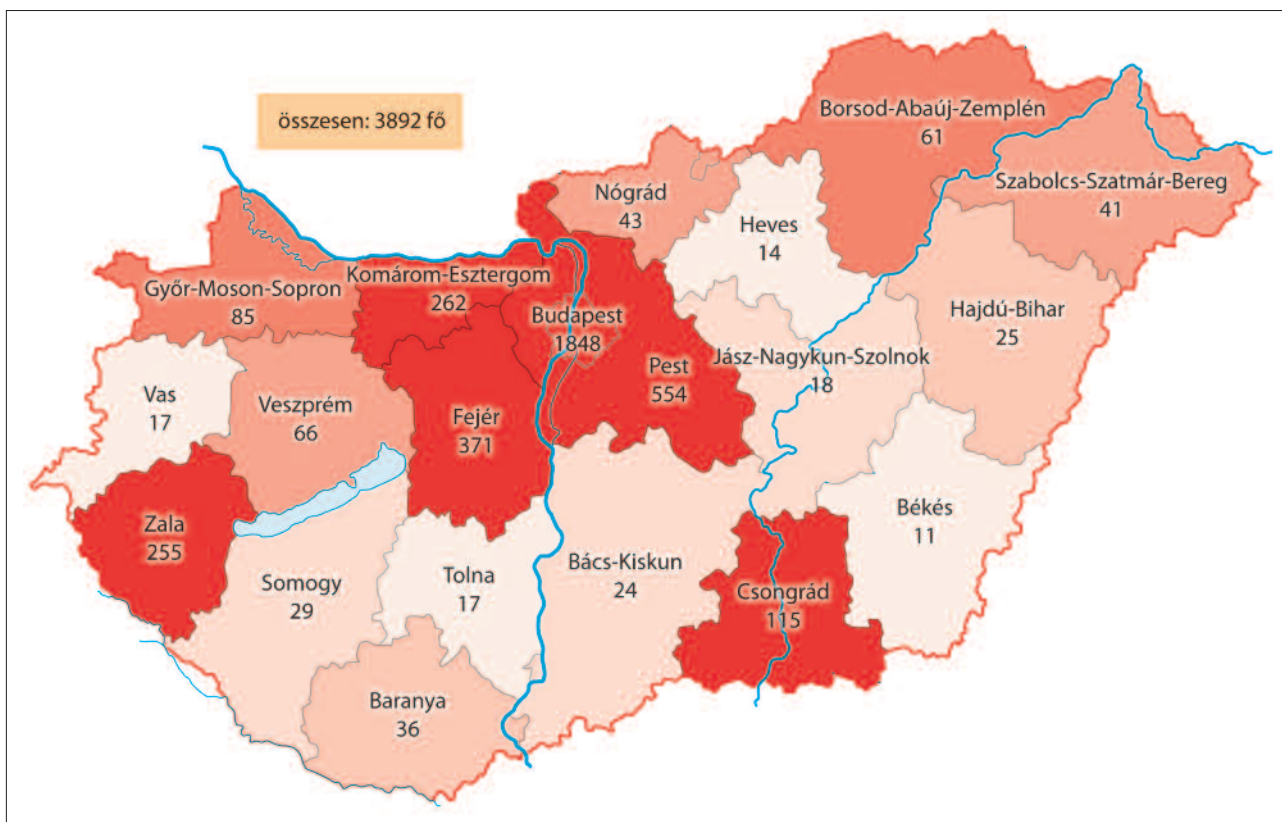
Magyarországi helyzet

Magyarországon a 2020. június 1-i adatok szerint az azonosított koronavírus-fertőzött személyek száma 3892 fő, melyből 1209 fő aktív fertőző, 20 beteg van lélegeztetőgépen, az elhunytak száma 527 fő, hatósági házi karanténban 11 226 fő tartózkodik, és 2156-ra nőtt a gyógyultan távozók száma – írta a koronavirus.gov.hu kormányzati portál. A fertőzöttek megyei eloszlását, a gyógyultak és elhunytak számát a 2., 3. és 4. ábrák mutatják be.

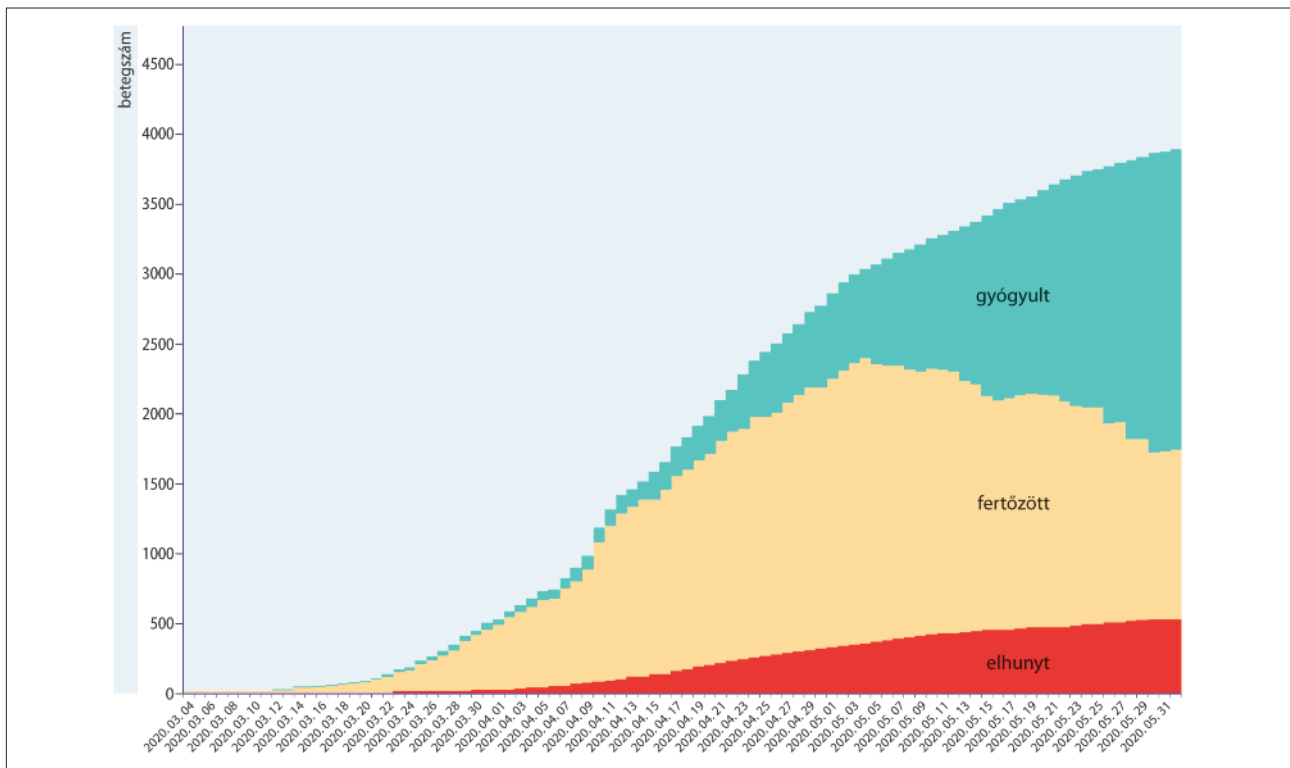
A SARS-CoV-2 terjedése

A koronavírus főként cseppfertőzéssel terjed, a tünetmentes vírushordozó is fertőzőforrás. A turbulens gázfelhőkkel és a légzőrendszeri patogén kibocsátásokkal kapcsolatosan fontos tudni, hogy a tüsszentés 7-8 méteres terjedéssel (10–30 m/s sebességgel), a köhögés 5-6 méteres, a normál lélegzés 2 méteres terjedéssel jár. A gázbuborékok részecskéi akár órákig is lebegve maradhatnak, ez magyarázatot kínál arra a megfigyelésre, hogy a SARS-CoV-2-t a kínai kórházak COVID-19-es kórterméinek zárt légcserélő rendszerében is megtalálták. A fentiek következtében a koronavírus levegőben való terjedése zárt légkondicionált helyiségekben, vagy akár kitűnő légszűrőkkel rendelkező repülőketben is előfordul. Ennek fényében lehetséges, hogy az 1-2 méteres távolságtartás előírásakor alábecsülték a kórokozó levegővel való terjedési képességét, ami még egy ok arra, hogy a fertőzöttekkel kapcsolatba kerülő egészségügyi szakembereket megfelelő személyi védőfelszereléssel kell ellátni.¹¹

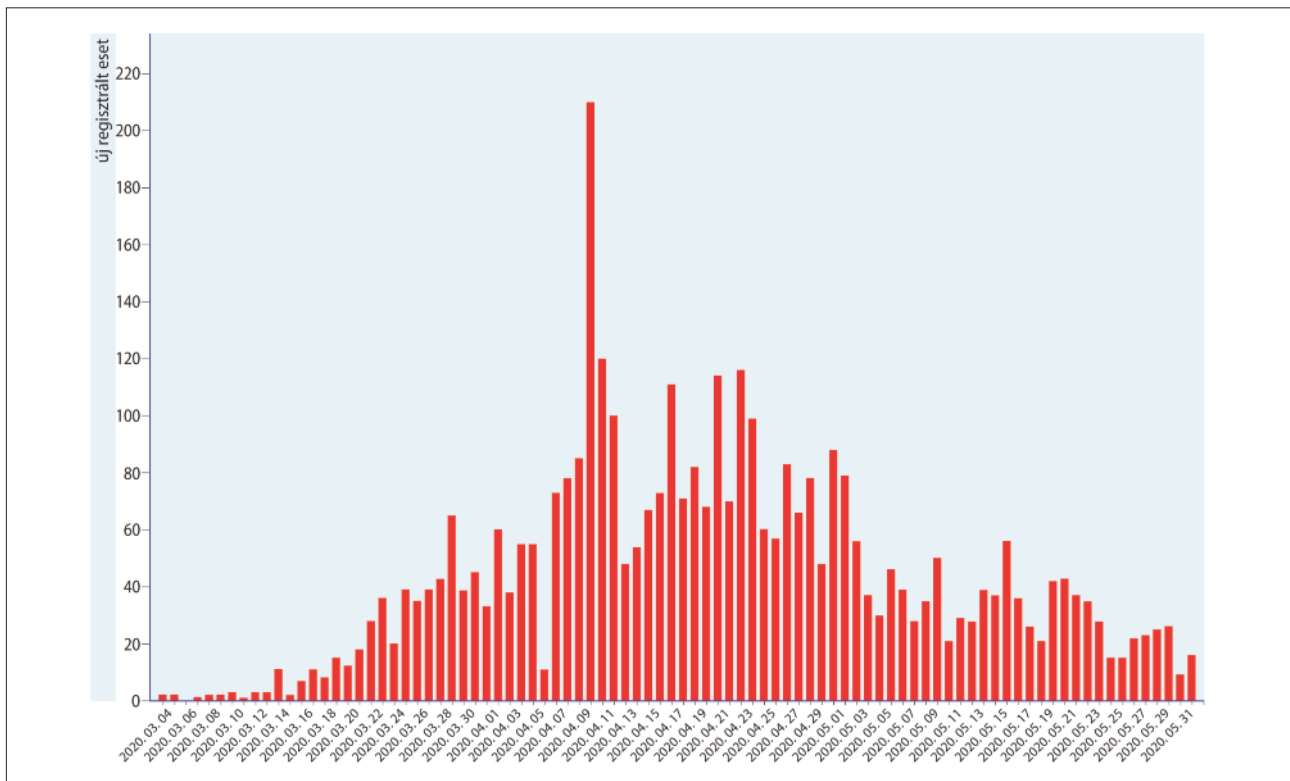
A vírus terjedhet szennyezett felületek érintése által is, ha valaki megérinti a fertőző cseppekkel szennyezett felületet vagy tárgyat, majd a száját, az orrát vagy a szemét. Ezenkívül előfordulhat, hogy a vírus szélesebb körben terjedhet a levegőben vagy más, jelenleg nem ismert módon.



2. ábra. A SARS-CoV-2-fertőzöttek megyei megoszlása 2020. június 01-én (készült a koronavirus.gov.hu nyomán)



3. ábra. A SARS-CoV-2-fertőzöttek, COVID-19-betegségből gyógyult és COVID-19 miatt elhunyt betegek száma Magyarországon 2020. június 1-én (készült a koronavirus.gov.hu nyomán)



4. ábra. A COVID-19-világjárvány magyarországi napi új regisztrált fertőzötteinek száma 2020. június 1-én (készült a koronavirus.gov.hu nyomán)

Egy friss, a Nature Medicine 2020. május 27-én közzétett kutatás arról számol be, hogy akut légzőszervi betegségben szenvedő gyermekek és felnőttek kilégzettlevegő-mintáiban szezonális emberi koronavírusokat, influenzavírusokat és rhinovírusokat azonosítottak. Az arcmaszkok jelentősen csökkentették a kilégzett levegőben kimutatható influenzavírus-RNS mennyiségét; eredményeik azt mutatják, hogy a sebészeti arcmaszkok megakadályozhatják az emberi koronavírusok és influenzavírusok átadását.¹²

A vuhani egyetem és a vuhani virológiai intézet szakértői szerint a fertőzöttek széklete is fertőzhet, ugyanis a vírus jelenlétét kimutatták a betegektől származó mintákban. A Nemzeti Népegészségügyi Központ (NNK) 2020. március elsejei tájékoztatója szerint a vírus kimutatható a fertőzött személy vizeletében, illetve székletében, de nincs közvetlen bizonyíték a vírus széklet útján történő terjedésére.

A koronavírus bárkit megfertőzhet, életkortól függetlenül. A statisztikai adatokból látszik, hogy a legnagyobb kockázatú csoportba a szív- és érrendszeri betegségekben szenvedők, a cukorbeteg, illetve a 60 év feletti tartoznak. Fokozott veszélynek vannak kitéve a vesebetegséggel élők, a hematológiai betegek, az immunterápiával (pl. azathioprin) kezelték, valamint számolnunk kell a COPD-sek és az asztmások nagyobb veszélyeztetettségével is.^{13, 14}

A COVID-19 lappangási ideje

A worldometers.info 2020. február 1-i jelentése szerint a koronavírus-fertőzés (COVID-19) inkubációs, más néven lappangási ideje (a megfertőződéstől az első tünetek megjelenéséig eltelt idő) becslések szerint 2 és 14 nap között van¹⁵, a következő források alapján:

- A WHO a COVID-19 inkubációs periódusáról 2 és 10 nap között számolt be.
- A Kínai Nemzeti Egészségügyi Bizottság (NHC – National Health Commission) becslése szerint az inkubációs periódus 10–14 nap.
- Az Egyesült Államok járványügyi és betegségmegelőzési központja (CDC – Centers for Disease Control and Prevention) szerint a COVID-19 inkubációs periódusa 2 és 14 nap közötti.
- Egyes megfigyelések ennél hosszabb lappangási időről is beszámoltak: egy kínai egészségügyi jelentés szerint Hupej tartományban egy fertőzöttgyanús 70 éves férfi tünetei a fertőzöttgyanús felmerülését követő 27. napon jelentek meg.
- A betegség átlagos inkubációs periódusa kb. 5 nap, de ez még változhat.

A COVID-19-járvány alap reprodukciós indexe (R_0), a népesség immunitásának kifejlődése

A járványtanban az alap reprodukciós index (más néven szaporodási ráta) mérőszám azt jelenti, hogy átlagosan

hányszor okoz egy tipikus egyedi fertőzött eset olyan népességben, amelynek nincs immunitása a betegséggel szemben, és nem történtek intézkedések a fertőzés megállítására. Jelölése: R_0 .

Ez a mérőszám azért hasznos, mert segít meghatározni, hogy a fertőző betegség terjedni fog-e a populációban. A pandémiát (világjárvány) okozó koronavírus járványtani alap reprodukciós index (szaporodási ráta) mérőszám (R_0) értéke a világ különböző pontjain rendkívül eltérő, a becsléseket végző kutatók ezért elég nagy szórással dolgoznak. Az új típusú humánvírusokkal szemben nincs még kialakult immunreakciónk, ezért igen erős a fertőzőképességük, globálisan az R_0 2,6-re becsülhető, vagyis egyetlen fertőzött személy átlagosan körülbelül 2,6 másik személyt fertőz meg. Magyarországon ez az érték a legfrissebb májusi adatok szerint egy alatt van ($R_0 < 1$), ami lehetővé teszi a korlátozó intézkedések enyhítését.

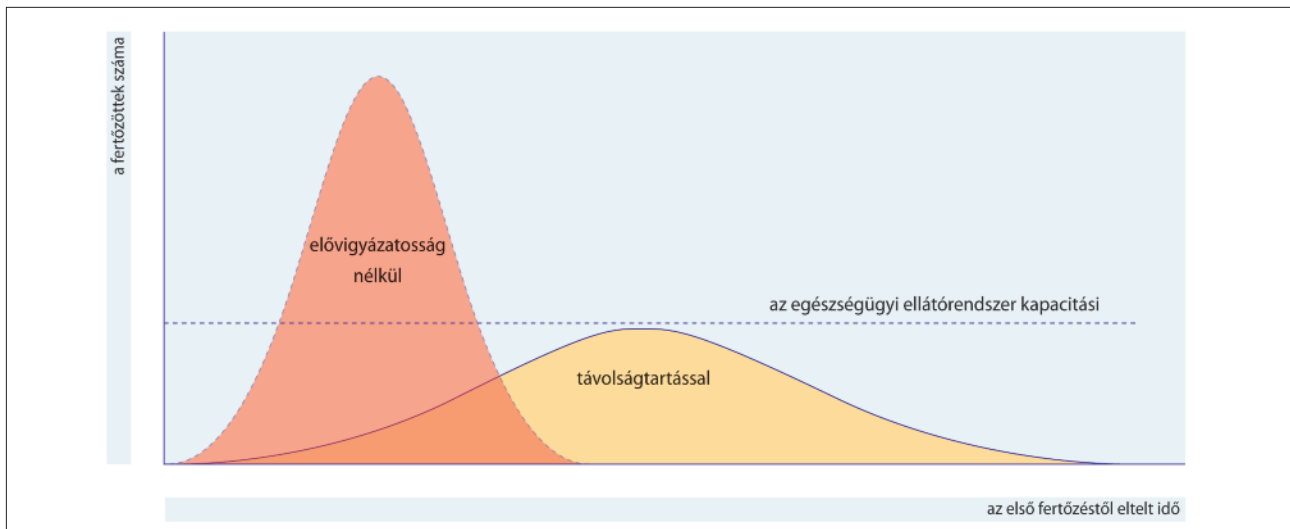
Az immunitást kétféleképpen lehet elérni: vagy nyájimmunitással, amikor nem védekezünk, hagyjuk a vírus terjedését, megvárjuk az emberek tömeges megbetegedését, és abban reménykedünk, hogy a kialakuló természetes védelem, az immunrendszer által termelt antitestek véget vetnek a vírus terjedésének, vagy széles körű védőoltással.

Egy járvány akkor ér véget, amikor az adott közösség tagjainak 60–70%-a átesett a fertőzésen, és így védettséget szerez a vírussal szemben, ami megvédi a fennmaradó 30–40%-ot is. Ennek elérésére azonban nem lehet alapozni az új koronavírus elleni stratégiát: a nyájimmunitás elérése nagyon kockázatos, mert minél magasabb a fertőzöttek száma, annál magasabb a halálozási ráta, és egyelőre azt sem sikerült igazolni, hogy a fertőzés és a betegség másodszor is elkapható-e, vagy a megszerzett védettség miatt ez már nem lehetséges.

A védőoltások kifejlesztése hosszú idő, és nem védik meg tökéletesen a lakosságot. Az egyik gond, hogy nem lehet mindenkit beoltani, nem tökéletes az áoltottság, a másik, hogy nem minden beoltott válik védetté (primer hatástalanság), és az oltás utáni védettség is csökkenhet idővel (szekunder hatástalanság).

Ha figyelembe vesszük, hogy egy SARS-CoV-2 vírussal fertőzött ember átlagosan 2,6 másikkal adja át a kórokozót, és nem hozunk drasztikus intézkedéseket, az exponenciális terjedés nagyon rövid idő alatt hatalmas fertőzött betegszámot ér el, tehát ha nem teszünk ellene semmit, igen gyorsan halad a folyamat. Mostanra körvonalazódik, hogy a koronavírus-járvány korában tartásához elsősorban rengeteg tesztelésre, illetve a közösségi érintkezés hatékony visszaszorítására van szükség, és mára a legtöbb ország ebbe az irányba mozdul.

Az izolációra épülő stratégia célja a fertőzöttek számának minél alacsonyabb értéken tartása, ezért akik ezt alkalmazzák, már a járvány elejétől a terjedés megakadályozásáért dolgoznak. Az epidemiológusok szerint a COVID-19-nek a víruskitörés korai szakaszában

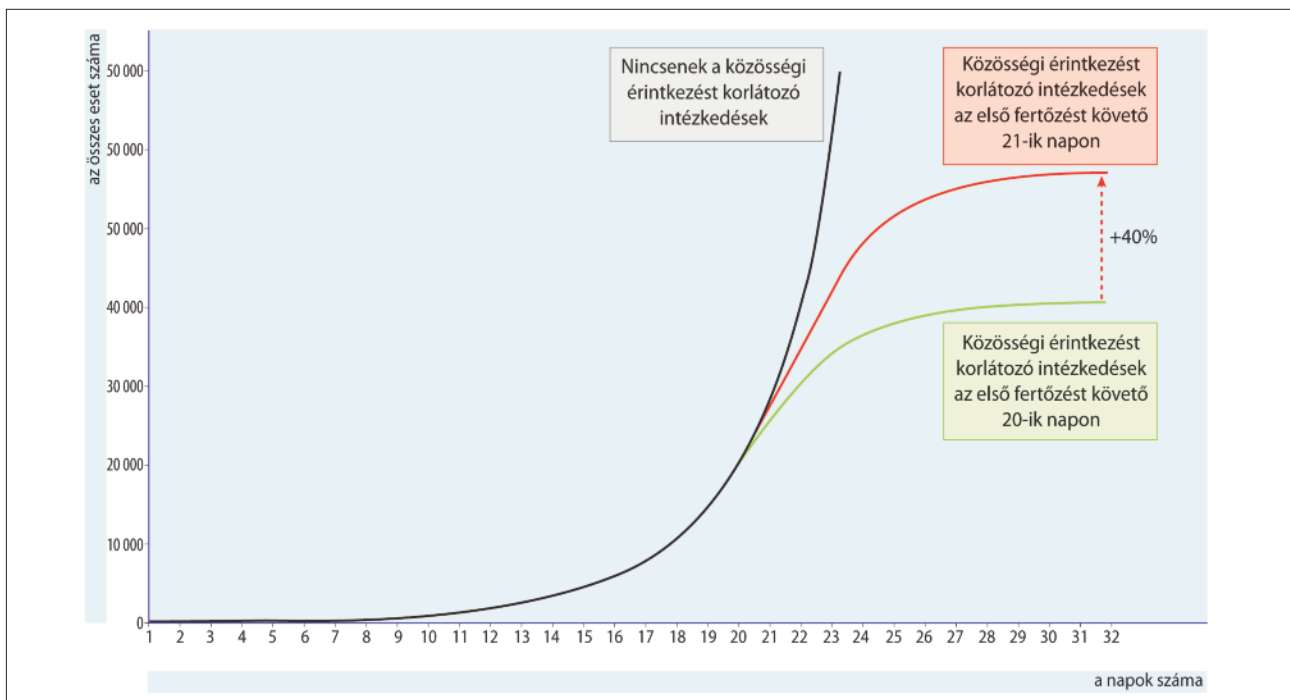


5. ábra. A járványgörbe társadalmi távolságtartással és anélkül
(készült Johannes Kalliauer CC / BY-SA 4.0 nyomán)

lehet a legkönnyebben útját állni, amikor még kevés a fertőzött. Minél tovább vár egy adott ország a korlátozó intézkedések bevezetésével, a betegség annál veszélyesebbé válik.

A „görbelaposítást” szemléltető 5. ábrán a függőleges tengelyen a fertőzöttek száma, a vízszintes pedig az első megbetegedés óta eltelt idő látható. Ha a fertőzés valószínűségét csökkentjük, akkor a fertőzöttek száma alacsonyabb értéknél maximalizálódik, és így az

egészségügyi rendszer képes lesz ellátni feladatát, a járvány lefolyása viszont elhúzódik. Célunk a betegek számának az egészségügyi kapacitás felső határa alatt tartása, hogy mindenki megfelelő ellátásban részesülhessen. Amíg nincs a koronavírus ellen megfelelő, hatékony gyógyszer, és nincs a megelőzést lehetővé tevő vakcina, maradnak a klasszikus járványügyi intézkedések, azaz a karantén, a közösségi érintkezések csökkentése és a higiéniai szabályok szigorú követése.¹⁶



6. ábra. Mennyit számít egyetlen nap késedelem a közösségi érintkezést korlátozó intézkedésekben
(készült: Tomas Pueyo, Medium.com nyomán)

Kérdés, hogy mikor kell elkezdni ezeket az óvintézkedéseket. Az a modell, amely a fertőzések exponenciális növekedésén alapul, azt állítja, hogy minél korábban, mert nemcsak megakadályozzuk a fertőzöttek számának exponenciális növekedését, de a halálzási arányt is csökkentjük, és nem terheljük túl az egészségügyi rendszert. Dél-Koreában követik a leghatékonyabban ezt az elnyomó stratégiát.

Az 6. ábrán jól látható, hogy egyetlen nap előny 40%-kal csökkentheti az esetek, ezzel együtt a halálestetek számát. Ez azonban még nem jelenti azt, hogy „kifelé megyünk a járványból”, a tetőzést ugyanis egy plató követi, amikor egy ideig ugyanannyi új fertőzést regisztrálunk.¹⁶

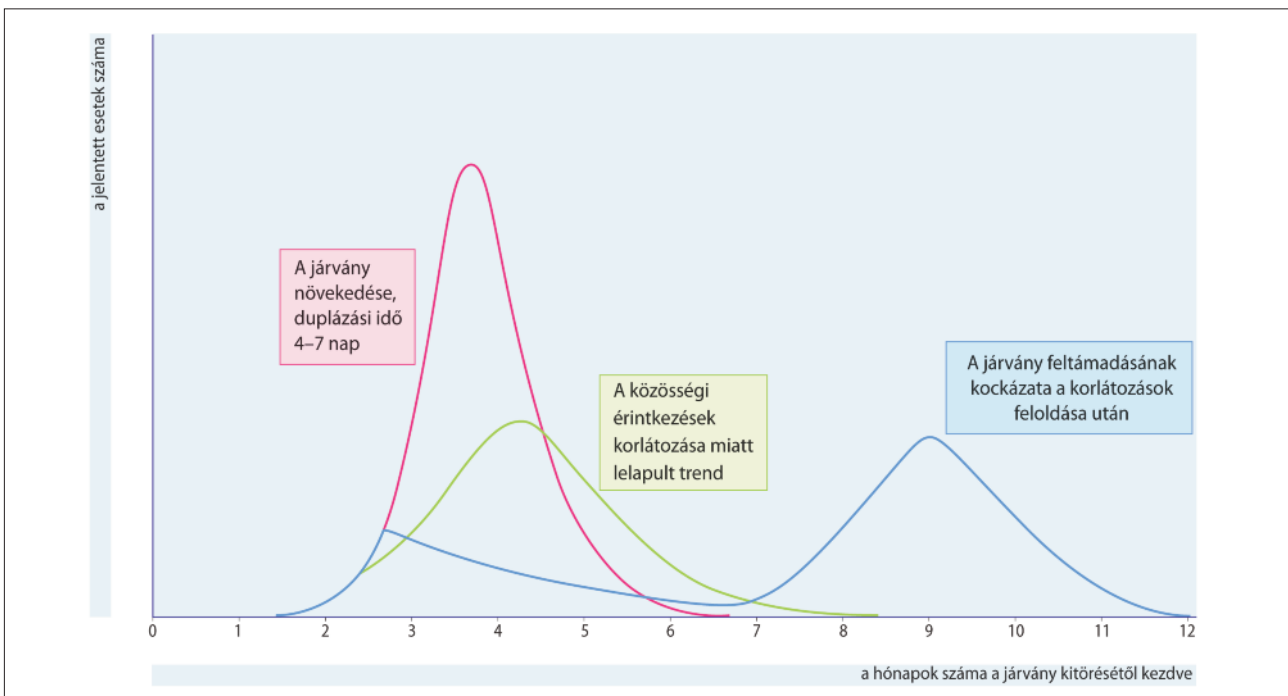
Egy friss kutatás szerint COVID-19-betegeknél akár 20 napig is tarthat a fertőzőképesség, és már jóval a tünetek megjelenése előtt elkezdődik a vírusszórás. Ennek alapján kínai kutatók azt javasolják, hogy a jelenlegi 14 napos karantént bővítsék 20 napra.

A járvány lefutása azonban nem biztos, hogy ilyen egyszerű mintát követ. Ha ugyanis feladjuk a korlátozásokat, a fertőzések és megbetegedések visszatérhetnek, és kialakul a klasszikus kétpúpú járványgörbe (7. ábra).¹⁶

A CDC és a Statista adatai szerint jelenleg a világon az Egyesült Államok területén terjed a leggyorsabban a koronavírus, New York államban több COVID-19 eset van, mint egyetlen országban világszerte.¹⁷

A kórokozó tulajdonságai

Kínai szakértők szerint a SARS-CoV-2 nem a 2003-as SARS-CoV-1 koronavírus továbbfejlődött, evolúciós változata, hanem egy új vírus. A SARS-CoV-2 koronavírus a legnagyobb RNS-vírus, az egyszálú RNS-genom háromnegyedét az RNS másolását végző replikáz génje teszi ki, a maradék egynegyed a fehérjékre jut. A megfertőzött sejtben a replikáz számtalan példányban lemásolja a vírus-RNS-t, majd a fertőzés kései szakaszában struktúrfehérjék készülnek és az endoplazmatikus retikulumban és a Golgi-komplexumban összeállnak az új vírusok. Lipidburokkal rendelkeznek, amelyet alkohol és klór képes megbontani, így az alkohol- és klórtartalmú fertőtlenítőszer hatékonyak a koronavírusok ellen is. A nemzetközi biológiai adatbázisokban elérhetővé vált a vírus teljes genomja, így a kutatók megismerhették a vírus receptorhasználatát. Ez segít megérteni a vírus eredetét, viselkedését és változását, illetve hozzájárulhat a kezelési módok és védőoltás kifejlesztéséhez is. A SARS-CoV-2 új koronavírus által okozott betegség (COVID-19) mortalitása nem olyan nagy, mint a SARS-CoV-1 rokona által okozott betegségé, terjedésében hasonlít az influenzához, de úgy tűnik, nem szezonális jellegű, ám mortalitása és terjedésének gyorsasága miatt veszélyes. Éppen ezért sajnálatos, hogy még a szakmán belül is sokan bagatellizálják a COVID-19-járvány veszélyességét, úgy gondolják, „mivel az új vírustól megfertőződött emberek



7. ábra. A járványgörbe lehetséges alakulása a korlátozó intézkedések és azok feloldása hatására (készült a <https://tinyurl.hu/Dk26> nyomán)

tünetei hasonlóak az influenzáéhoz, ezért nem kell félni az új koronavírusról”. Alább felsoroljuk, ez miért nincs így.

- Genetikailag nincs rokonság az influenza- és az új típusú koronavírus között. Bár valóban mutat hasonlóságot az influenzavírusokhoz, de csak a terjedését illetően.
- Fontos különbség, hogy egy influenzavírus-ferőtözés átlagos mortalitása 0,5%, ezzel szemben az új típusú koronavírus által okozott betegség ennél nagyságrenddel nagyobb halálozási aránnyal is járhat, Kínában az első néhány tucat észlelt páciens esetében a halálozási arányszám közel 15% volt, azóta ez csökkent. Amíg a Nature Medicine 1,4%-os halálozási rátát jósolt, addig a The Lancet ezt az értéket 5,6%-ra becsülte. A betegség halálozási aránya az Egészségügyi Világszervezet főigazgatójának tájékoztatása szerint a legfrissebb adatok alapján 3,4%, de a pontosabb meghatározáshoz sokkal több tesztelés szükséges. Az egyes országokban mért halálozási arányokat az 1. táblázat mutatja be.

1. táblázat. A COVID-19 halálozási rátájának legfrissebb becsült értékei az oxfordi egyetem által végzett kutatások szerint	
	Becsült halálozási ráta
Kína	4,06% - 2020. 04. 03.
Olaszország	11,75% - 2020. 03. 23.
Németország	1,10% - 2020. 04. 14.
Dél-Korea	1,67% - 2020. 03. 30.
Japán	2,62% - 2020. 03. 26.
Egyesült Államok	2,16% - 2020. 04. 14.
Magyarország	4,19% - 2020. 04. 03.
Szlovákia	1,10% - 2020. 04. 03.

Az epidemiológiai folyamatok értelmezéséhez a nép-egészségügyi adatbázisok numerikus mutatóinak ismerete elengedhetetlen, tudni kell, hogy az abszolút számokból a gyakoriságra nem következtethetünk. Ha a halálozás gyakoriságát minden országban 100 000 főre határozzuk meg, kiküszöbölhetőek az eltérő lakosság-számból adódó különbségek. A koronavírus globális halálozási aránya Magyarországon a táblázat szerint jelenleg 4,19 százalék, a valóságos halálozási rátát azonban nehéz meghatározni, az esetek százalékos megoszlásából ugyanis nem lehet gyakorisági következtetést levonni. Minél többet tesztelünk, a kutatók annál pontosabb becsléseket készíthetnek a halálozási arányról, és minél több lesz az igazolt fertőzött, a halálos esetek száma ahhoz képest lassan fog emelkedni, a mortalitási ráta zuhanni kezd. Nem ismert, hogy a táblázatban szereplő adatokat milyen módszerekkel számolták.

- A COVID-19 veszélyesebb, mint az influenza, mert a tüdőt támadja meg. Ezzel szemben az

influenzavírusok nagy többsége, különösen a szezonális törzsek, elsősorban felső légúti tüneteket okoz, és többnyire csak az immunproblémával küzdők tüdejét támadja meg.

- A kifejezetten tüdőt támadó vírusok közül az első világháború idején az 1918-as spanyolnáthát okozó H₁N₁ szerotípusú influenzavírus volt az első, ami világjárványt okozott. A globális világjárvány két évig tartott (1918–1920), az első hullám csak 1918 áprilisában és májusában kezdett el futótüzként terjedni, de nem okozott kirívóan sok halálos esetet. A világ minden tájáról érkező katonák gyors mozgása volt a betegség egyik fő terjesztője, a villámgyorsan terjedő vírus 1918 augusztusában „újabb rohamra indult”, és a halálos esetek túlnyomó többségét mindössze három hónap alatt regisztrálták. A mutálódott vírus ekkor már senkit sem kímélt, a fertőzés első jeleinek megjelenésétől számított 24 órán belül képes volt elpusztítani egy teljesen egészséges embert. A földön élő teljes népesség nagyjából negyedét, 500 millió embert fertőzött meg, és durvább becslések szerint 100 millió halálos áldozatot követelt, többet, mint maga az első világháború.¹⁸
- A SARS-CoV-2 koronavírusal fertőzöttek közül az enyhe betegségben szenvedők csak annyit észlelnek, hogy folyik az orruk, esetleg többet köhécselek.
- Nem maga a SARS-CoV-2 koronavírus okozza közvetlenül a beteg súlyos állapotát, hanem a túlzott immunválasz, a citokinvihar okozta citokinszindróma (lásd később), amely súlyos tüdőgyulladással jár.
- A viszonylag magas halálozás és a súlyosabb szövödmények miatt komolyan kell venni az új típusú koronavírusról.

A Harvard tudósai, valamint Francesca Dominici biostatistikus és munkatársai a koronavírusos eseteket vizsgálva összefüggést találtak a légszennyezés és a Covid-19 magasabb halálozási aránya között Amerikában. A gyorsított ütemben végzett kutatás 15%-os emelkedést mutatott, ezért kéziratban, a hivatalos megjelenés előtt 2020. április 9-én nyilvánosságra hozták, ezzel is segítve az egészségügyi hatóság munkáját.¹⁹

A COVID-19 kórétetana

Az első átfogó tanulmányt 2020. január 24-én közölte egy 28 fős orvoscsoporth Kínában, amelyet a The Lancet 2020. február 15-én tett közzé. Ekkorra már 835 megerősített esetet azonosítottak, akiknek a családtagjait és a közeli hozzátartozóit is kikérdezték, és 41 intenzív osztályon kezelt beteg vizsgálati eredményeit elemezték.¹ A szokatlanul nagy halálozású megbetegedés kórétetánát még nem értették teljesen, de kimutatták, hogy a szérumban megnövekedett proinflammato-

rikus (gyulladást elősegítő) citokinek mennyisége tüdőgyulladással és kiterjedt tüdőkárosodással társult, és ez a citokinvihar összefüggésben van a betegség súlyosságával.

Egy márciusi kutatásban 380 aminosavat vizsgáltak, felderítették a különbségeket a humán COVID-19, a denevér-SARS és a humán MERS koronavírusok között. Az új koronavírus genomszekvenciáját már januárban közzétették, az összes vírustörzset nemzetség és típus szerint osztályozták. A mélyreható vizsgálat feltárta a genom szerkezeti struktúráját, a négy (S, E, M, N) felületi glikoprotein szerepét a gazdasejt-receptorokon való kötődésében, és megállapították, melyek válhatnak ki funkcionális és patogén divergenciát. A gének egyértelműen azt mutatják, hogy a COVID-19 a denevérről emberre átkerült SARS-sal szoros kapcsolatban áll, megtámadja a hemoglobint 1-béta-láncát, megköti a porfirint, és gátolja az emberi hem anyagcseréjét. Emberben a hemoglobint négy alegységből álló tetramer, melynek neve hemoglobin A. Ez két α - és két β -alegységet tartalmaz ($\alpha_2\beta_2$), ezek az alegységek 141 és 146 aminosavból épülnek fel. Mindegyiket egy globuláris fehérjerész építi fel, amely szorosan kapcsolódik egy nem fehérje jellegű hem csoporttal. A hem csoportban egy Fe^{2+} található egy porfirin heterociklusos gyűrűben. A Fe^{2+} képes reverzibilisen megkötni az oxigént. A vastartalmú szerves komplex hem minden szövetünkben megtalálható, felépítése nyolc különböző enzim segítségével történik több lépcsőben. Bármelyik enzim hiánya vagy működészavara az egész emberi szervezet működészavarát okozza.²⁰⁻²³

A COVID-19 patomechanizmusának könnyebb megértését segíti az immunrendszer sejtjeinek és működésének felidézése.

Az immunrendszer legfőbb feladata a szervezet védelme a szervezetbe kerülő kórokozók vagy biológiai mérgezőanyagok, illetve a szervezetben megjelenő önszéves, rendellenes saját sejtek vagy molekulák ellen. Az immunválasz következménye a „betolakodók” elpusztítása. Ha az immunrendszer jól működik, ez a pusztító folyamat célzott (fajlagos), tehát közvetlenül vagy közvetve csak az ellen az antigén ellen irányul, amely a szervezetet megtámadta. Az immunrendszer azonban a „sajátot” felismerő sejtekkel is rendelkezik: tehát alkalmas a szervezet saját építőelemeinek elpusztítására is (autoimmunitás), ezért mondjuk, hogy az immunrendszer „kétélű kard”. Normális körülmények között azonban a sokrétű szabályozásnak köszönhetően csak a szervezetet veszélyeztető struktúrák ellen fordul.²⁴

Az immunrendszer felismerő, információkat továbbító és végrehajtó (effektor) működéseket vált ki. Két egymásra épülő immunrendszerünk van:

1. veleszületett (más néven innate, öröklött) immunitás, mint első immunológiai védelmi vonal → azonnal működő, pusztító mechanizmusok,
2. szerzett (más néven adaptív) immunitás, második immunológiai védelmi vonal → 1-2 hét alatt kialakuló, memóriát biztosító mechanizmusok.

A veleszületett immunitás sejtjei a granulocyták, monocyták, macrophagok, dendritikus sejtek, hízósejtek és természetes ölösejtek (NK-sejtek), a szerzett immunitásé a T- és B-lymphocyták.

A saját és az idegen struktúrák megkülönböztetéséért a lymphocyták antigénfelismerő receptorai (a B-sejt receptorok = BCR = B cell receptor, és a T-sejt receptorok = TCR = T cell receptor) felelősek.

A BCR a B-sejten helyet foglaló egyedi antigénfelismerő receptor, a B-sejtek antigénfelismeréséhez nincs szükség antigénbemutatóhoz (antigénprezentációhoz).

A TCR a T-sejten helyet foglaló antigénfelismerő receptor, a T-sejtek antigénfelismerése antigénbemutatóhoz (antigénprezentációhoz) kötött folyamat.

Antigénprezentáló (bemutató) sejtek (APC – antigen presenting cell) a macrophagok, dendritikus sejtek, B-lymphocyták.²⁴

A szerzett (adaptív) immunitás sejtjei a B-sejtek és a T-sejtek. A COVID-19 szempontjából csak a T-sejtek szerepét mutatjuk be. A T-sejteket (más néven T-lymphocyták) aktivitásuk szerint végrehajtó (effektor) és memóriasejtekre osztjuk. A végrehajtó (effektor) sejtek közé tartoznak a helper (Th), a citotoxikus (Tc) és a regulációs T-sejtek (Treg).

A végrehajtó (effektor) T-sejtek három típusának jellemzői:

1. A helper T-sejtek (Th-sejtek = T helper = segítő T-sejtek) a T-lymphocyták alsóportja, ezek a sejtek az immunválaszt segítik. A későbbiekben további altípusokba differenciálódnak, megkülönböztethetünk Th1, Th2, Th3, Th17, Th9 és TFH sejteket. A Th1 és Th2 sejtek egymástól eltérő citokinkészletet termelnek, ennek megfelelően az immunválaszt eltérő irányba terelik. A Th1 citokinek a celluláris immunfolyamatok, a Th2 sejtek citokinjei a humorális válasz létrejöttét segítik elő. A follicularis T helper (TFH) sejtek fontos szerepet játszanak a B-sejt- (más néven B-lymphocytá-) válaszok irányításában.
2. A citotoxikus T-sejtek (Tc-sejtek vagy killer, ölö T-sejtek) elpusztítják a szervezet vírusfertőzött vagy rákos transzformáción átesett sejtjeit. Ők felelősek a szervátültetés során a kilökődési reakcióért is.
3. A regulációs T-sejtek (Treg) folyamatosan felügyelik az immuntoleranciát, azt, hogy az immunrendszer ne támadja meg a saját szöveteket.²⁵

A citokinek (görög: „cito” – sejt és „kinosz” – mozgás) a sejt-kommunikációban szerepet játszó jelzőmolekulák egy fajtája. Ezek az interferonok ($IFN\alpha$, $IFN\beta$ és $IFN\gamma$), a tumornekrozis-faktorok ($TNF\alpha$ és $TNF\beta$), az interleukinek ($IL-1\alpha$ és β , $IL-6$, $IL-10$, $IL-12$), a migrációt gátló faktor (MIF) és a migrációt előidéző kemokinek (cystein kemokines – CXC, CC, CX3C, XC).

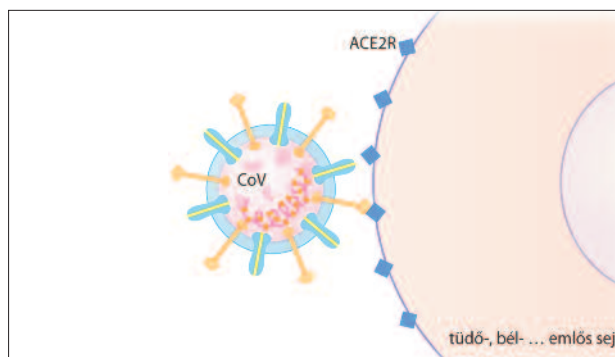
A legtöbb citokinnek többféle szerepe is van, amelyek ismertetése meghaladná jelen közlemény terjedelmét, ezért csak a gyulladási folyamatokra gyakorolt hatásukat emeljük ki. A citokinek a nem fajlagos (nem célzott) immunrendszer sejtjeiből azonnal termelődnek vagy felszabadulnak, amikor egy kórokozó a szervezetbe kerül, és a fertőzés helyére toborozzák azokat az immunsejteket, amelyek ezt követően a fertőzött szöveteket elpusztítják.²⁵

A koronavírus szaporodásának módja

A vírus felületén helyezkednek el a „tüskék”, a korona alakú kinövések, a nevét is ezekről a korona alakú „csápokról” kapta. A koronavírusok fehérjetüskéi különböznek egymástól, de a sejtek megtámadásának, a vírus szaporodásának módja gyakorlatilag mindegyiknél ugyanaz: a SARS-CoV-2 tüskéi „kulcsként” funkcionálnak, ezeket „illeszti a zárba”, vagyis a sejtek felszíni receptoraiiba. A négy (S, E, M, N) felszíni fehérje közül a tüskefehérje, az S-protein receptorkötő doménjével kapcsolódik az emberi sejtek felszínén elhelyezkedő ACE₂-receptorhoz, az „ajtó kinyílik”, a vírus membránja egyesül a megtámadott sejt membránjával, a vírus genetikai állománya a sejtbe kerül, és a vírus átveszi az irányítást. Ennek alapján felvetődött annak kérdése, hogy az ACE-receptorok számát növelő ACE-gátló (angiotenzinkonvertáló enzim gátló – angiotenzin-converting enzyme inhibitor, ACE_i) és ARB (angiotenzinreceptor-blokkoló – angiotenzin receptor blocker, ARB) antihipertenzív kezelés növeli az új koronavírus-fertőzés kockázatát és/vagy súlyosságát, melyet valamennyi epidemiológiai tanulmány cáfol. A The New England Journal of Medicine által 2020. május 1-én közzétett multinacionális tanulmányban Ázsia, Európa és Észak-Amerika 169 kórházában a szív- és érrendszeri betegségek és a gyógyszeres terápia kapcsolatát vizsgálták 8910 COVID-19-es beteg körében 2019. december 20. és 2020. március 15. között. A kutatás eredménye szerint az ACE-gátlók vagy az ARB-k szedése nem befolyásolja kedvezőtlenül a szív-érrendszeri alapbetegségben szenvedő, Covid-19 miatt kórházban kezelt páciensek mortalitását.^{26–29}

A légzési elégtelenség és a diarrhoea kialakulásának kórfolyamata

A koronavírus-fertőzésnek jelen ismereteink szerint két támadáspontja van: a tüdő (epicentrum) és a bélrendszer (8. ábra). Az immunrendszer „túlreagálja” a fertőzést, szabályozás nélkül elárasztja a tüdőt citokinnel, amelyek az egészséges tüdőszöveteket is elpusztítják.^{30, 31} Miután a SARS-CoV-2 koronavírus egyszálú RNS örökítőanyaga beépül az orr és a felső légutak nyálkahártyájának hámsajtjeibe, az alveolusok sejtjeiben addig replikálódik, amíg a sejt szétesik, és a helyén gyulladási reakció alakul ki, tehát fő támadáspontja a tüdő. A vírusreplikáció (szaporodás) által ki-



8. ábra. A koronavírus támadáspontja (készült Falus András immunológus professzor saját készítésű ábrája nyomán)

váltott túlzott gyulladási válaszreakciót a tüdőben citokinvihar (cytokin storm), az általa létrehozott tünetegyüttest citokinfelszabadulási szindrómának (CRS – cytokine release syndrome) vagy citokinvihar szindrómának (CSS – cytokine storm syndrome) nevezzük. A túlzott, ellenőrizetlen szisztémás gyulladás speciális, nagy mortalitású strukturális és funkcionális eltérést okoz. Ennek során gyengíti a tüdő érhálózatát, a diffúz alveolocapillaris károsodás miatt exsudatum szívárog a tüdőhólyagocskába, pneumonitis alakul ki, akut légzési distressz szindróma (acute respiratory distress syndrome – ARDS) jön létre. Szuperinfekciók és mikroembolizációk alakulnak ki, a legsúlyosabb esetekben a citokinvihar többszervi elégtelenséghez, sokkhoz, végül halálhoz vezethet. A teljes szervezet érintettségére utal az alacsonyabb fehérvérsejt- és thrombocytaszám, az emelkedett májenzimek és az alacsony vérnyomás. A súlyos klinikai képet terápia-refrakter hypoxaemia, kétoldali tüdőinfiltrátum és progresszív légzési elégtelenség jellemzi.³²

A vírus másik támadáspontja a bélrendszer. A bélrendszerben is különösen nagy számban található ACE₂-receptor, amelyhez a vírus kötődik. A magas gyulladásszint vékony- és vastagbél-károsodást vagy folyadékiszvárgást, ezáltal hasmenést okoz. A kutatók felhívják a figyelmet arra, hogy ne csak olyan tünetek jussanak eszünkbe, mint a száraz köhögés és magas láz, egy új kutatás Kínában ugyanis azt bizonyítja, hogy az esetek kis részében csak emésztőszervi panaszok jelentkeznek.^{33, 34}

A COVID-19 tünetei

A betegség kezdeti tünetei a láz, az orrfolyás, a fáradtságérzés, a száraz köhögés, esetenként légszomj. Gyakori a szagló- és ízlelőképeség teljes vagy részleges elvesztése. Az orrdugulás nélküli szaglászvesztés 94%-ban pozitív koronavírusteszttel jár. Ha a tüdőgyulladás kialakul, akkor néhány napon belül az addigi száraz köhögést felváltja a hurutos, fullasztó érzéssel járó köhögés, a magas láz állandóvá válik, dyspnoe-tachy-

pnoe, cyanosis, hypotonia léphet fel, anaemia és lymphopenia alakulhat ki. Az esetek 16%-ában a tünetek olyan súlyossá válnak, hogy a betegnek intenzív ellátásra van szüksége.^{35,36}

A COVID-19 klinikai lefolyásának három fő mintája:

1. *Enyhe lefolyású felső légúti tünetekkel járó betegség, ilyen a fertőzések 80%-a.*
2. *Súlyos, nem életveszélyes lefolyású tüdőgyulladás, amely az alveolaris tereket és különböző mértékben az interstitialis szövetet is érintő, heveny fertőzéses eredetű gyulladás, az esetek 15-16%-ában fordul elő. Kiterjedésétől függően ez lehet lebenyes (pneumonia lobaris), gócos (bronchopneumonia) és interstitialis pneumonia (diffúz parenchymás szövetközi). A lobaris pneumonia egy vagy több tüdőlebenyre, esetleg csak egy tüdőszegmentumra terjed ki. A gyulladásos területen a léghólyagocskák (alveolusok) folyadékkal, ún. gyulladásos, fehérjében gazdag izzadmánnyal (exsudatum) telnek meg. A gyulladás által a tüdőlebeny mind nagyobb területe válhat érintetté, illetve átterjedhet a másik oldali tüdőfelére is, és a gyulladásos folyamatok ráterjedhetnek a tüdőt befedő mellhártyára is, mellhártyagyulladást okozva. A bronchopneumonia ezzel szemben a páros szerv összes légutait érinti, vagyis a teljes tüdőt. Lázzal, mellkasi fájdalommal és a röntgenen jól látható beszűrődéssel jár. Ha a tünetek súlyosbodnak és a tüdőgyulladás nem javul, ARDS léphet fel.*
3. *Nagyon súlyos tüdőgyulladás akut légzőszervi distressz szindrómával.* A vírusfertőzés közvetlenül az alveolusokba (tüdőhólyagocskák) jut, és kétoldali szövetközi (interstitialis) tüdőgyulladást okoz. Az új koronavírus-fertőzés okozta tüdőgyulladás (novel coronavirus-infected pneumonia – NCIP) nagyon súlyos, az ebből adódó légzési elégtelenség esetenként halálos kimenetelű, *a fertőzettek 5%-a kerül kritikus állapotba.* Erre jellemző, hogy hallgatózással sokszor szegényes légzési hangot hallunk, sokkal súlyosabb a hypoxia, ami nem korrelál a beteg állapotával. Amit látunk, az nem tükrözi a háttérben zajló patológiát, van egy szürke zóna: a beteg állapota stabilnak tűnhet, miközben a valóságban légzési elégtelenségét kompenzálja és már a tartálékai végén jár. A nehézlégzés kezdetben oxigénterápiával kezelhető, és könnyű a mechanikus lélegeztetés is, majd a hirtelen kialakuló ARDS miatt a beteg gépi lélegeztetésre szorul. A crepitatio megjelenése már ARDS-re utal. Az ARDS az akut, diffúz tüdőkárosodás okozta légzési elégtelenség, az új koronavírus-fertőzés okozta tüdőgyulladás (NCIP) legsúlyosabb szövődménye. Háttérben az alveolusok hajszálérhálózatának fokozódó átteresztőképessége miatt kialakuló nem szíveredetű tüdőoedema és söntkeringés áll. A tüdő száraz tüdőből nedvessé

válík, és szörtyözörek hallhatók. A légúti folyadéktelepedés miatt a tüdő kemény és merev lesz, compliance-e (tágulékonysága) csökken. Az utóbbi idők szakmai állásfoglalásai szerint elkülöníthető a kevésbé súlyos hypoxaemiával járó, általában jobb kórjóslatú „akut tüdőkárosodás” (acute lung injury – ALI) a súlyos hypoxaemiával járó, kedvezőtlen kórjóslatú ARDS-től. Bár az ALI kevésbé súlyos kórkép, mindig kialakulhat belőle ARDS.

ARDS-ben a klinikai képet a kétoldali diffúz tüdőbeszűrődés, a csökkent tüdőcompliance és az oxigénrefrakter (oxigénre nem reagáló!) artériás hypoxia képezi. A vér oxigénszintje veszélyes mértékben csökken, még akkor is, ha a beteg gépi lélegeztetésben részesül. A terhelés (gyulladás + folyadék) elsősorban a jobb szívfelet érinti, jobbszívfél-elégtelenséget okozva, amin tovább ronthat a gépi lélegeztetés okozta szuperinfekció és mikroembolizáció következtében kialakult többszervi elégtelenség (pl. máj- vagy veseelégtelenség), emiatt 7-8 nap után gyors állapotromlás következik be. Az ARDS végső stádiumára jellemző a magas láz, crepitatio és az ún. tömött tüdő (a gyulladás következtében kialakuló hegesedések megkeményítik a tüdőt).

A gépi lélegeztetésben részesülő beteg hasra fordításával alveolusokat „nyerhetünk”, javul az oxigenizáció, és meglepő javulás észlelhető a beteg állapotában (lásd később).

Egyéb tünetek. Jin-Ying Zhang és munkatársai egy kutatásuk eredményéről a Nature Reviews Cardiology szaklap márciusi számában számoltak be. A tanulmány szerint nemcsak a tüdő, hanem a szív működését is befolyásolja a SARS-CoV-2 vírus a fertőzöttekben. A vizsgálati mintában (n = 41) azt tapasztalták, hogy a betegek 12%-át nem csak, vagy nem elsősorban légzési nehézségeik miatt kellett intenzív osztályon kezelni. A legsúlyosabb szövődményektől szenvedő betegek jelentős részénél súlyos keringészavar, szívritmuszavar, valamint szívinfarktus tüneteit észlelték, amelyet az emelkedett szívmarkerek is bizonyítottak. Az esetek túlnyomó többségében a szívelégtelenség olyan mértékű volt, hogy már önmagában intenzív ellátást indokolt. A tanulmány szerzői szerint a tüneteket közvetlenül a vírus működési mechanizmusa válthatja ki, ugyanis a SARS-CoV-2 vírus emberi sejtbé jutáshoz használt ACE₂-receptorok nemcsak a tüdőben, hanem a szív- és érrendszerben is jelentős számban megtalálhatók.¹³

A kardiovaszkuláris védelemre irányítja a figyelmet az a tény is, hogy az igazoltan SARS-CoV-2 fertőzött 138 beteg közül a klasszikus szívelégtelenség tüneteivel (heves szívdobogásérzés, mellkasi szorító fájdalom) az intenzív osztályon kezelt betegek (n = 36) szívizom-károsodást jelző biomarkereinek szintje szignifikánsan magasabb volt a nem intenzív osztályon kezeltékénél. Az elhunytak több mint 10%-ában jelentős

mértékű szívkárosodást mutattak ki annak ellenére, hogy korábban nem volt ismert szívbetegségük.¹³

A SARS-CoV-2 fertőzések mintegy 20%-ában fordulnak elő bőrjelenségek, melyek igen különfélék. Ki alakulhatnak viszkető erythematosus maculák, papulák, petechiák a farpofákon, a térdhajlatban, a combok elülső felszínén, az alhas bőrén, a köldök körül, az alkaron, a vállakon és a háton nyúlványos kesztyűujjszerű papulosquamosus eruptiók. A JAMA Dermatology c. lap 2020. április 30-án két eset kapcsán arra figyelmeztetett, hogy a bőrjelenségeket, a nyálkahártya és conjunctiva elváltozásait mindenre kiterjedően kell értékelni, ugyanis a leírásokból még nem egyértelmű, hogy a látható bőrelváltozásokat valóban a SARS-CoV-2 vírus okozza-e. Az emelkedett proinflammatorikus citokin értékek arra utalnak, hogy a bőrkiütések csak az immunválasz másodlagos következményei. Az esetek többségében helyi szteroiddal és orális antihisztaminnal történő kezelésre a bőrkiütések 5 nap alatt eltűnnek, de sajnos vannak halálos kimenetelű bőrfer-tőzések is. Mivel egyelőre több kérdés merült fel, mint amennyi választ kaptunk, az American Academy of Dermatology azt javasolja, hogy a COVID-19 mellett észlelt bőrelváltozásokat a kezelőorvosok dokumentálják az AAD regiszterében (American Academy of Dermatology Association), így remélhetően elegendő adat fog majd összegyűlni egy klinikailag releváns kép megfogalmazásához.^{37, 38}

A World Journal of Pediatrics februári számában napvilágot látott vizsgálat arról számol be, hogy gyermekek székletmintájában mutatták ki a koronavírus, miközben a torokváladékesztjük negatív eredményt hozott. Mindebből arra a következtetésre jutottak, hogy fontosabb lehet a székletminta-vizsgálat, mint más tesztek, mivel pontosabban kimutathatja a szervezetben a vírus jelenlétét.³⁹

A COVID-19 diagnosztikája

A koronavírus-fertőzés diagnózisa a pontos és körültekintő anamnézisen, a fizikális, laboratóriumi és képalakító vizsgálatok eredményén nyugszik. A SARS-CoV-2-fertőzés kimutatására kétféle módszer terjedt el: az úgynevezett polimeráz-láncreakción alapuló PCR és a szerológiai, immunológiai gyorseszteszt.

A vírus RNS-ét, azaz magát a vírust a légzőrendszerből vett mintából (pl. garat- és orrváladékból), a szervezet vírusra adott válaszát vérből vagy vérsavóból lehet kimutatni.

– *RT PCR (real time reverse transcription polymerase chain reaction – RT PCR) teszt: a garat- és orrváladékból vett mintából. A technológia a vírus jelenlétét, a kórokozó RNS-ét mutatja ki.*

A molekuláris biológia számos célra alkalmazza a polimeráz-láncreakción alapuló módszert, így a koronavírusok azonosítására is. A jelenleg használatos tesztek a 2004-ben kifejlesztett real-time (valós idejű) reverz (fordított) transzkrip-

ció-polimeráz-láncreakción alapulva működnek. A reverz transzkriptáz enzim az RNS-szállról képes komplementer, kiegészítő DNS-t készíteni. A DNS-ről való RNS-átírás folyamatának neve transzkripció, az RNS-ről való DNS-átírás ennek fordítottja, a reverz transzkripció. A RT PCR tesztek az aktív betegség felismerésére képesek, azaz csak azt a fázist tudják azonosítani, ami a vírusok szervezetben történő szaporodásával jellemezhető. Fontos tudni, hogy a tünetek fellépését megelőzi egy kb. ötnapos vírusürítési fázis, és két hétig valószínű a vírusürítés. A teszt a klinikai gyógyulást követően is egy ideig még pozitív maradhat. A PCR-technológia a vírus jelenlétét, a kórokozó RNS-ét mutatja ki a páciens garat- és orrváladékából vett mintában. A SARS-CoV-2-fertőzöttséget a pozitív PCR igazolja. Az eredmény értékelése:

1. Aki teljesen tünetmentes, de a PCR-tesztje pozitív, az SARS-CoV-2-fertőzött.
2. Akinek tünete van és a PCR-tesztje pozitív, az COVID-19-beteg.
3. Ha negatív a PCR-teszt, de fennáll a klinikai gyanú a betegségre, nem kell elvetni a COVID-19 diagnózisát, hanem 48 óra múlva javasolt a vizsgálat megismétlése.
4. Ha mindkét minta negatív eredményű, és nem áll fenn a betegség gyanúja sem, akkor a fertőzés kizárható.

Ez a módszer viszonylag idő- és eszközigényes, speciális laboratóriumi felszerelésre és szakemberekre van hozzá szükség, viszont a klinikai vizsgálatok egyetlen megbízható formája, arany standardnak tekinthető módszer, ugyanis vagy van vírus-RNS a mintában, vagy nincs.⁴⁰⁻⁴²

Előnye a vértesztekkel szemben, hogy a PCR-technológiával a kórokozó többnyire már az előtt kimutatható, mielőtt az antitestek szintje megemelkedne a szervezetben. Ezeket a vizsgálatokat a COVID-19-járvány kezdetén, Magyarországon csak a Szent László kórházban végezték, majd később további hét laboratórium is kijelölésre került a vizsgálat elvégzésére.

A mintavétel oropharyngealis és nasopharyngealis váladékból, a vírus transzporttáptalajos mintavevő csőhöz tartozó sörtés mintavevő pálcával történik (9. ábra). A pozitív eredmény érdekében megfelelő mennyiségű sejtet kell nyernünk, melyhez a pálcát kb. 10 mp-ig kell a garatfalán óvatosan forgatni, majd a megjelölt helyen a transzporttáptalajba beletörni. Intubált beteg esetében a tracheaváladék mellett felső légúti mintavételezésre nincs szükség. A lezárás után a minta szobahőmérsékleten tárolva a laboratóriumba kerül. Mintavételkor szigorúan betartandó az NNK (Nemzeti Népegészségügyi Központ) előírása (gumikesztyű, védőköpeny, maszk, szemüveg-arcvédő pajzs).



10. ábra. Garatmintavétel PCR-vizsgálatra

(forrás: <https://www.fulorrgokegokpont.hu/koronavirus-pcr-vizsgalat>)

Az RT PCR specificitása 100%, álpozitív eredményt eddig nem detektáltak, szenzitivitása 65–70%. Az új koronavírus azonosítására jelen pillanatban csak az a biztos eljárás, ha a vírus örökítőanyagát, RNS-ét mutatjuk ki a légutakból nyert váladékmintából.^{40–42}

- *A COVID-19-szerológiai, -immunológiai gyors-tesztek a szervezetbe került vírusra adott immunválaszt mutatják ki (IgM/IgG immunglobulinokat).*

Az antitestek szerológiai vizsgálatán alapuló másik módszer nem magát a kórokozót, hanem azokat az ellenanyagokat (immunglobulinokat) mutatja ki, amelyeket a szervezet állít elő a vírus ellen. A fertőzés első, korai szakaszában a szervezetben IgM, a későbbiekben IgG típusú ellenanyag termelődik, utóbbit évekkel később is ki lehet mutatni, és majdnem biztosan jelzi, hogy az illető átesett-e a fertőzésen.

A korai típusú IgM antitest a fertőzés utáni 5–9. napon kezd kimutatható mértékben termelődni, míg a késői IgG antitest ehhez képest körülbelül egyhetes késéssel jelenik meg. A minta vénás vér, vagy ujjbegyből nyert vércsepp, az eredmény 15–25 perc alatt megvan kiértékeléssel együtt. A módszer hátránya, hogyha a tesztet túl korán végzik el, akkor is negatív lesz, ha az illető fertőzött, de előfordulhat az is, hogy a fertőzés első 5–9 napjában még nem termelődik kimutatható mennyiségű ellenanyag, ezért lesz negatív az eredmény. Egyes vizsgálatok szerint ez ráadásul nemcsak a korai szakaszban lehet így, hanem az enyhe vagy tünetmentes – de ettől még fertőző – fertőzöttek szervezete sem termel annyi antitestet, amennyi kimutatható lenne ezzel a vérteszttel.

Kinézetre hasonlít a terhességi teszthez, egy műanyag burkolatú tesztcsík, amelynek egyik részére rácseppentik a vért vagy a vérplazmát, majd az oldalirányba diffundál a tesztcsíkon,

amit sávokban a vírus antigénjeivel, illetve kontrollanyagokkal láttak el. Ha a vérben van IgM, akkor az reagál a neki megfelelő antigénnel a csíkon, amely az adott sávban elszíneződéssel jelzi ezt a tényt, az IgG esetében hasonlóan történik, a C (control) csík pedig azt jelzi, hogy nincs gond a mintával vagy a teszttel.

A tesztnek 4 eredménye lehet:

1. negatív
2. IgM-pozitív
3. IgG-pozitív
4. IgM- és IgG-pozitív

Az egyes eredmények magyarázata:

1. Negatív esetben a páciens nem fertőzött, vagy fertőzött, de a fertőzés óta nem telt el 5 nap, és még nem termelődött annyi antitest a szervezetében, hogy kimutatható legyen, ilyenkor egyik csík sem színeződik el.
2. A korai IgM-pozitivitás a fertőzés kb. 5–21. napja között mutatható ki, ebben az esetben a páciens nagy valószínűséggel fertőző, szükséges PCR-vizsgálatot is végezni.
3. A késői IgG-pozitivitás általában 28 nap után várható, a páciens nagy valószínűséggel már tartós immunitással rendelkezik, korábban a betegségen átesett. Jelen tudásunk szerint ekkor a páciens már nem fertőző, de a fertőzőképesség hiányát a szakértők szerint teljes biztonsággal ebben az esetben is csak PCR-teszteléssel lehet megmondani.
4. A kombinált pozitivitás (IgM és IgG is) kb. a 14–28. nap között várható, nagy valószínűséggel fertőzött a személy, aki még fertőző lehet, ebben az esetben is PCR-vizsgálatot kell végezni.

A diagnosztikai tesztek teljesítményét két mutatóval szokás megadni: a szenzitivitással és a specificitással. A szenzitivitás (érzékenység) azt jelzi, hogy a valódi pozitív eseteket milyen valószínűséggel azonosítja helyesen pozitívként, míg a specificitás azt, hogy a negatív eseteket milyen valószínűséggel jelzi helyesen negatívként a teszt. Bár a vér ellenanyagszintjét mérő módszer megbízhatóságával kapcsolatban felmerültek kétségek, a Nemzeti Népegészségügyi Központ (NNK) utasítására mégis ezzel kezdte szűrni a fertőzékenységű betegeket az OMSZ. A mintavételt igénylő eseteket a háziorvosok jelentik be, másnap a tisztiorvosi hivatal hagyja jóvá, az OMSZ külön kocsikkal végzi a mintavételt, vagy váladékból, vagy vérből, az elrendelés alapján. Minden eszközt nyilvántartanak, a használtakat is összegyűjtik, a tisztiorvosi hivatal kocsija naponta kétszer elviszi. Az új gyorsesztt nem kis veszélye, hogy sok esetben tévesen ad negatív eredményt, a fertőzöttek így egészségesnek gondolhatják magukat, és tovább fertőzhetnek.

- *Képalkotó diagnosztikai eljárások: mellkas-röntgen-, mellkas-ultrahang-, mellkas-CT-vizsgálat.* A képalkotó vizsgálatokkal a tüdőgyulladás igazolható. A koronavírus-pozitív beteg mellkas-röntgenfelvétele a COVID-pneumoniára típusos képet mutat (10. ábra). A hagyományos mellkas-röntgenfelvétel diagnosztikus értékét a tüdő ultrahangvizsgálata meghaladja, és hasonló eredményeket ad, mint a CT-vizsgálat.



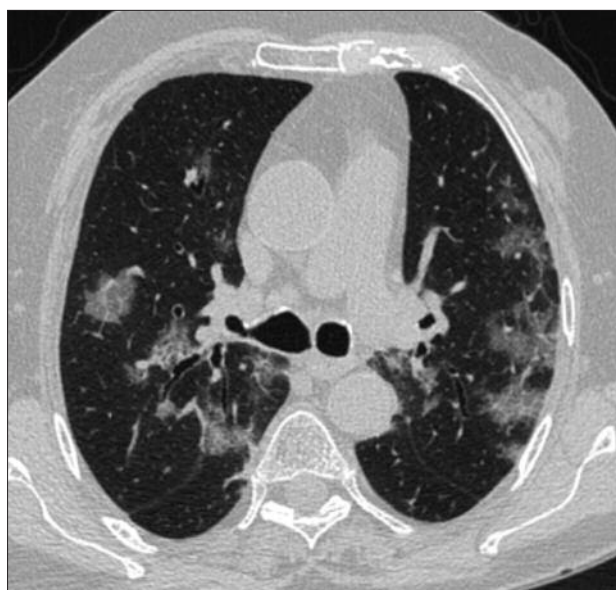
10. ábra. Egy 66 éves koronavírus-pozitív férfi beteg mellkas-röntgenfelvétele. Kétoldali kiterjedt perifériás infiltrátumok látszanak. A kép COVID-pneumoniára típusos (forrás: Semmelweis Egyetem Orvosi Képalkotó Klinika; a felvételt dr. Jermendy Ádám radiológus bocsátotta rendelkezésünkre)

Az ultrahangvizsgálat előnyei a könnyű használat, az ismételhetség, az olcsóság és hogy elkerülhető a potenciálisan fertőző beteg radiológiai osztályra történő szállítása, így nem tesszük ki a kórházi dolgozókat szükségtelen kockázatnak. Ezzel szemben az ágy melletti ultrahangvizsgálat során a vizsgáló nagyon szoros kontaktusba kerül a beteggel, ezért a védőeszközök használata mindenképpen szükséges. A mellkas-CT-felvételen tüdőgyulladás esetén jól látható a kétoldali, tejüvegyszerű homály (11. ábra).

- *Kiegészítő laboratóriumi vizsgálatok: teljes vizelet + üledék, széklettenyésztés, teljes vérkép + vvs-süllyedés, elektrolitpanel, vérkémia, gyulladásos paraméterek, hematológiai, mikrobiológiai, immunológiai, hormonvizsgálatok, mély légúti mintavétel.*

A laboratóriumi paraméterek folyamatos monitorozása szükséges, jellemzően négy fázis figyelhető meg.³⁹

1. A korai fázisban a fehérvérsejtszám normális



11. ábra. 71 éves koronavírus-pozitív nőbeteg mellkas-CT-felvétele. Kétoldali perifériás túlsúlyú tejüvegformályok látszanak, melyek COVID-pneumoniára típusosak (forrás: Semmelweis Egyetem Orvosi Képalkotó Klinika, a felvételt dr. Jermendy Ádám radiológus bocsátotta rendelkezésünkre)

vagy csökkent, emelkedett májenzimek, LDH, súlyos betegnél a troponinszint emelkedik.

2. A legtöbb betegnél megnövekedett CRP, gyorsult süllyedés, de a PCT normális. Az emelkedett CRP-szint korrelál a hypoxaemia súlyosságával és a várható mortalitással.
3. Súlyos betegnél megnövekedett a D-dimer és a ferritin szintje, és lymphopenia, fokozatosan csökkenő lymphocytaszám jellemző.
4. Súlyos vagy kritikus állapotú betegekben gyulladásos faktorok, pl. IL-6, IL-4, IL-10, TNF- α fokozott szintje, emelkedett APTI, alacsony albuminszint, thrombocytopenia, hypoxiára, parciális vagy globális légzési elégtelenségre utaló ASTRUP-paraméterek mérhetők.

A COVID-19 kezelése

A betegségnek jelenleg nincsen hatásos gyógymódja. A súlyosabb állapotba került betegek kezelésének célja a légzés támogatása és az ARDS lehetséges oki kezelése: a fertőzés, a gyulladás kezelése, a tüdőben lerakódott folyadék eltávolítása.

Az ARDS-ben szenvedő betegeket intenzív osztályon kell kezelni, az egyes beavatkozások abban a fejezetben kerülnek részletezésre.

- Profilaktikus LMWH (low-molecular-weight heparin – alacsony molekulatömegű heparin) adása az összes hospitalizált COVID-19-es betegnek javasolt, már az első tünetek megjelené-

- Az orális antikoaguláns terápiában részesülő, COVID-19 miatt hospitalizált betegeket LMWH-ra javasolt átállítani a kedvezőbb interakciós profil miatt.
- Folyadékpótlás.
- A létfontosságú szervek működésének támogatása, a citokinvihar a szívet, vesét is megviseli.
- Oxigénterápia.
- Noninvazív lélegeztetés.
- Invazív gépi lélegeztetés.
- CytoSorb-kezelés.
- Extracorporalis szervtámogató technikák.
- Antivirális szerek.
- Lázcsillapítás (pl. paracetamol; ibuprofen kérdéses).
- Szuperinfekció esetén antibiotikum.
- Köhögéscsillapítás (codein javasolt).
- Kortikoszteroidok rendszeres adása nem javasolt (WHO).

A kezelést meghatározó tényezők. Fenti terápiás lehetőségek az eddigi tapasztalatok alapján kerültek megfogalmazásra, a személyre szabott kezelési tervet a diagnosztikus leletek, a beteg állapota, társbetegségei és egy sor egyéb tényező határozza meg. A kutatásokból az már kiderült, hogy a kortikoszteroidok alkalmazása a gyulladást csökkentette ugyan, de nem volt hatással a halálra, ezért a WHO ideiglenes útmutatása szerint a kortikoszteroidokat nem szabad rendszeresen adni. Sikeres intenzív osztályos kezelést követően a beteget 2 hetes (vagy inkább 20 napos) karanténba kell helyezni a fertőzőképesség megmaradása miatt. A gyógyult beteget utánkövetéssel gondozni kell. Az alabamai egyetem (UAB – University of Alabama) munkacsoportja is protokollt dolgozott ki a COVID-19 kezelésének kutatásában részt vevő oktatók, hallgatók számára annak érdekében, hogy Amerika legbiztonságosabb campusává váljon. Az egészséget és biztonságot kiemelt prioritásként kezelik, szigorították az egyetemre való belépést, és a friss információkat elérhetővé tették az UAB Employee Workforce App segítségével valamennyi dolgozó számára.^{43–45}

Intenzív betegellátás

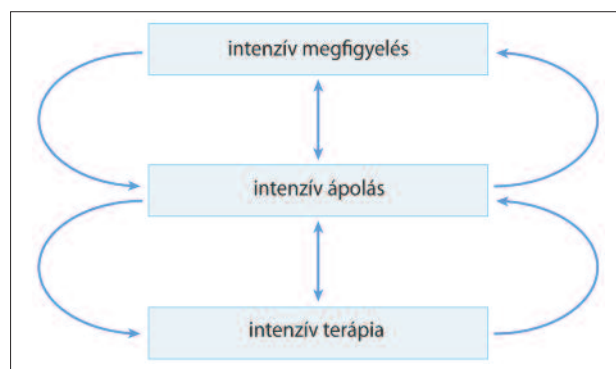
A koronavírus-fertőzés miatt a kritikusan súlyos állapotú betegek kezelése még az eddigieknél is komplexebb feladattá vált, különösen fontos tehát, hogy mindenki tisztában legyen az új eljárásrenddel, a fokozott védelmi intézkedések szükségességével, az ellátási algoritmusokkal, a saját és az egészségügyi team valamennyi tagjának szakmai, jogi, etikai kompetenciáival, és a korrekt dokumentáció vezetésének jelentőségével. Az intenzív terápia eszközeinek, műszereinek, a monitorozás feladatainak ismertetése nem tárgya e tanulmánynak, ezért csak néhány szemponttal foglalkozik a közlemény. Ebben a megfeszített munkatempóban sem

feledkezhetünk meg a beteg pszichés vezetésének, személyre szabott ellátásának jelentőségéről, aki egyedül van és fél a betegség bizonytalan kimenetelétől, a magasszintű szakmai ellátás mellett nagy szüksége van az empátiára, a szeretetre is.⁴⁶

Miért igényel a beteg intenzív ellátást?

- Mert speciális tudást igényel betegségeknek ellátása.
- Mert speciális eszközöket igényel betegségeknek ellátása.
- Mert speciális tudású, képességű személyzetet igényel betegsége.
- Mert a nagy mortalitást szeretnénk csökkenteni.

Intenzív osztályon a halálozás leggyakoribb oka a szepszis, a többszervi elégtelenség és az elkésett vagy a nem megfelelő korai ellátás. Az intenzív ellátás egyre fontosabb, mert nő az akut betegségben szenvedők száma, nő a betegek életkora, kísérőbetegségeik száma, különösen a krónikus betegségek előfordulása. Az intenzív betegellátás magában foglalja az intenzív megfigyelést, az intenzív ápolást és az intenzív kezelést (12. ábra).



12. ábra. Az intenzív betegellátás hármas egysége (készült Csóka Mária saját készítésű ábrája nyomán)

Intenzív megfigyelés. Az intenzív megfigyelés a súlyos, életveszélyes állapotú betegek vitális paramétereinek meghatározott időközönként történő mérését, regisztrációját, értékelését és a beteg állapotának személyes és monitorokkal vagy egyéb eszközökkel történő folyamatos figyelemmel kísérését jelenti, amelynek célja a vitális funkciók folyamatos megfigyelése, a hirtelen állapotváltozások azonnali észlelése és a megfelelő beavatkozás mielőbbi megkezdése. Az intenzív megfigyelés tehát intenzitásában és minőségében is eltér a hagyományos betegmegfigyeléstől. Az intenzivistá ápoló olyan méréseket is végez, amelyek más osztályokon az orvos feladatait képezik. Ehhez ismernie kell a különböző monitorok, diagnosztikus és terápiás készülékek működési elvét, funkciójuk ellenőrzését, és képesnek kell lennie szakszerű használatukra, valamint

a kapott adatok elsődleges értékelésére. Nem vitatható tehát, hogy az intenzivista ápoló igen fontos integratív szerepet tölt be a beteg és az orvos között.⁴⁶

Intenzív kezelés. Az intenzív terápia a kiesett, felborult vagy veszélyeztetett vitális funkciók átmeneti helyettesítését, helyreállítását jelenti, amelynek végső célja a széles körű megfigyelő, diagnosztikus és terápiás eljárások segítségével az „oki” terápia megvalósítása.

Intenzív ápolás. Az intenzív ápolás az általános és speciális ápolási beavatkozások szakmai, jogi, etikai kompetenciák szerint történő végrehajtását jelenti intenzív betegellátó körülmények között, amelynek célja a beteg gyógyulásának elősegítése, valamint önellátó képességének mielőbbi helyreállítása. Az intenzív ápolás magában foglalja a beteg szükségleteinek és igényeinek kielégítését, az intenzív terápiában alkalmazott diagnosztikus és terápiás beavatkozások elvégzését, továbbá az egyén segítségét megváltozott egészségi állapotában, és az intenzív betegellátó körülményekhez történő adaptációjában.⁴⁶

A kritikus állapot jelei. Az intenzív kezelés rendkívül drága, a kórházak összköltségének több mint 10%-a. A kezeléssel szemben támasztott igény mindig meg fogja haladni a lehetőségeket, ezért a források elosztását lehetőleg objektíven mért mutatókra szükséges alapozni. Az intenzív osztály ágyszáma azonban véges, ezért tudnunk kell, kit lehet, és kit kell felvenni, kit lehet visszahelyezni a subintenzív osztályra vagy a hotelosztályra. Ehhez a betegetek osztályozni lehet az alábbiak szerint:

- nem igényel intenzív terápiás osztályos (ITO) ellátást (0. kategória),
- monitorozást igényel (1. kategória),
- egy szervfunkció pótlását igényli (2. kategória),
- légzéztámogatást igényel vagy több szerv diszfunkciója fenyeget (3. kategória).

Betegsúlyossági pontrendszerek. Az elmúlt évtizedekben különböző pontrendszereket fejlesztettek ki, amelyekkel megpróbálták válaszolni olyan kérdésekre, mint az intenzív betegellátás klinikai és gazdasági hatékonysága, teljesítménye, szakmai megfelelése, indokoltsága. A pontrendszerek a terápiás beavatkozások intenzitásának, az ápolási igénynek, valamint a beteg és hozzátartozóik megelégedettségének mérésére is szolgáltak, de a legnagyobb figyelem a betegsúlyossági pontrendszerekre irányul. A legismertebbek: APACHE II-III (Acute Physiology, Age and Chronic Health Evaluation), SAPS-pontok (Simplified Acute Physiology Score), TISS (Therapeutic Intervention Scoring System), SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment), MPM (Mortality Probability Models), SMR (Standardized Mortality Rate).⁴⁶

A betegsúlyosság mérése két alapelv egyikére, vagy a kettő kombinációjára épül (KISS: kombinált intenzív score system):

1. A beteg terápiás, diagnosztikus, monitorozási és ápolási igényének mértéke a betegsúlyosság jó mutatója (TISS).

2. A beteg fiziológiai státuszában mérhető eltérések is megbízhatóan jelzik a betegsúlyosságot (MPM, APACHE, SAPS).

Az intenzív kezelés mérésére a mortalitás, vagy csupán a kórházi tartózkodás ideje elégtelen paraméter. Helyesebb a beteg távolabbi életminőségére (Quality of Life, QOL) kifejtett hatás vizsgálata. Az intenzív osztályos és/vagy kórházi kezelés hosszúságát (Length of Stay, LOS) is gyakran használjuk a betegsúlyosság meghatározására. Ezeket a végpontokat kiegészítő paraméterként célszerű használni.

Az intenzív osztályos betegcsoportra kifejlesztett pontrendszerek nagyon fajlagosak (specifikusak), a túlélés valószínűségét több mint 90%-os pontossággal jósolni tudják, de nem nagyon érzékenyek (szenzitívek) a halálos kimenetel becslésében.

Specifititás % = jósolt túlélő betegek száma/ténylegesen túlélő betegek száma x 100. Szenzitivitás % = jósolt beteghalálozások száma/ténylegesen meghalt betegek száma x 100.

Egy betegpopulációban a halálos kimenetel valószínűsége lehet 20%, de egy konkrét beteg esetén a végeredmény csak túlélés vagy halál lehet, tehát a valószínűség csak 0 és 1 értéket vehet fel. Döntésre jellemzően az 50%-os szintet használjuk, vagyis 50%-os mortalitási valószínűség alatt a beteg túlélőnek minősül, felette a kimenetel elméletileg végzetes.⁴⁶

A korszerű laboratóriumi és diagnosztikus eljárások ellenére az alapos betegvizsgálat nagy jelentőségű. A valódi fizikális státuszt csak részletes, mindenre kiterjedő megtekintés, szaglás, tapintás, kopogtatás, hallgatózás segítségével mérhetjük fel, a fizikális vizsgálatot nem válthatjuk ki CT- vagy MR-vizsgálattal!

Intenzív osztályon a beteg fizikai állapotának felmérése kiegészül azokkal a speciális megfigyelési szempontokkal, amelyek a beteg állapotából adódóan szoros őrzést, fokozott megfigyelést igényelnek, ami rövid időközönként ismétlődő méréseket jelent. Általában elegendő a 60 percnkénti ellenőrzés, de adódhatnak olyan helyzetek, amelyekben 10 vagy akár 3–5 percnként kell a beteg valamelyik vitális funkcióját ellenőrizni, pl. a pulzus-, vérnyomás-, tudatváltozás, görcsös állapotok megfigyelése a gyógyszer beadását követően. A megfigyelés során észlelt változásokat az őrzőlapon azonnal regisztrálni kell, és egyben megbeszélni a team többi tagjával. Ne feledjük, hogy a jó szakember a beteg rezdüléséből, arcszínéből, testtartásából következtet a beteg állapotváltozására, amire egyetlen műszer sem képes. Az intenzív megfigyeléshez alkalmazott monitorok, készülékek csak segítik a személyes megfigyelést, de nem helyettesítik.⁴⁶

A kórházba kerülés a beteg számára nem csupán testi betegséget jelent, hanem pszichés és szociális létének megingását is. A napi életritmus felborulása, a munkából való hosszabb kieséstől való félelem, a családtól való elszakadás fokozza bizonytalanságérzetét, ami az együttműködés hiányának látszatát keltheti. A

betegség minden ember számára negatív élményt jelent, amelyet intenzív osztályon tovább fokoz a teljes kiszolgáltatottság, az izoláltság, és az egészségügyi teamtől való függés érzése. Ez a dependencia a személyiség regressziójához vezet, vagyis a beteg magatartása gyermeteggé válik.

A hatékony kezelés épít a beteg és környezete erőforrásaira, és ez nem csupán kibővítése a hagyományos biomedikális nézőpontnak, hanem paradigmaváltás, amely a személyiséget totalításában és holisztikusan, azaz a szomatikus, pszichés és szociális tényezőket egyszerre, egymással összefüggésben, kölcsönhatásban értelmezi. A nem megfelelő empátiás készséggel rendelkező egészségügyi dolgozó nem tulajdonít különösebb jelentőséget a beteg érzelmeivel való foglalkozásnak, fontosabbnak tartja az életmentést, a vitális funkciók egyensúlyának helyreállítását, amelyhez rendelkezésére áll a „high tech”, a modern diagnosztikus és terápiás eljárások gazdag fegyvertára. Miközben tudásával a vizsgálatokra és a terápiás eljárásokra koncentrálna – ami valóban igen fontos –, észre sem veszi, hogy ebben a feszített munkatempóban tevékenysége egyre személytelenebbé, automatikussá, gépiessé válik. Nem csoda hát, hogy értetlenül áll a beteg infantilis viselkedésével, esetleg agresszív magatartásával szemben, nem érti, miért nem fogad szót, miért nem javul az állapota, amikor ő mindent megtesz érte. Amennyiben ismerjük a betegség hatásait a személyiség pszichés működésére, megértjük, hogy ez a viselkedés az egyén védekező és elhárító mechanizmusa, amely tulajdonképpen lázadás, ellenállás a változás miatt. Természetesen a vitális funkciók egyensúlyának helyreállítása prioritást élvez, a hangsúly azonban az egész személyiségen kell, hogy legyen. A jó orvos-beteg-ápoló kapcsolat kialakítását a gyógyító környezet, valamint az egészségügyi team személyes és társas kompetenciáinak fejlettsége határozza meg.

Tudjuk, hogy nincs két egyforma személyiség, így két egyforma betegség sem, tehát minden egyes beteg individuális ellátást igényel.⁴⁶

Az idősekkel való bánásmód azonban még ennél is különlegesebb, számolnunk kell az idősödéssel járó „5 i” megjelenésével, ezek:

- immobilitás,
- inkontinencia,
- instabilitás,
- intellektuális hanyatlás,
- iatrogénia.

Viselkedésük gyakran inadekvát, az anamnézis felvétele sem egyszerű, azt sem tudják elmondani, mi történt velük, és nehezen vizsgálhatók, de akkor se veszítjük el türelmünket, forduljunk feléjük szeretettel és tisztelettel, megérdemlik a humánus bánásmódot. A helyzetet tovább nehezíti, hogy időskorban súlyos betegség esetén sem számíthatunk mindig kifejezett tünetekre (romlik az érzékelés, így a fájdalomérzet is csökkenhet, vagy nincs láz, vagy nem észlelhető izomvéde-

kezés), sőt, a homeosztázis felborulására is hevesebben reagálnak – mint minden változásra –, és a folyadékvesztés miatt gyorsan kerülhetnek akár comatosus állapotba is. Ugyanakkor itt kell megjegyeznünk, hogy a betegségek nincsenek életkorhoz kötve, a fiatal is lehet súlyos beteg, és ha figyelembe is vettük ezt a tényt, van még egy sor egyéb probléma, amivel számolnunk kell bármely életkorban. Az egyik, hogy a legenyhébb tünetek mögött is meghúzódhatnak súlyos kórképek. A másik, hogy sok esetben a beteg atípusos tüneteket mutat, ami felülírja a tankönyvi tüneteket. A harmadik, hogy az enyhe funkcionális zavarok és a súlyosabb betegségek tüneteinek egy része megegyezik, ezért a biztonság érdekében célszerűbb, ha a leggyakoribb és legsúlyosabb sürgősségi kórképekre gyanakodunk (pl. akut has, stroke, akut myocardialis infarctus), és azokat zárjuk ki elsőként.⁴⁶

A fájdalom megfigyelése intenzív osztályon. Mc Caffery (1968) szerint „a fájdalom az, amit a beteg annak érez!” Mivel szubjektív, nincs jogunk megkérdejezni vagy felülbírálni ezt az érzést, és kötelességünk csillapítani. A fájdalom igen fontos biológiai jelzés, amelynek megfigyelése lényeges feladat. Gyakran előfordul, hogy a betegnek nincs fájdalma, vagy van, de nem tudja pontosan megfogalmazni. Minden esetben el kell végezni a fájdalomfelmérést, ennek során kideríthetjük a fájdalom helyét, jellegét, intenzitását, kiterjedését, idejét, és hogy mozgásra vagy már nyugalomban is jelentkezik-e. Meg kell ismernünk a fájdalom keletkezésének előzményeit, kérdéseink ne csak a feltételezett kórképre vonatkozzanak, hiszen a fájdalom több kórkép együttes fennállására is utalhat. Figyeljük meg, hogyan éli meg a fájdalmat, milyen jelek mutatnak a diszkomfortérzésre (pl. nyugtalanság vagy éppen mozdulatlanság, fájdalmas arckifejezés, fintorgás, fogcsikorgatás, homlokráncolás, nyögdecseles, ajakharapdálás, kapkodó légvétel), és milyen vegetatív tünetek kísérik (pl. sápadtság, verejtékezés, remegés). A fájdalmat kezelni kell, de nem hagyható figyelmen kívül, hogy a fájdalomcsillapítás csak a fájdalmat, vagyis egy tünetet kezel (tüneti terápia), a kiváltó okot nem szünteti meg. A fájdalomcsillapítás leghatásosabb eszköze, a kiváltó ok megszüntetése (oki terápia). Éppen ezért pontosan dokumentáljuk a felmérés eredményeit, ezzel is segítve a diagnózis mielőbbi helyes felállítását. A fájdalom leglényegesebb jellemzőinek feltárásához az OPQRST-sémát ajánljuk:

- O (onset): a fájdalom kezdete,
- P (provocation): kiváltó oka,
- Q (quality): minősége,
- R (radiation): sugárzása,
- S (severity): súlyossága,
- T (time): időjellemezői.

A fájdalom szubjektív tünet, tehát azt a megfelelő terápia érdekében objektíven mérhetővé kell tennünk. A fájdalom súlyosságának, illetve változásainak méréséhez vizuális analóg skálákat (VAS) használhatunk.

Vannak egydimenziós (numerikus, verbális, vizuális skálák, gyermekek részére fájdalom arcskálák) és többdimenziós skálák (fájdalom jellegét és az életminőséget is mérik), pl. McGill kérdőív (MPQ) vagy Brief Pain Inventory (BPI).⁴⁶

A bőr megfigyelése. A nyomási fekély nagyfokban megelőzhető, ennek ellenére a gyakorlatban igen gyakran kialakul, döntően befolyásolja az egész ember működését, negatív hatást gyakorol a vitális funkciókra, ezáltal rontja a beteg gyógyulási esélyeit. A nyomási fekély (decubitus), nyomás, nyíróerő, súrlódás, vagy ezek kombinációja által okozott bőr- és bőr alatti szövet elhalás. A decubitus felismerése a keringés- és légzéstámogatással egyenértékű feladat!

Intenzív osztályon a betegek többsége immobilizációra kényszerített, őket a nyomási fekély (decubitus), a hypostaticus pneumonia, az obstipatio, a mélyvénás thrombosis, az izomsorvadás és a kontraktúrák kialakulása fokozottan veszélyezteti. Alkalmazzunk lábtámaszt, ne alakuljon ki hullalábtartás, mert utána már nem tudjuk lábra állítani a beteget. A tartós fekvésre ítélt beteget eleve helyezzük antidecubitus matracra, nem kell hozzá semmiféle kockázatfelmérő skála. Legyen az osztályon megfelelő számú antidecubitus matrac, szerezzük be időben, és mindig legyen hozzáférhető, még hétvégén is, hétfőn már késő! Ne feledjük, hogy a decubitus akár 2 óra alatt kialakulhat. A beteg test súlyából a bőrre, subcutisra, izmokra, csontokra nehezedő nyomás gyakran meghaladja a 32 Hgmm-es kapilláris töltőnyomást. A normális szenzomotoriumú betegnél azonban nem alakul ki nyomási fekély, hiszen az érintett területről érkező feedback tudatosan és nem tudatosan is testhelyzet-változtatásra készíti az embert, így a nyomás más területre helyeződik át, még mielőtt irreverzibilis szövetkárosodás jönne létre. A tartósan ágyban fekvő, önállóan mozgásképtelen betegeknél folyamatos nyomás nehezedik a csontos kiemelkedéseket borító bőrterületre, ezért nagy a necrosis, a nyomási fekély kialakulásának kockázata. Az intenzív ellátásra szoruló betegek többsége önálló helyzet-változtatásra képtelen, fokozottan veszélyeztetett. Egy immobilis, rossz keringésű, esetleg gépi lélegeztetett betegnél nagyon nehéz meggyógyítani a decubitus, még a legmodernebb intelligens kötszerekkel is! A decubitus nem csak a beteg számára életveszélyes, hanem tovább nehezíti az ápolási munkát. Előzzük meg!

Figyeljünk a beteg széklet- és vizeletürítésére, ne csak tőle kérdezzük meg, hogy volt-e, mert nem emlékszik rá, vezessük pontosan a dokumentációt.⁴⁶

Az idős beteget óvatosan mozgassuk, finoman nyúljunk hozzá, számára minden mozgás fájdalmas, kíméletesen kell mosdatni, a bőre már száraz, vékony, pergamenszerű, ha erősebben megdörzsöljük, vagy csak megfogjuk, könnyen megsérülhet, és ha megszakad a bőr folytonossága, nagyon nehéz meggyógyítani. A személyi higiéne, a bőr védelme ugyanolyan értékű, mint az intenzív terápiás kezelés!

A betegek napközben ne fekdjenek laposan, emel-

jük meg az ágy fejei részét 60 fokban a hypostaticus pneumonia elkerülése érdekében, ha lecsúszott, két személy húzza vissza, senki ne emelgesen egyedül!

A dokumentáció, mint hivatalos okirat, a szakmai, jogi és etikai felelősségre vonás alapjául szolgál, ezért pontosan kell vezetni, a bejegyzett információkat el kell látni dátummal, és aláírással hitelesíteni.⁴⁶

Az intenzív ellátás lélektani és egyéb általános vonatkozásai az egészségügyi szakszemélyzetre

- A hatékony intenzív osztályos munkához megfelelő munkaszervezésre, egységes eljárásrendre van szükség.
- Fokozott pszichés igénybevételhez vezetnek: reanimáció, fokozott mortalitás, krízisállapotok. Megfelelő rutinnal a stressz csökken, de nem szűnik.
- A magatehetetlen betegek ellátása fokozott fizikai igénybevételt jelent (pl. testhelyzet-változtatás, decubitusmegelőzés).
- A tudatzavarban szenvedő, agresszív betegek (pl. ITO-pszichózis) megfelelő empátiával történő kezelése fokozza az ITO-n dolgozók igénybevételét.
- Az ITO-n dolgozók szakmai felelőssége: naprakész tudásanyag és manualitás, a kompetenciák ismerete, az adott kompetencián belül a maximális teljesítmény.
- Fokozott elvárás a technikai ismeretanyag szintjén: pl. a monitorok, a defibrillátor, a lélegeztetőgépek magas szintű ismerete, amely lehetővé teszi, hogy egy adott krízisszituációban az ellátásnak ne legyen technikai akadálya, illetve akadályozottsága.
- Az ITO-n dolgozó személyzetre jellemző a fokozott munkahelyi terhelés, az elefántcsonttorony szindróma, az elszigetelődés.⁴⁶

Legfontosabb a személyzet saját védelme valamilyen nyí osztályon. A fokozott negatív stressz, az állandó figyelem, a megfeszített munkatempó, a túlhajszoltság az egészségügyi személyzetet rendkívüli mértékben megterheli, ezért fokozottan kell vigyázni testi épségükre, pihenési idejük biztosítására, és lelki támogatást kell nyújtani számukra pszichológus bevonásával. Az aszepszis érdekében megfelelő védőöltözetet kell biztosítani, amelyből egyetlen testrész sem maradhat szabadon.

1. Kézfertőtlenítés.
2. Gumikesztyű.
3. Arcmaszk: A sebészi maszk nem szűri teljesen az apró cseppeket, ráadásul nem szorosan illeszkedik az arcra, így a réseken be tudjuk szívni, lélegezni a vírustartalmú cseppeket. Az európai szabvány (EN 149: 2001) a részecskeszűrőket három osztályba sorolja: FFP1 80%, FFP2 94% és FFP3 99% szűrési hatékonyságú.

- Az FFP1 csak a port szűri ki.
 - Az FFP2 jelzésű már véd a vírusok ellen.
 - Az FFP3 ötször nagyobb védelmet biztosít. Intenzív osztályos tevékenységeknél FFP3-at, a sima vizitnél FFP2-t kell használni.
4. Arcvédő pajzs.
 5. Sebészeti köpeny, amelyet úgy kell felvenni és megkötni, hogy a hát is teljesen fedve legyen, valamint gondolni kell a láb- és karvédelemre is. A fertőzés szempontjából kritikus területek a zokniból kimaradó bokatájék, valamint a kesztyű és a védőruha mandzsettája közötti alkar, ezért a védőfelszereléshez papucs helyett célszerű térdig érő fertőtleníthető csizmát felvenni, és az első kesztyűre a védőköpeny felvételét követően még egy steril kesztyűt felvenni, és ráhúzni a köpeny mandzsettájára, csak így válik teljesen zárttá a védőöltözet.
 6. Intenzív osztályon és az infektológiai osztályokon nem elég a sebészeti köpeny, teljesen zárt overall, szkafander alkalmazása szükséges, valamennyi beavatkozást (vérvétel, leszívás, respirátor kezelése, a paraméterek folyamatos átállítása) teljes szkafanderben végezzük.
 7. A lélegeztetett beteg ellátása nagy körültekintést igényel. A saját, de nem megfelelő szintű légzéssel rendelkező betegnél légzéstámogatást alkalmazunk. Enyhébb esetekben a beteget endotrachealis tubus nélkül, noninvazív asszisztált lélegeztetéssel (pl. oxigénmaszk, lélegeztető sisak) segítjük, a spontán légzést csak kiegészítjük a szükséges mennyiségű és nyomású levegővel. Ha a betegnek már nincs saját légzése, kontrollált lélegeztetést alkalmazunk, ami már invazív (testüregebe hatoló → endotrachealis intubáció) beavatkozást igényel, ha van rá mód, az intubálást is távolról, videolaringoszkóppal végezzük.

A COVID-19-ben szenvedő betegek lélegeztetése

A COVID-19-es betegek lélegeztetése nem egyszerű feladat, nem lehet ugyanazokat az elveket alkalmazni, mint más betegekben. A gépi lélegeztetés paramétereinek (pl. belégzési volumen és nyomás) titrálása lélegeztetésben gyakorlott intenzív szakorvosi kompetencia, a cél, hogy minél hamarabb szinkronba kerüljön a beteg a géppel, és jól tolerálja a lélegeztetést. A folyamatot végig az orvos irányítja az intenzív szakápolóval együttműködve. Belégzési fázisban a gép által a tüdőbe nyomott levegő feszítő, fájdalmas a beteg számára, ezért fájdalomcsillapításra és altatásra van szükség.

Bár Magyarországon még nincs annyi tapasztalata a COVID-19-es betegek lélegeztetése terén, a januártól folyamatosan megjelenő nagy elemszámú megfigyeléseken alapuló nemzetközi publikációkból tudjuk, hogy a gyakorlott szakemberek számára is nagy dilemmát okoz, mikor váltsunk a noninvazív léle-

geztetési módról invazívra. A negatív lélegeztetési tapasztalatok alapján jelenleg arra a következtetésre jutottak, hogy a betegek rapid (hirtelen) állapotrosszabbodása miatt minél hamarabb el kell kezdeni az invazív lélegeztetést. Az olaszok nem így tettek, kezdetben kevés lélegeztetőgéppel rendelkeztek, így késve tették lélegeztetőgépre a betegeket, ezért állapotuk rapidan és irreverzibilisen rosszabbodott. Egyes kutatók szerint viszont a mortalitást nem befolyásolja a lélegeztetés megkezdésének időpontja, a betegség kimenetelét illetően nincs különbség a korai és a későbbi lélegeztetés között. Ezt mi még nem tudjuk megítélni, noha hetente számolnak be lélegeztetésből sikeresen felgyógyult betegről, az elemszám kevés a korreláció kutatásához, egyelőre nem rendelkezünk evidenciákkal a lélegeztetés ideális időpontjára vonatkozóan. A hasra fordítás segít több alveolus átlélegeztetésében, pozitív hatása nem vitatott.⁴⁷

A lélegeztetőgép belégző szárában van filter, helyezzünk a kilégző szárba is egyet, ezzel megsűrjük a betegből kiáramló levegőt, és vírusmentes marad a kórterem levegője.

Már szabadalmaztatás alatt áll a Femtonics Kft. és a Semmelweis Egyetem orvosszakmai vezetése által közösen alkotott, a járványkórházakban is könnyen bevethető, hordozható lélegeztetőgép. A gép palackról és akkumulátorról is üzemeltethető, és a kiáramló levegő szűrésével védelmet nyújt a betegeket ellátó egészségügyi dolgozóknak. Az Obudai Egyetem Egyetemi Kutató és Innovációs Központja, valamint a Neumann János Informatikai Kar szakemberei olyan tömeg-lélegeztetőgépet fejlesztettek ki, amely egy időben akár 50 vagy több kritikus állapotú beteget tud ellátni még tábori körülmények között is.

Kutatási adatokkal alátámasztott tény, hogy az új koronavírus az alveolusok mellett a vörösvérsejteket is károsítja, ami tovább súlyosbítja a légzési elégtelenséget. A vörösvérsejtekből kiszabaduló vasionok rendkívül veszélyes oxidánsok, amelyek az amúgy is sérült tüdőhólyagocskákat tovább ronszolják, ezáltal csökken az oxigénfelvétel a tüdőben, továbbá a vasatomjait vesztett vörösvérsejtekből a Hb nem képes szállítani az oxigént, ezért a lélegeztetés ellenére a vér oxigéntelítettsége alacsony marad, és ezen a nagy nyomású lélegeztetés sem segít, hiszen nem a légzés kivitelezésével van a gond, hanem az oxigén felvételével és szállításával. Wenzhong és Hualan elképzelése szerint ezért lehetnek hatásosak a koronavírus ellen a maláriában alkalmazott gyógyszerek, ugyanis maláriában is a vörösvérsejtek károsodása a probléma, amit a maláriagyógyszerek máig pontosan nem ismert módon képesek csökkenteni.²³ Az intenzív osztályos lélegeztetett betegek halálozási aránya világviszonylatban 40–60%-ra tehető, Magyarországon a 2020. június 1-i adatok alapján egyelőre 20% alatti. Jelen tudásunk szerint szükséges, de nem veszélytelen a COVID-19-ben szenvedő betegeket lélegeztetőgépre tenni.

Bár a SARS-CoV-2 koronavírusal fertőzött bete-

gek CytoSorb-kezelésével kapcsolatban kevés tapasztalatunk van, magát az eljárást már évek óta sikeresen alkalmazzuk a különböző okok miatt létrejött szeptikus állapotok ellátásában (pl. bakteriális fertőzés, ARDS, akut pancreatitis, égés, politrauma stb.). A Szent-Györgyi Albert Tudományegyetem Klinikai Központ Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Intézetében az országban az elsők között vezették be a CytoSorb vértisztító kezelést, amely alkalmas a vérben található citokinek, toxikus mérgező molekulák eltávolítására. A jelenlegi nemzetközi orvosi gyakorlatban a citokineltávolító kezelést szinte kizárólag dialíziskezeléssel együtt alkalmazzák, a szegedi orvoscsoport arra vállalkozott, hogy a CytoSorb mint önálló terápiás modalitást tesztelik, és a világon elsőként kutatják az eszköz hatékonyságának növelését. Az előzetes eredményekről a brüsszeli nemzetközi kongresszuson számoltak be 2017-ben, és megjelent egy prospektív, randomizált klinikai vizsgálatuk a szakma egyik legrangosabb folyóiratában, a *Journal of Critical Care* 2019-es számában. Ennél a vértisztító kezelésnél a művesekezeléshez hasonló módszerrel kivezetik a beteg vérének egy zárt csőrendszerbe, melyben az áramlást egy görgőpumpa biztosítja, ami áthajtja a vért a körülbelül három deciliternyi térfogatú tartályon – ez a CytoSorb –, ami megtisztítja a citokinektől, majd ezt a vért visszajuttatják a szervezetbe. A vér tisztítását a patronban lévő biokompatibilis, porózus felszínű, biológiailag aktív, kis polimer gyöngyök végzik, és hatalmas (45 000 m², körülbelül négy futballpálya nagyságú) felszínen képesek megkötni meghatározott méretű molekulákat, ebbe a méretségbe tartoznak a citokinek is. A CytoSorb-kezelés 12–24 óra alatt nagy mennyiségben képes csökkenteni a vérben keringő mérgező anyagok szintjét, de számolnunk kell azzal, hogy antibiotikumok és egyes antivirális szerek is eltávolításra kerülhetnek alkalmazása során. A szegedi kutatók tapasztalatai szerint, a jelenlegi 24 órás kezelési protokollal szemben, a 12 óránkénti patroncserét javasolják.^{48, 49}

A legsúlyosabb lefolyású, gépi lélegeztetésre refrakter esetekben az extracorporalis (testen kívüli) szervtámogató technikák (extracorporeal life support – ECLS) alkalmazhatók, amelyek részletes leírása nem célja jelen dolgozatnak, a továbbiakban röviden összefoglaljuk a leggyakrabban használt módszereket.

Az ECLS gyűjtőfogalom, ide tartoznak az extracorporalis membrán oxigenátor (extracorporeal membrane oxygenation – ECMO) technikák. A különböző ECMO-eljárások célja a vitális funkciók fenntartása a szervezeten kívüli mesterséges keringés és/vagy gázcsere alkalmazásával. Az ECMO-eljárás lényege, hogy a szervezeten kívüli mesterséges keringés és/vagy gázcsere alkalmazásával. Az ECMO-eljárás lényege, hogy a szervezeten kívüli mesterséges keringés és/vagy gázcsere alkalmazásával. Az ECMO-eljárás lényege, hogy a szervezeten kívüli mesterséges keringés és/vagy gázcsere alkalmazásával. Az ECMO-eljárás lényege, hogy a szervezeten kívüli mesterséges keringés és/vagy gázcsere alkalmazásával.

vavECMO konfigurációra való áttérés szükséges. Az extracorporalis keringés „útja” attól függ, hogy a kezelés a szív/keringés és gázcsere, vagy csak a légzés támogatására szolgál. A véráramlást egy centrifugális pumpa tartja fenn, a kanülök bevezetése történhet sebészi és percutan (ultrahang- és röntgenvezérelt) technikával, méretük attól függ, hogy milyen modalitást kívánunk használni. A választott ECMO-technikának megfelelő „kivevő” és „visszaadó” kanüloket a betegbe helyezünk, ezeket csatlakoztatjuk a membrántüdőt is tartalmazó extracorporalis keringési rendszerhez, ami egyben biztosítja a legfontosabb paraméterek monitorozását is. A membrántüdő, az extracorporalis kör és a kanülök heparinbevonata csökkentheti a vérzéses és thromboticus szövődmények előfordulását, továbbá a szisztémás antikoaguláció mértékét. Az ECMO akár 5–6 napig pótolja a szívet, ARDS-ben történő használata csökkentheti a halál kockázatát.^{50–53}

Amikor a szív funkcióját is pótolnunk kell, az oxigenizált vért nem a jobb szívfélbe, hanem az artériás rendszeren keresztül közvetlenül a szisztémás keringésbe juttatjuk: ezt a rendszert venoarteriosus ECMO-nak nevezzük, jelölése történhet nagy- vagy kisbetűkkel: VA vagy va. A venoarteriosus ECMO együttes szív- (keringés-) és tüdőtamogatást jelent. A vaECMO-kanül bevezetése történhet centrálisan, ez csak műtői körülmények között a mellkas megnyitásával lehetséges, vagy perifériásan az intenzív osztályon. Ebben a konfigurációban a „kivevő” kanül bevezetési helye leggyakrabban a jobb oldali v. femoralis vagy v. jugularis interna, a „visszaadó” kanülé pedig a bal oldali a. femoralis, de más elrendezés is lehetséges. A vaECMO kikerüli a tüdőkeringést, ezáltal csökkenti a kis vérköri artériás nyomást. A thromboemboliás szövődmények veszélye miatt a vaECMO lényegesen invazívabb eljárás.

Ha a tüdő funkciója károsodik, de a szív még képes megfelelő keringést fenntartani, akkor a vénás rendszerbe beültetett támogató eszközt alkalmazzuk, ez a venovenosus ECMO (vvECMO). vvECMO-kezelés esetében az extracorporalis membránoxigenizációt követően a vért a tüdőn átvezetjük, így a szervezetet a membránoxigenátor és a még működő tüdő látja el oxigénnel (DO₂-ECMO + DO₂-beteg). A vvECMO egyedül is képes kielégíteni a szervezet oxigénigényét még akkor is, ha a tüdő károsodása extrém és gázcsereje minimális. A vvECMO esetében két nagy véna, leggyakrabban a vena femoralisok vagy a vena femoralis és a v. jugularis interna (femorójugularis venovenosus ECMO) percutan kanülálása történik. Lehetséges két-lumenű kanüllel való megoldás is (Avalon), amely a jobb oldali v. jugularis internán kerül bevezetésre, és a v. cava superiorban és v. cava inferiorban végződő lumenein keresztül történik a vérvétel, a jobb pitvar magasságában végződő lumenen pedig az oxigenizált vér visszaadása. Két kanül használata esetén fontos, hogy a „visszaadó” kanül a jobb pitvar magasságában végződjön, megfelelő távolságra a „kivevő” kanültól, annak megakadályozására, hogy recirkuláció alakuljon

ki, azaz a már oxigenizált vér kerüljön ismét kivételre. Az egykanulós megoldásnál rendszeresen echokardiográfiás ellenőrzéssel kell megbizonyosodni arról, hogy a „visszaadó” áramlás a jobb pitvar felé irányul.⁵⁰⁻⁵⁴

A megfelelő ventilációval rendelkező tüdőrészek vérátáramlása fokozható inhalációs nitrogén-oxid (iNO) alkalmazásával.

A védőfelszerelés eltávolítása és az UV fertőtlenítés

A védőfelszerelés eltávolítása után fertőtlenítsük azokat az eszközöket, amelyeket a kesztyűben megfogtunk (telefon, mobiltelefon, egér, klaviatúra, fonendoszkóp, kilincs stb.), mert azok már fertőznek, szabad kézzel nem nyúlhatunk hozzájuk. A kórteremben használt eszközöket ne hozzuk onnan ki!

Az UV-C-sugárzás baktériumölő, vírusölő hatása igazolt, hatékonyan használható felület, légtér és víz tisztítására. Az UV-C-sugárzás fotokémiai reakciót vált ki, csak megfelelő berendezésekben és olyan zárt helyiségben szabad használni, ahol üzemeltetés közben senki nem tartózkodik.⁵⁵

A COVID-19 gyógyszeres kezelésének lehetőségei

Világszerte többféle gyógyszerrel próbálnak hatékonyan segíteni a koronavírusos betegeken, de ezek közül bizonyítottan egyik sem tökéletesen hatásos, és nem ismerjük a mellékhatásaikat sem. Egy-egy gyógyszer kifejlesztése hosszas folyamat, ami több évig eltarthat és számos kutatás, kísérlet, engedélyezés előzi meg piacra kerülését. Jelenleg folynak a kutatások, tesztlések, a tapasztalatok eltérőek, és naponta változnak. Egyelőre nem áll rendelkezésünkre bizonyítottan hatékony módszer a COVID-19 kezelésére.

Ígéretes kutatási irányok

- Antivirális szerek: HIV-fertőzés gyógyszerei, főleg a lopinavir és a ritonavir kombinációja, illetve az emtricitabin és tenofovir-dizoproxil kombinációja (Truvada®). Ebola elleni gyógyszerek, például remdesivir.
- Malária elleni gyógyszerek: chloroquin és hydroxychloroquin. A legújabb kutatási eredmények olyan súlyos szövödményeket tártak fel, ami miatt Magyarországon betiltották adását.
- Immunválasz-módosítás vérplazmakezeléssel.
- BCG-oltás (Bacille Calmette-Guérin-oltás).
- SARS-CoV-2 elleni vakcinák.

Antivirális hatóanyagok. Általános és erős vírusellenes gyógyszerek a koronavírus-betegség (COVID-19) klinikai kezeléséhez: lopinavir/ritonavir, chloroquin, remdesivir, nafamostat, oseltamivir, penciclovir/aciclovir, ganciclovir, favipiravir (T-705), nitazoxanid. A vírusellenes gyógyszerek megakadályozzák a vírusok szaporodását vagy megakadályozzák a vírusok tüdősejtekbe jutását.

Influenza, rhinovirus és HIV elleni szerek. Thaiföl-

di orvosok sikereket értek el a vuhani új koronavírus-fertőzés súlyos tüdőgyulladásos eseteinek kezelésében influenza és HIV elleni gyógyszerek kombinációjával. A kezdeti eredmény, hogy a 48 órás kezelés során egy betegnél hatalmas javulás jelentkezett. 2020. február 3-án azt is bejelentették, hogy egy második beteget is eredményesen kezeltek a lopinavir-ritonavir-oseltamivir gyógyszerkeverékkel, a Rajavithi Kórház szerint egy 71 éves kínai nő esetében a kezelés hatására a beteg állapota jelentősen javult.

Német kutatók még 2003-ban a rhinovirusok ellen kifejlesztett proteázinhibitor készítményt teszteltek, ami megfelelően módosítva akár az új koronavírus ellenében is hatásos lehet. Ennek az antiproteáz szernek megkezdték a klinikai tesztelését. Az első az amerikai AbbVie gyógyszercég lopinavir és ritonavir proteázblokkolókat tartalmazó, eredetileg a HIV ellen kifejlesztett gyógyszere. Ezek a fehérjebontó enzimet blokkoló molekulák meggátolják a vírus replikációját, mégpedig úgy, hogy megakadályozzák a felépítéséhez szükséges érett fehérjék keletkezését. A gyógyszer, amelyet a kínai hatóságok teszteltek, korábban a SARS és MERS ellen is hatékonynak bizonyult.

Ebola elleni szer, remdesivir. A remdesivirt eredetileg a kongói ebolajárvány idején tesztelték először, ott nem bizonyult hatásosnak. Ez persze még nem elég bármilyen következtetés levonására, például a világ legjobbjai között számon tartott kínai Fudan Egyetem oktatója, Csiang Sibó ennek a klinikai alkalmazásában látja a legnagyobb potenciált. A Gilead Sciences (GS) amerikai gyógyszergyár GS-5734 nevű hatóanyaga, a remdesivir ígéretesnek tűnik a Covid-19-es betegek kezelésében is, a neves New England Journal of Medicine folyóiratban 2020. januárban megjelent tanulmányban mutatták be, hogy ezzel a szerrel kezelték az első amerikai beteget és a felépülés drámaian gyors volt. A remdesivir széles hatásspektrumú és nagyon hatékony antivirális ágens, oldhatatlan vízben, és így alkalmatlan arra, hogy injektálható formulát készítsenek belőle. Svájci és brit kutatók úgy módosították a cukormolekulákat, hogy a keletkezett ciklodextrinek egyszerű kölcsönhatás útján képesek a vírus elpusztítására anélkül, hogy emberre toxikussá válnának. A Gilead Sciences kidolgozta azt a technológiát, melynek eredményeként ciklodextrinnel, ez esetben Dexolve™-val kombinálva a remdesivir vízoldhatóvá válik és kifejtheti vírusellenes hatását. A CycloLab Kft., egy budapesti székhelyű kisvállalat, a ciklodextrinek területén megszerzett szakértelmével és a ciklodextrin segédanyag, a Dexolve™ (szulfobutiléter-béta-ciklodextrin, SBECD) gyártásával járul hozzá a koronavírus elleni küzdelemhez. A Dexolve™-ot számos piacon lévő gyógyszerhatóanyaggal kombinálják világszerte abból a célból, hogy javítsa oldékonyságát, illetve stabilitását.

A vírus szaporodását gátló remdesivir a betegség korai szakaszában lehet igazán hatékony, mert megakadályozza, hogy a vírus a szervezetben elszaporodva

súlyos tüneteket váltson ki, ugyanakkor igazán az enyhe tünetekkel jelentkező pácienseknek kellene adni. A remdesivir rendkívül drága, és ellenőrzött körülmények között, intravénásan kell adagolni, vagyis olyan betegek foglalnának kórházi ágyakat, akiknél enyhék a tünetek, és akiknek talán szükségük sincs rá igazán. Ezzel a gyógyszerrel kapcsolatban is egyre több szövődményt jelentenek.⁵⁶⁻⁵⁹

Ribavirin, 6-azauridin és glycyrrhizin. Mivel egy Hongkongban végrehajtott génszekvencia-vizsgálat szerint a SARS-CoV-1 vírus genetikailag 84%-os hasonlóságot mutat a SARS-CoV-2 vírussal, ebből következőleg a SARS-ellenes aktivitással rendelkező anyagokat vizsgáló kutatások is hasznosak lehetnek a COVID-19-ben hatásos ellenszer kutatása során. Egy 2003-ban végzett kutatásban SARS-ban öt anyag vírusellenes hatását vizsgálták⁶⁰: ribavirin, 6-azauridin, pyrazofurin, mycophenolic sav és glycyrrhizin. Eredményeik alapján mind közül az édesgyökér egyik hatóanyagát, a glycyrrhizint (nagy dózisban adagolva) találták a legaktívabbnak a vírus replikációjának gátlásában.⁶¹ A kutatók a glycyrrhizin további vizsgálatát javasolták a koronavírus okozta SARS kezelésében, mivel hatásosabbnak bizonyult, mint a ribavirin, amely a SARS egyik leggyakrabban alkalmazott gyógyszere. Eredményüket alátámasztani látszanak más kutatási eredmények is, például egy laboratóriumban végzett vizsgálat, amelynek eredménye szerint kémsősben a növény gyökerének kivonata blokkolta a SARS vírus növekedését a sejtek belsejében.^{60, 61}

Maláriaellenes szerek. A chloroquin nevű maláriaellenes szer kezdetben ígéretesnek tűnt a koronavírus okozta megbetegedések kezelésében. Magyarországon az Innovációs és Technológiai Minisztérium 2020. március 13-án bejelentette, hogy egy olyan terápiás készítmény létrehozását célozta meg a Richter Gedeon Nyrt. és az ImmunoGenes Kft. szakemberei segítségével, amely a fertőzöttek szervezetében semlegesíti a vírust. A kutatómunkában részt vesznek a Pécsi Tudományegyetem Természettudományi Karának Biológiai Intézete és a Szentágotthai János Kutatóközpont komoly szaktudással rendelkező kutatói, virológusai is. A nemcsak malária, hanem autoimmun betegségek kezelésére is alkalmazott chloroquin és hydroxychloroquin egyre több helyen vetették be az Egyesült Államokban, de a koronavírus elleni hatékonyságát többen vitatják.

Tény, hogy a hydroxychloroquin (Delagil[®]) hatékonyan csökkenti a vírusterhelést a koronavírus által fertőzött betegekben, és a klinikai vizsgálatok eredményei szerint a hydroxychloroquin önmagában is, de különösen azithromycin nevű antibiotikummal kombinálva hatékonyan bizonyult a COVID-19 gyógyításában, de jelenleg még kevés adat áll rendelkezésre, és nem szolgáltatnak elegendő bizonyítékot arra vonatkozóan, hogy a chloroquin és hydroxychloroquin kellően hatásos-e a COVID-19 kezelésében. Magyarországon az Alkaloida Vegyészeti Gyár Zrt. állít elő hydroxychloroquin-sulfatot, ugyanakkor fontos tudni, hogy a chlo-

roquin és hydroxychloroquin kezelte koronavírus-betegségben szenvedő pácienseken végzett klinikai vizsgálatok több súlyos, esetenként halálos kimenetelű szívritmuszavarról számoltak be, amely főleg akkor jelentkezett, ha a chloroquin vagy hydroxychloroquin nagyobb adagban vagy azithromycinnel együtt alkalmazták. A szívritmuszavaron kívül leírtak még látásromlást, máj- és vesekárosodást, epilepsziás roham képeben jelentkező idegsejtkárosodást és vércukorszint-csökkenést is, ezért az OGYÉI 2020. április 27-én figyelmeztetést adott ki a chloroquin és hydroxychloroquin súlyos mellékhatásainak kockázatáról alkalmazásukkal összefüggésben.⁶²

Immunválasz-módosítók. Az immunmodulátorok korlátozzák az immunrendszer túl heves reakcióit oly módon, hogy ne károsítsák jobban a szervezetet, mint maguk a vírusok. Az immunrendszerre ható biológiai szerek vagy azok biohasonlói, anti-TNF szerek, az immunmodulátorok (azathioprin, ciclosporin), Januskináz-blokkolók (JAK-gátlók – elsősorban JAK-1- és -3-gátlók –, számos citokin jelátvitelét gátolják: tofacitinib, baricitinib) és az IL-12/23 antagonisták (ustekinumab) vagy a szteroidkészítmények (methylprednisolon, prednisolon) szedése esetén a fertőzés kockázata fokozott. Felmerült a kérdés, melyre jelenleg nem tudjuk a választ: a gazdaszervezet inadekvát immunreakciója vagy a magas vírusterhelés okozza-e a hiperinflammációt.

A The Lancet orvosi folyóirat megjelentetett egy tanulmányt a SARS-CoV-2 nevű új koronavírussal fertőzött betegek klinikai jellemzőiről. A tanulmány megjegyzi, hogy a vérplazmában keringő gyulladáshoz vezető citokinek magas szintje által kiváltott úgynevezett „citokinvihar” megjelenése összefüggést mutat a vuhani koronavírussal fertőzött betegek állapotának súlyosságával. A tanulmány 41 súlyos betegségben szenvedő vuhani beteg adatai alapján készült, akiknél akut légúti distressz szindróma (ARDS) alakult ki.¹ Ugyanezt a korrelációt a „citokinvihar” és a betegség súlyossága között korábban mind a SARS-ban, mind a MERS-ben szenvedő betegeknel megfigyelték. A „citokinvihar” elleni hatóanyag a tocilizumab (az Actemra[®] és RoActemra[®] nevű, már létező és használt gyógyszerek hatóanyaga), egy speciális immunsejtek által előállított fehérje (monoklonális antitest), amely gátolja a citokin, az interleukin-6 működését. Az olasz Istituto Nazionale Tumori és az Ospedale Colli közvetlenül Kínával együttműködve hozta nyilvánosságra az e gyógyszer alkalmazásával kapcsolatos első eredményeket, amelyek a biológiai terápiás szer sikerességét támasztják alá a Covid-19 gyógyításában. Március első felében a svájci Roche gyógyszercég az Olasz Gyógyszerügynökséghez fordult, hogy elkezdődhesse a tocilizumabbal a klinikai tesztek. Ekkori reményeik szerint „legkésőbb két hónapon belül” bevethető lesz a koronavírus ellen.^{63,64}

Az anakinra nevű hatóanyag is hatásosnak bizonyult már a „citokinvihar” ellen. Ez a Kineret injekció hatóanyaga. Az anakinra COVID-19 elleni hatásossá-

gának klinikai tesztelése is folyamatban van Olaszországban.

A „citokinvihar” vírusos szepszist válthat ki. A Medical Device News Magazine szerint ezek az adatok indokolják az Európai Unió által már jóváhagyott CytoSorb nevű extracorporalis terápiás eszköznek, a citokinadszorbernek, ebben a környezetben történő felhasználását.⁴⁸ ARDS-ben szenvedő betegekben, például tüdőoedema, pneumonia esetén, ennek használata már elterjedt a kezelésben.

Vérplazmaantitest-kivonatok. Vuhanban kínai orvosoknak passzív immunizálással sikerült néhány súlyos beteget megmenteni, miután a fertőzésből felgyógyultakat vérplazma-adományozásra kérték, és az így nyert antitestek szérumával kezelték őket. A The Journal of Clinical Investigation című folyóiratban is publikáltak arról, hogy gyógyult betegek vérszérumában található antitestek képesek semlegesíteni a COVID-19 betegséget okozó kórokozót.⁶⁵ Ennek megvalósítása nem igényel különösebb kutatást vagy fejlesztést, és néhány héten belül elkészülhet, mivel a szokásos vérbanki gyakorlatra támaszkodik. Az Innovációs és Technológiai Minisztérium (ITM) a koronavírusos betegek tüneteit enyhítő kísérleti vérplazma-terápia kidolgozását és alkalmazását támogatja. A kutatócsoport a Semmelweis Egyetemmel és a Pécsi Tudományegyetem virológiai központjával együtt fejlesztette ki a már engedéllyel is rendelkező szérumot, amelynek beadása 2020. április 22-től megkezdődött. A projekt az eddigi 40 jelentkező mellé folyamatosan újabb gyógyultakat keres, akik szívesen megosztják védettségüket a legyengült állapotban lévő súlyos betegekkel. A helyzet hasonló ahhoz, mint amikor elsőként a 74 éves James Harrison vérében megtalált antitestek segítségével anti-D vakcinát fejlesztettek, amit már kismamák milliói kaptak meg.⁶⁶⁻⁶⁸

Védőoltás. Számos tanulmány foglalkozik a SARS-CoV-2 által okozott tüdőfibrosis kivédésével, és több helyen – például Ausztráliában, Hollandiában, USA-ban, Svédországban – vizsgálják az összefüggést a tuberkulózis elleni BCG- (1906; Bacille Calmette-Guérin) oltás és a koronavírus-járvány lefolyása között. Az eredmények azt mutatják, hogy a BCG-vel oltott egyének körében 73%-kal csökkent a légzőszervi fertőzések száma a nem oltott egyénekkel összehasonlítva, és enyhébbnek tűnik a koronavírus-járvány lefolyása azokban az országokban, ahol a BCG-oltást már évtizedekkel ezelőtt kötelezővé tették. Ezt támasztja alá az is, hogy a világ öt legnagyobb halálozása országa közül egyben sem kötelező a BCG-oltás, míg a legsikeresebben védekezőknél mindenhol. A korreláció létezik, de az ok-okozati összefüggést egyelőre nem sikerült bizonyítani, mivel a BCG-oltás mellett számos egyéb hatás is lassíthatja a vírus terjedését. Egyesek szerint viszont elképzelhetetlen, hogy egy baktérium elleni oltás védelmet nyújthat egy olyan vírus ellen, ami száz évvel az oltóanyag kifejlesztése után jelent meg.

Az immunológusok szerint a BCG-oltás azért

működhet, mert a beadott legyengített kórokozók aktíválják a B- és T-lymphocytákat, és ezek egymás hatását növelve, fokozzák az immunitást.

Magyarországon is folyik egy olyan vizsgálat, melyben a koronavírussal foglalkozó egészségügyi dolgozókat újraoltják BCG-vakcinával, és megnézik, megvédi-e őket a súlyos lefolyású koronavírus-betegség ellen. Mivel a járvány már lecsengőben van, nem tudni, lesz-e eredménye a kutatásnak.⁶⁹⁻⁷¹

A német székhelyű CureVac gyógyszergyártó vezérigazgatója azt nyilatkozta, hogy a cég szerinte képes lesz a koronavírus elleni védőoltás első fázisú klinikai vizsgálatait 2020. nyár elején megkezdeni. Az amerikai Egészségügyi Központ már elkezdett tesztelni egy vakcinát, melyhez 45 egészséges, 18–55 év közötti felnőtt önkéntes jelentkezett, a tesztek körülbelül hat hétig tartanak.

Egy 2020. február 27-én, Izraelben tartott sajtótájékoztatón bejelentették, hogy a MIGAL kutatóintézet munkatársai tudományos áttörést értek el a koronavírus elleni védőoltás kifejlesztésében. A kutatók úgy vélik, hogy a madarakon már sikeresen tesztelt vakcina pár hónap alatt az embereket támadó vírus ellen is hatékony lehet.

A rangos The Lancet folyóiratban megjelent kutatás a koronavírussal kapcsolatos tapasztalatokon alapul, és szintén sikeres plazmaterápiáról számol be. Egy védőoltás már a klinikai vizsgálatok szakaszába lépett, amely a vírus hírvívő RNS-ével (mRNS) kapcsolná be a szervezet védelmi reakcióját.⁷¹

Hatékonyan ígérkező vakcina kifejlesztését jelentették be a Pittsburghi Egyetem Orvostudományi Karának kutatói. A Pittsburghi Egyetem fejlesztése a többi fejlesztés alatt álló vakcinától eltérően a kórokozó fehérjéjén alapul, amit mesterségesen, laboratóriumban állítanak elő a szakemberek. A készítmény a PittCoVacc nevet kapta (a Pittsburghi Coronavirus Vaccina rövidítése). Nemcsak a szervezetet védekezésre ösztönző molekula más, bejuttatásának módja sem a megszokott. A kutatók egy olyan, mindössze hüvelykujj méretű tapaszot készítettek, amin 400, mikroméretű tű sorakozik. E mikrotűk juttatják be a koronavírus tüskéjét alkotó fehérjét a bőrbe, ahol az immunreakció a legerősebb. A mikrotűk nem fémből készülnek, hanem fehérjéből és cukorból épülnek fel, így egyszerűen feloldódnak a bőrben. Alkalmazásuk fájdalommentes. A tapasz, amin a fehérjéből és cukorból felépülő tűk sorakoznak, tömeggyártása egyszerű, és még hűteni sem kell.⁷²

Az immunválaszt katalizáló vírusfehérjét „sejtgyárban” állítják elő, ami a SARS-CoV-2 fehérjetüskéjét expresszáló sejt kultúrák egymásra rakott rétegeit jelenti. A kutatók szerint a rendszer nagy előnye, hogy skálázható, vagyis a rétegek számának növelésével fel lehet pörgetni a fehérjetermelést. A fehérjék tisztítása, valamint a mikrotűk formába öntése szintén megvalósítható ipari szinten.

Az új védőoltás másik nagy előnye, hogy szobahőmérsékleten eláll, így szállításkor, tároláskor nem kell

a hűtéséről gondoskodni. Ugyancsak fontos szempont, hogy a mikrotűk akkor sem veszítenek hatékonyságukból, ha gamma-sugarakkal sterilizálják őket. A PittCoVacc-ot először egerekben tesztelték, és az eredmények nagyon biztatóak: az oltás beadását követően két héten belül megjelentek a rágcsalókban a SARS-CoV-2 elleni antitestek. A MERS-CoV-val kapcsolatos korábbi kutatásokból kiindulva a szakértők úgy számolnak, az új vakcinával nagyjából egy évre szóló védettség érhető el. A kutatók most az amerikai Élelmiszer- és Gyógyszerfelügyeleti Hatóság (Food and Drug Administration – FDA) engedélyére várnak, hogy a humán klinikai próbákat megkezdjék.

Maga az engedélyeztetési eljárás néhány hónapot vesz igénybe, az emberi kísérletek időtartama pedig legalább egy év, ha nem több. A mostani rendkívüli helyzetben nem lehet megmondani, hogy meddig tart a klinikai fejlesztés fázisa.⁷²

Egyéb kutatások. A SigmaDrugs hazai gyógyszerfejlesztő startup vezetője elmondta, hogy egy már régóta piacon lévő, más betegségekre adható gyógyszer segíthet a koronavírusos megbetegedés tüdőt érintő szövödményeinek kezelésében. Szabadalmuk lényege, hogy az úgynevezett SIGMA-1 receptor aktiválása védőhatású lehet bizonyos hegesedéssel járó folyamatokban, a vese mellett a tüdőben is. Antidepresszánsokkal serkentették a SIGMA-1 receptort, ami egy fehérje, majd azokat megnövelt mennyiségben alkalmazták, így csökkentette az oxigénhiányos állapotot az adott szövetekben, azaz meggátolta a szövetek elhalását. Az egyik ilyen jól használható hatóanyag a fluvoxamin. A vele kezelt szövetben nem alakult ki fibrosis, azaz kötőszöveti átépülés (hegesedés).⁷³

Egy kínai kutatás előzetes eredményei szerint az „A” vércsoportba tartozókat nagyobb eséllyel fertőzheti meg az új típusú koronavírus, míg a „0” vércsoportúak rezisztensebbek lehetnek vele szemben. A kutatók több mint 2000 pácienset (n = 2173) vizsgáltak és osztályoztak vércsoport szerint, de korai lenne ezt a tanulmányt a klinikai gyakorlatban felhasználni, tovább kell vizsgálni az ABO-vércsoport és a COVID-19-érzékenység közötti kapcsolatot.⁷⁴

Hupei (kínai: Hubei) tartományban a 2020. február 19. és július 31. közötti intervallumban egy randomizált kutatás keretében a hagyományos kezelési módszerek mellett a test-elméleti gyógyítását szolgáló Liu-zijie módszert alkalmazzák a fertőző osztályon fekvő betegek körében. A vizsgálati mintában (n = 186) 93 résztvevő az intervenció csoportba és 93 résztvevő a hagyományos kezelési csoportba tartozik. A kutatás célja a két kezelési módszer koronavírus leküzdésére gyakorolt hatásának vizsgálata enyhe tüdőgyulladásban szenvedő, SARS-CoV-2-fertőzött betegek körében, akiknél még nem alakult ki többszervi károsodás. A hat gyógyító hang az egyik legnépszerűbb Qigong gyakorlat, amely fokozza az energiaáramlást, és a hangok által létrehozott vibráció megszabadítja az elmét a stressztől és erősíti a test főbb szerveinek működését.⁷⁵

Az itt bemutatott kutatási eredmények és vélemények még bizonytalanok, és naponta változnak, nem tekinthetők evidenciának. Jelen tanulmány a pillanatnyi helyzetet tükrözi a 2020. január 1. és 2020. június 1. közötti intervallumot felölelő szakirodalom alapján. A kutatások több irányban folynak, egyelőre nem rendelkezünk bizonyítottan hatásos módszerrel a SARS-CoV-2 vírus által okozott COVID-19 betegség kezelésére vonatkozóan.

Lektorálta: Dr. Francis Samer főorvos

Irodalom

1. **Wang C, Horby PW2, Hayden FG és mtsai:** A novel coronavirus outbreak of global health concern. *Lancet* 2020; 395: 470-473. doi: 10.1016/s0140-6736(20)30185-9
2. **Feng Z, Li Q, Zhang Y és mtsai:** The Epidemiological Characteristics of an Outbreak of 2019 Novel Coronavirus Diseases (COVID-19) – China, 2020 The Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team 2020; **2**: 113-122. doi: 10.46234/ccdcw2020.032
3. **Heymann DL, Shindo N:** COVID-19: what is next for public health? *Lancet* 2020; **395**: 542-545. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30374-3.
4. **Wu Y-C, Chen C-S, Chan Y-J:** The outbreak of COVID-19: An overview. *J Chin Med Assoc.* 2020; **83**: 217-220. doi:10.1097/JCMA.000000000000270. ISSN 1726-4901.
5. **Andersen KG, Andrew Rambaut A, Lipkin W és mtsai:** The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nat Med* 2020; **26**: 450-452. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0820-9>
6. **Guo Y-R, Cao Q-D, Hong Z-S és mtsai:** The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak – an update on the status. *Mil Med Res.* Mar 13 2020; **7**: 11. doi: 10.1186/s40779-020-00240-0
7. **Wang T, Du Z, Zhu F és mtsai:** Comorbidities and multi-organ injuries in the treatment of COVID-19. *Lancet* 2020; **395**: e52. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30558-4
8. **Li Q, Guan X, Wu P és mtsai:** Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N Engl J Med* 2020; **382**: 1199-1207. doi: 10.1056/NEJMoa2001316
9. **Nanthavong N:** GlobalData Epidemiologist Report: Global Covid-19 cases exceed 5.6 million – infections rising in Brazil, Russia, India and South Africa. 2020. május 28. <https://www.clinicaltrialsarena.com/special-focus/covid-19/globaldata-epidemiologist-report-global-covid-19-cases-exceed-5-6-million-infections-rising-in-brazil-russia-india-and-south-africa/>
10. Confirmed Cases by Country/Region/Sovereignty 31 May 2020 Johns Hopkins University <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>
11. **Bourouiba L:** Turbulent Gas Clouds and Respiratory Pathogen Emissions Potential Implications for Reducing Transmission of COVID-19. *JAMA* 2020; **323**: 1837-1838. doi:10.1001/jama.2020.4756
12. **Leung NHL, Chu DKW, Shiu EYC és mtsai:** Respiratory virus shedding in exhaled breath and efficacy of face masks nature research. *Nat Med* May 27 2020; **26**: 676-680. doi: 10.1038/s41591-020-0843-2
13. **Zheng Y-Y, Ma Y-T, Zhang J-Y és mtsai:** COVID-19 and the cardiovascular system *Nature Reviews Cardiology* 2020; **17**: 259-260. doi: 10.1038/s41569-020-0360-5

14. **Fang L, Karakiulakis G, Roth M:** Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir Med* 2020; **4:** e21. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30116-8
15. COVID-19 Incubation Period <https://www.worldometers.info/coronavirus/coronavirus-incubation-period/>
16. **Meixner Z:** Koronavírus: ez a matematika a „maradj otthon” mögött 2020. március 26. https://www.hazipatika.com/napi_egeszseg/egeszsegugy/cikkek/koronavirus_ez_a_matematika_a_maradj_otthon_mogott/20200325152229
17. **Elflein J:** Coronavirus (COVID-19) disease pandemic-Statistics & Facts. *Health & Pharmaceuticals* May 28, 2020. <https://www.statista.com/topics/5994/the-coronavirus-disease-covid-19-outbreak/>
18. **James CH:** Self-Portrait After Spanish Flu. *Arch Gen Psychiatry.* 2006; **63:** 354-355. doi:10.1001/archpsyc.63.4.354
19. **Xiao W, Rachel CN, Benjamin M és mtsai:** Exposure to air pollution and COVID-19 mortality in the United States: A nationwide cross-sectional study. *MedRxiv preprint* doi: 10.1101/2020.04.05.20054502
20. **Wu A, Peng Y, Huang B és mtsai:** Genome Composition and Divergence of the Novel Coronavirus (2019-nCoV) Originating in China. *Cell Host Microbe.* 2020; **27:** 325-328. doi: 10.1016/j.chom.2020.02.001
21. **Huang C, Wang Y, Li X és mtsai:** Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; **395:** 497–506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5
22. **Nanshan C, Min Z, Xuan D és mtsai:** Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020; **395:** 507-513. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7
23. **Liu W, Li H:** COVID-19: Attacks the 1-Beta Chain of Hemoglobin and Captures the Porphyrin to Inhibit Human Heme Metabolism. *ChemRxiv.* March 2020. doi: 10.26434/chemrxiv.11938173.v5
24. **Csóka M:** Az immunrendszer működése. Előadásvázlat, 2020.
25. **Csóka M:** A szervezet túlzott allergiás válaszreakciója. Előadásvázlat, 2020.
26. **Mehra MR, Desai SS, Kuy S és mtsai:** Cardiovascular Disease, Drug Therapy, and Mortality in Covid-19. *N Engl J Med* 2020; **382:** e102. doi: 10.1056/NEJMoa2007621
27. **Wang D, Bo Hu B, Hu C és mtsai:** Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020; **323:** 1061-1069. doi: 10.1001/jama.2020.1585
28. **Albini A, Di Guardo G, Noonan DM és mtsai:** The SARS-CoV-2 Receptor, ACE-2, Is Expressed on Many Different Cell Types: Implications for ACE-inhibitor- And Angiotensin II Receptor Blocker-Based Cardiovascular Therapies. *Intern Emerg Med* 2020 May **19;** 1-8. doi: 10.1007/s11739-020-02364-6
29. **Reynolds HR, Adhikari S, Pulgarin C és mtsai:** Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors and Risk of Covid-19. 2020 May 1, doi: 10.1056/NEJMoa2008975
30. **Yang X, Yu Y, Xu J és mtsai:** Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med* 2020; **4:** e26 doi: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5.
31. **Wu X, Cai Y, Huang X és mtsai:** Co-infection with SARS-CoV-2 and Influenza A Virus in Patient with Pneumonia, China. *Emerg Infect Dis* 2020; **26:** 1324-1326. doi: 10.3201/eid2606.200299
32. **Jiang S, Xia S, Ying T és mtsai:** A Novel Coronavirus (2019-nCoV) causing pneumonia-associated respiratory syndrome. *Cell Mol Immunol* 2020; **17:** 554. doi: 10.1038/s41423-020-0372-4.
33. **Xiao F, Tang M, Zheng X és mtsai:** Evidence for Gastrointestinal Infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterology* 2020; **158:** 1831-1833.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2020.02.055.
34. **Preidt R:** Mild COVID-19 Often Appears With Only Gastro Symptoms: Study. April 1, 2020 *HealthDay News.* <https://www.usnews.com/news/health-news/articles/2020-04-01/mild-covid-19-often-appears-with-only-gastro-symptoms-study>
35. **Joshi A, Rao G:** Coronavirus: Expert says new symptoms could be loss of taste or smell. *Sky News* Monday 23 March 2020. 09:37 UK <https://news.sky.com/story/coronavirus-experts-say-new-symptoms-could-be-loss-taste-or-smell-11961439>
36. **Bodnár Z:** A szaglás elvesztése lehet a koronavírus-fertőzés egyik első tünete. <https://medlineplus.gov>. <https://qubit.hu/2020/03/23/a-szaglas-elvesztese-lehet-a-koronavirus-fertozes-egyik-elso-tunete>
37. **Diaz-Guimaraens B, Dominguez-Santas M, Suarez-Valle A és mtsai:** Petechial Skin Rash Associated With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection. *JAMA Dermatol* April 30, 2020. doi: 10.1001/jamadermatol.2020.1741
38. **Bosworth T:** Heterogeneity Seen in COVID-19 Skin Manifestation *Medscape* May 05, 2020. <https://www.medscape.com/viewarticle/929996>
39. **Shen K-L, Yang Y-H, Jiang R-M és mtsai:** Updated diagnosis, treatment and prevention of COVID-19 in children: experts' consensus statement (condensed version of the second edition) *World Journal of Pediatrics* 24 March 2020. doi: 10.1007/s12519-020-00362-4
40. **Corman VM, Landt O, Kaiser M és mtsai:** Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. *Euro Surveill* 2020; **25:** 2000045. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.3.2000045
41. **Konrad R, Eberle U, Dangel A és mtsai:** Rapid establishment of laboratory diagnostics for the novel coronavirus SARS-CoV-2 in Bavaria, Germany, February 2020. *Euro Surveill* 2020; **25:** 2000173. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.9.2000173
42. **Lan L, Xu D, Ye G és mtsai:** Positive RT-PCR Test Results in Patients Recovered From COVID-19. *JAMA* 2020; **323:** 1502-1503. doi:10.1001/jama.2020.2783
43. **Windsor M:** Here's a playbook for stopping deadly cytokine storm syndrome – *The Reporter.* November 01, 2019. <https://www.uab.edu/reporter/know-more/publications/item/8909-here-s-a-playbook-for-stopping-deadly-cytokine-storm-syndrome>
44. **Hansen J:** COVID-19: Do not forget the host in treating this disease. *UAB* March 16, 2020. <http://uab.edu/coronavirus>
45. **Jin Y, Cai L, Cheng Z és mtsai:** A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version). *Mil Med Res* 2020; **7:** 4. doi: 10.1186/s40779-020-0233-6
46. **Székely A, Hollós S, Csóka M:** Intenzív terápiás osztályok klinikai alapismeretei. e-tankönyv. 372 p. Semmelweis Egyetem Egészségtudományi Kar, Budapest, 2013. ISBN: 978-963-7152-87-0

47. **Mitchell DA, Seckel MA:** Acute Respiratory Distress Syndrome and Prone Positioning. *AACN Adv Crit Care* 2018; **29:** 415–425. doi: 10.4037/aacnacc2018161
48. **Fatime H, Ildikó L, Nándor Ö, és mtsai:** Extracorporeal cytokine adsorption in septic shock: A proof of concept randomized, controlled pilot study. *J Crit Care* 2019; **49:** 172-8 doi: 10.1016/j.jcrc.2018.11.003
49. CytoSorb, the Wuhan Coronavirus, and Cytokine Storm. *Medical Device News Magazine*, 11 February, 2020. <https://infomeddnews.com>
50. **Brodie D, Slutsky AS, Combes A:** Extracorporeal life support for adults with respiratory failure and related indications: a review. *JAMA*. 2019; **322:** 557-568. doi: 10.1001/jama.2019.9302
51. **MacLaren G, Fisher D, Brodie D:** Preparing for the Most Critically Ill Patients With COVID-19. The Potential Role of Extracorporeal Membrane Oxygenation. *JAMA* 2020; **323:** 1245-1246. doi: 10.1001/jama.2020.2342
52. **Brandon MH:** COVID–19, ECMO, and lymphopenia: a word of caution. *The Lancet Respir Med*. 2020; **4:** e24. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30119-3
53. **Zöllei É, Rudas L:** Az extrakorporális membrán oxigenizáció és a sürgősségi orvoslás. Szegedi Tudományegyetem, Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Intézet. 2016. http://msofte.hu/wp-content/uploads/2016/06/zollei_rudas_extrakorporalis_membran.pdf
54. **Hartyánszky I, Koppányi Á, Szabolcs Z, és mtsai:** A Semmelweis Egyetem extrakorporális membránoxigenizációs programja – az 5 éves Városmajori eredmények függvényében. *Orv Hetil* 2018; **159:** 1876–1881.
55. **Karan:** Ultra Violet Light as a means of preventing the spread of the Corona Virus Sponsored by uvFreshr a series of UV-C lights for disinfection of air and surfaces. *Altan Robotech*, 30 Jan, 2020. <https://altanrobotech.com/ultra-violet-light-as-a-means-of-preventing-the-spread-of-the-corona-virus-sponsored-by-uvfreshr-a-series-of-uv-c-lights-for-disinfection-of-air-and-surfaces/>
56. **Taylor NP:** Gilead mulls repositioning failed Ebola drug in China virus. *fiercebiotech.com*. FierceBiotech, 2020. jan. 24. <https://www.fiercebiotech.com/biotech/gilead-mulls-repositioning-failed-ebola-drug-china-virus>
57. **Sisay M:** Available evidence and ongoing clinical trials of remdesivir: can it be a promising option for COVID-19? *Front Pharmacol* 2020; **11:** 791. doi: 10.3389/fphar.2020.00791
58. **Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE és mtsai:** Remdesivir for the Treatment of Covid-19 – Preliminary Report *New England Journal of Medicine* 2020 May 22; 1-12 doi: 10.1056/NEJMoa2007764
59. **Sargsyan K, Lin Chien-C, Ting Chen T és mtsai:** Multi-Targeting of Functional Cysteines in Multiple Conserved SARS-CoV-2 Domains by Clinically Safe Zn-ejectors. *ChemRxiv Preprints* 07.05.2020; 2-11. doi: 10.26434/chemrxiv.12179037.v2
60. **Jean MC, Natale S, Alain J és mtsai:** Interferon, ribavirin, 6-azauridine and glycyrrhizin: antiviral compounds active against pathogenic flaviviruses. *Antiviral Research*, 2003; **58:** 73-79. doi: 10.1016/S0166-3542(02)00185-7
61. **Chen H, Du Q:** Potential natural compounds for preventing 2019-nCoV infection. 30 January 2020 *medicine & pharmacology* 202001.0358.v1
62. **Christian AD, Jean-Marc R, Philippe C:** New insights on the antiviral effects of chloroquine against coronavirus: what to expect for COVID-19? *Int J Antimicrob* 2020; **55:** 105938 doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105938
63. **Ramanan V A, Dick D A, Guly C és mtsai:** Tocilizumab in patients with anti-TNF refractory juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis (APTITUDE): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Rheumatol*. 2020; **2:** e135-e141. doi: 10.1016/S2665-9913(20)30008-4
64. **Feldmann M, Maini RN, Woody JN és mtsai:** Trials of anti-tumour necrosis factor therapy for COVID-19 are urgently needed. *Lancet* 2020; **395:** 1407-1409. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30858-8
65. **Casadevall A, Liise-anne P:** The convalescent sera option for containing COVID-19. *J Clin Invest* 2020. doi: 10.1172/JCI138003
66. **Mihai G N, Evangelos J G-B, Jorge D-A:** Trained immunity: a tool for reducing susceptibility and severity of SARS-CoV-2 infection. *J Cell* doi: 10.1016/j.cell.2020.04.042
67. **Chen L, Xiong J, Bao L és mtsai:** Convalescent plasma as a potential therapy for COVID-19. *Lancet Infect Dis*, 2020; **20:** 398-400. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30141-9
68. The resurgence of convalescent plasma therapy. *Lancet Haematology* 2020; **7:** e353 doi: 10.1016/S2352-3026(20)30117-4
69. **Ferenci T:** Védőoltásokról a tények alapján. <http://vedooltas.blog.hu/2016.október.27>. <http://www.medstat.hu/vakcina/FerenciTamasVedooltasokrolATenyekAlapjan.pdf>
70. **Aaron M, Mac JR, Kimberly F és mtsai:** Correlation between universal BCG vaccination policy and reduced morbidity and mortality for COVID-19: an epidemiological study. *medRxiv preprint* doi: 10.1101/2020.03.24.20042937
71. **Curtis N, Sparrow A, Ghebreyesus TA, és mtsai:** Considering BCG vaccination to reduce the impact of COVID-19. *Lancet* 2020; **395:** 1545-1546. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31025-4
72. **Kima E, Erdos G, Huang S és mtsai:** Microneedle array delivered recombinant coronavirus vaccines: Immunogenicity and rapid translational development. *EBioMedicine* 2020; **55:** 102743 doi: 10.1016/j.ebiom.2020.102743
73. **Penke B, Fulop L, Szucs M és mtsai:** The Role of Sigma-1 Receptor, an Intracellular Chaperone in Neurodegenerative Diseases. *Current Neuropharmacology*, 2018; **16:** 97-116. doi: 10.2174/1570159x15666170529104323
74. **Zhao J, Yang Y, Huang H és mtsai:** Relationship between the ABO Blood Group and the COVID-19 Susceptibility. *MedRxiv* doi: 10.1101/2020.03.11.20031096
75. **Zhang S, Lv Z, Zhu Q és mtsai:** Efficacy of Liu-zi-jue in Patients with 2019 Novel Coronavirus Pneumonia (COVID-19): structured summary of a study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2020; **416:** doi: 10.1186/s13063-020-04383-2

Levelezési cím: Csóka Mária
2800 Tatabánya, Réti u. 59. 2/2.
e-mail: csoka.maria.se@gmail.com

CO-XETER®

ROZUVASZTATIN + EZETIMIB

PÁRATLAN
ÖSSZHATÁS



RICHTER GEDEON



1103 Budapest, Gyömrői út 19-21., Kardiológiai Marketing Osztály: +36 1 431 5726, www.richter.hu

Gyógyszerbiztonsági osztály: +36 1 505 7032, drugsafety@richter.hu

Bővebb információért olvassa el a gyógyszer alkalmazási előírását! Document ID: KEDP/DAC87Z, Lezárás dátuma: 2020.05.18.



Co-Xeter® 10 mg/10 mg tabletta
https://www.ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis&action=show_details&item=158320
A szöveg ellenőrzésének dátuma: 2019.11.28.
Teljes ár/TB támogatás/Térítési díj: 4236 Ft/3812 Ft/424 Ft

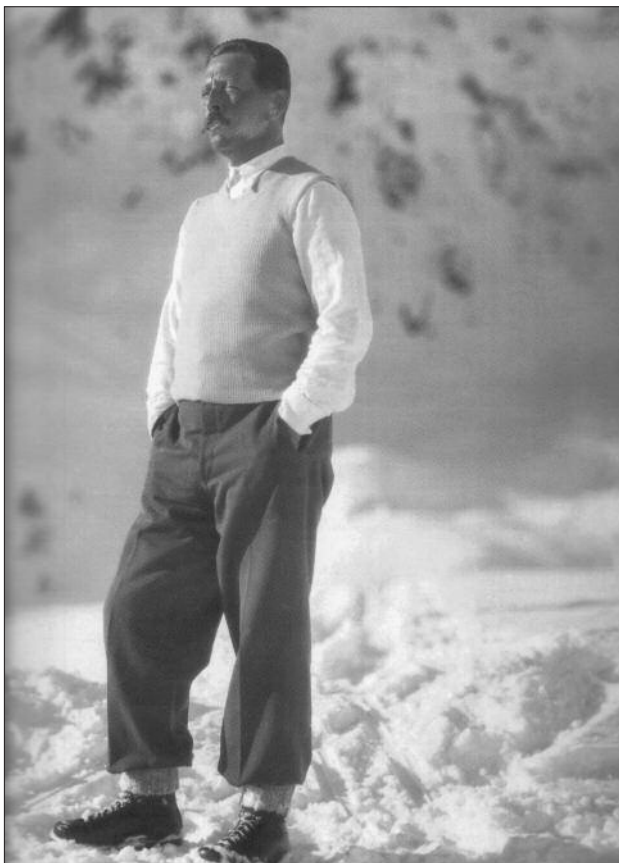


Co-Xeter® 20 mg/10 mg tabletta
https://www.ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis&action=show_details&item=158322
A szöveg ellenőrzésének dátuma: 2019.11.28.
Teljes ár/TB támogatás/Térítési díj: 4489 Ft/4040 Ft/449 Ft

szívhang
KARDIOLÓGIAI TERMEK ÉS RICHTERŐL

A VESZÉLY ELŐÉRZETE – FARKAS ISTVÁN FESTŐMŰVÉSZETE

Mészáros Ákos



Farkas István

Farkas István (született Wolfner István, Budapest, 1887. október 20. – meghalt Auschwitz, 1944. június eleje) a XX. századi magyar és európai festészet jelentős alakja.

A festő Budapesten született: anyai felmenői nagyparosok voltak, apja, Wolfner József műgyűjtő, könyvkereskedő, valamint a Singer és Wolfner Irodalmi Intézet Rt. egyik alapítója, amely hosszú ideig az egyik legnagyobb magyar kiadóvállalat volt, többek között a kor egyik leghíresebb lapja, az Új Idők – ahol Mikszáth Kálmán és Bródy Sándor volt főmunkatárs – is náluk jelent meg.

Farkas István, az első világháború utáni magyar modernizmus egyik legeredetibb alkotója, kivételes életművet hagyott hátra, amely semmiféle stílus kategóriá-

ba sem illeszthető be. A magyar és a francia műkritika egyaránt koruk jelentős művészeinek tekintette, akinek látásmódja, képi világa, technikai igényessége, felkészültsége, kísérletező kedve kimagasló volt a kortársai között.

André Salmon költő és műkritikus – Cézanne, Seurat, Picasso, Modigliani, Chagall méltatója – 1936-ban Farkas Istvánról így írt: „A világháború után, a vadak forradalma után, a kubista korszak után, az orfizmus néhány mozgalmas napja után bontakozott ki Párizsban Farkas István zsenije: íme, egy tudós, művész, tökéletes mester, aki mentes a szürrealista szertelenségektől, megvan benne az a találékonyosság, amely tizenöt évvel korábban annak a Pablo Picassonak a műtermében összegyűlt költőket jellemezte, akivel Farkas Istvánnak csak az ördögi adottsága volt közös, hogy ő is a valóság legegységesebb jeleivel fogalmazta meg az álmait.” (André Salmon, Étienne Farkas, Paris, Quatre-Chemins, 1935.)

Farkas István egyetlen szűkebben vett festészeti irányzatnak sem volt követője. Képeinek hangulata, sugárzása egyaránt közelít az expresszionizmushoz és a szürrealizmushoz, és minden nagy műve – túl az irányzatokon – saját stílusát, világlátását tükrözi, minden nagy műve egyedül az övé.

Olajfestmények után főleg temperatechnikával dolgozott. Képeinek hangulata általában meghatározhatatlan, szavakkal nehezen megfogalmazható félelmet, fenyegetést sugároz. Képeinek perspektívája majd mindig kicsit eltér a realista tájbrázolásban megszokottól: olykor mintha nagy látószögű kamera ábrázolná az enyhén torzult, tágas, mégis valamiképp zárt, menekülésre alkalmatlan világot. Az ebben a térben megjelenő figurák mintha valami borzalmas titok birtokában lennének, melyet sohasem mondanak el.

(Forrás: Wikipedia, <http://mng.hu/kiallitasok/kihult-vilag-farkas-istvan-1887-1944>; <http://index.hu/kultur/2020/01/02/farkas-istvan-festo-kihult-vilag>.)

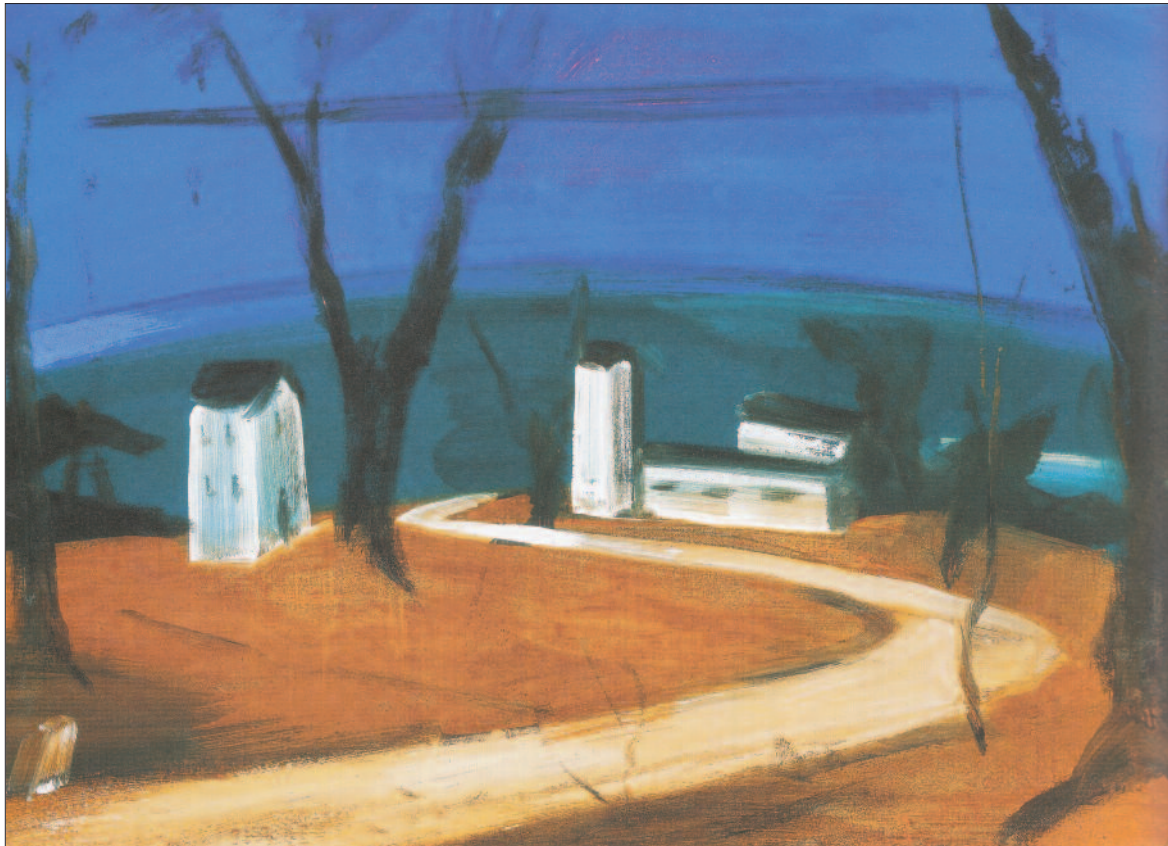
Idősödő emberpár közeledik, majd mintha rögtön távozna is a képből a lélektelen tengerparti tájba, ahol minden szín élettelen. A víz kékje végtelenül sötét, a nő ruhája fakó. A másik uralkodó szín a sárga, de az is hűvös, rideg. A kalapos férfi mintha dühösen odaszólna valamit a partnernőjének Farkas István hátborzongatóan komor festményén. Első ránézésre igazán nincs a képen semmi különös, a kompozíciója sem igazán jó, és mégis, talán éppen ettől, van benne valami nyugtalanító. A mű 1934-ben készült, a címe: Végzet.



Végzet, 1934

A Magyar Nemzeti Galéria termeiben a kiállítás címe: Kihűlt világ; a kurátorok ennél kifejezőbbet nem is találhattak volna. Pilinszky János borzongató verse ihlette meg őket. A galéria termeit végigjárva, Farkas képei előtt állva, úgy érezzük, mintha mindegyiken tél lenne. Havat nemigen látunk, mégis úgy tetszik, itt mindig hideg van. A tájak komorak, az emberek sokszor nehezen kivehető arckifejezéssel ülnek vagy állnak, de semmiképpen sem cselekszenek. Az 1938-ban készült, Balatoni emlék című képen is ősziesen rideg, kora téli tájban áll szemben velünk egy fekete ruhás asszony. Tőle balra, a villanyoszlop mellett egy sírkőre emlékeztető műtárgy teszi még inkább vészjóslóvá a festményt. A nő arca közelről is kivehetetlen, a kép a realizmus és az absztrakció határát súrolja.

Farkas nem pusztán a látható világot festi, hanem az érzéseit vetíti ki vásznain, és azokat közli a nézővel. Képei szürreális hangulatot árasztanak, szuggesztívek, semmiképpen sem lehet csak úgy elmenni mellettük. Mintha Edvard Munch vagy James Ensor látomásos képeit látnánk. Talán senkit sem kell emlékeztetnünk Munch Sikoly című, sokat reprodukált művére, amely Farkas István képeihez hasonlóan ijesztően rideg, rémséges érzéseket kelt. Farkas alakjainak beállítása és festményeinek hangulata rokonságot mutat Mednyánszky vizuális megfogalmazásaival is. Nem véletlenül, hiszen kapcsolatban állt a felvidéki származású



Elhagyott város, 1931

festőművésszel, a nagyőri kastély egykori tulajdonosával. Ki is volt Farkas István? Honnan indult, mik lehettek a motivációi, miként alakult a művészi pályája, az élete, és hogyan fejeződött be 1944-ben?

A Singer és Wolfner könyvkiadó cég egykor Herczeg Ferenc lapja, az Új Idők kiadója volt. Farkas, aki nevét 1915-ben magyarosította, 1887. október 20-án, Wolfner István néven született egy asszimilálódott zsidó családban, Budapesten. Apja Wolfner József (1856–1932), műgyűjtő, könyvkereskedő, a Singer és Wolfner cég egyik alapítója. Apa és fia viszonya ellentmondásos volt. Farkas így írt erről: „A leigázottságra, a legyőzöttségre, az önérzet megsemmisítésére, a halálra nevelt, s nem a győzelemre, a sikerre, az életre.”

Különös mondatok ezek, mélyreható következmé-

nyekkel. Talán már ezzel is közelebb juthatunk valamivel a festő műveinek megértéséhez. Otthoni helyzetét csak tovább nehezítette, hogy édesanyja, Goldberger Anna, 1892-ben elmebetegintézetben meghalt.

Wolfner József 1894-ben indította az Új Idők című lapot, amelynek főszerkesztője Herczeg Ferenc, képzőművészeti szerkesztője pedig Lyka Károly volt. Utóbbi ismertette össze Farkast Réth Alfréddal és Egry Józseffel. Középiskolai tanulmányait a Trefort utcai gimnáziumban kezdte el. Nyelveket tanult, emellett hegedült, lovagolt és teniszezett, ahogyan azt a tehetősek gyermekei tették akkoriban.

1898-ban került képbe Mednyánszky László, akivel Wolfner József szerződést kötött. Vállalta a festő zavaros anyagi ügyeinek intézését, képeinek értékesítését.



A kertben, 1931

Farkas csodálta Gulácsy Lajost, és valamelyest a hatása alá is került: tisztelete jeleként egy-két motívumot kölcsönvett tőle. A Kertben (1931) című képen Farkas Gulácsy Gondolatok (1912) című festményéből emel át egy központi elemet, az emelvényen álló mellszobor motívumát. Epikus kép, nyugodt, kiegyensúlyozott kompozíció, nincs feszültséget keltő megemelt horizont, könnyed, elegáns a festésmód. „Egy korai Egry panteista szemlélete keveredik a saját emberidegen tájszemléletével és bántóan idegen színhasználatával.”



Vihar után, 1934

Összegző, összefoglaló mű, Farkas István egyik legjelentősebb műve. Csupa talány a kép. Nem tudjuk ki ez a két nő, van-e közülük egymáshoz, miért haladnak el ilyen idegenül egymás mellett? A szembejövő öregasszonyról mintha Ady Endre írta volna: „Én a Halál rokona vagyok, Szeretem a tűnő szerelmet, Szeretem megcsókolni azt, Aki elmegy.” A körülöttük lévő táj, város kihalt, az isten nélkülség baljós állapota. A színek, az irritáló lila és irritáló zöld tovább fokozzák a drámát.

1900-ban maga Farkas is festeni kezdett. Első mestere Mednyánszky lett, aki nagy hatással volt rá. Munkamódszert, igényességet tanult tőle.

Wolfner József 1902-ben elindította a Művészet című folyóiratot, amelynek szerkesztője Lyka Károly lett. „Farkas Istvánnak belső szükséglet a festés, általa magyarozgatja meg önmagát önmagának. Tükör, amelyből önismeretet merít... Nála az élet összeforrt a festéssel” – írja róla találóan Lyka. Festészetén keresztül így megismerhetjük az életét: a gyermekkori traumákat, rideg kapcsolatát apjával, nehéz, ellentmondásos személyiségét és lassan kibontakozó, egyedülálló munkásságát.

Farkas képeit látva fölmerülhet bennünk a kérdés: vajon ki akasztaná ki szívesen a lakásában ezeket a szorongásokkal, félelmekkel teli, komor hangulatú festményeket? Túl sokan bizonyosan nem. Legföljebb csak a gyűjtők, Farkas azonban nem is a nagyközönségnek szánta képeit, sokkal inkább kiállításokon akarta bemutatni őket, és persze a múzeumokra is gondolt.

Életrajza szerint Mednyánszky irányítása alatt töltött tanulóévek után, immár érettségizett fiatalemberként, Nagybányán folytatta festészeti tanulmányait, ahol Ferenczy Károly volt a mestere. 1907-ben Fényes Adolf műtermét látogatta. Fölmerült benne a gondolat, hogy további tanulmányok céljából Párizsba utazna.



Hegyen, 1931



Hullámok, 1930



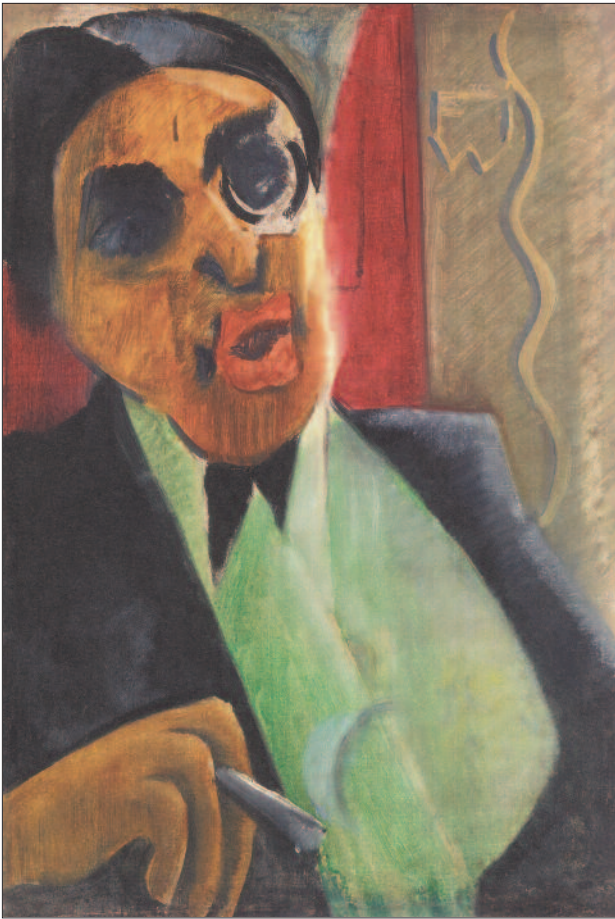
Éjszakai jelenet, 1938

„A szinte monokróm kép vibráló zöld színek különböző árnyalataiból épül fel. Borzongató a táj, riadtan összekapaszkodó pár búcsúzkodik, talán egymástól, talán az élettől. A mögöttük részvétlenül széket rakosgató figura riasztóan hétköznapi. Nem válik el egymástól az előtér és a háttér, a táj és az emberi alak, mindent szinte összemos az ecset. Farkas István önvallomása festői módszeréről magyarázza ezt a képet is: „Nálam az elindulás a tisztán festői elemek (szín, vonal, ritmus, tömeg) harmonizálásával kezdődik, és csak mintegy másodlagosan inkarnálódik azután egy fának, helynek, alaknak vonalába, színébe, szóval a leíró részbe.”

Apjával való hosszú alkudozások után végre kijuthatott a francia fővárosba. Itt az Académie de La Palette-ben együtt alkothatott az avantgárd jeles művészeivel: Fernand Léger-vel, Marc Chagall-lal és más, főként kubista festőkkel. 1914-ben részt vett az I. világháborúban, felderítőtiszként többször is kitüntették; a fronton is állandóan rajzolt, gyakorolt. 1918-ban olasz fogságba esett. Ennek emléképpen festette meg később – a már említett Végzet mellett – egy másik jelentős képét, a Szirakuzai bolond címűt, 1930-ban. Ezen a realista képen egy szürrealista jelenetet láthatunk: a közepén álló szakállas férfi fenyegetően felemeli a bal kezét, jobbában száradt, tüskés agavéágat szorongat, azt a Szicíliában mindenütt termő növényt, amelyet csak egyszer virágzik, mielőtt elpusztul, és amelyet – ehhez a baljós festményhez méltóan – a halál virágának is

neveznek. A háttérben az Etna füstölög, kihalt, vulkanikus táj, sehol egy fa, egy fűszál, az út sehová sem vezet. Nehéz a képet nem úgy értelmezni, mint a jövő tragikus események előhírnökét. A szirakuzai bolond egy öreg halász volt, a falu bolondja, akit Farkas a szicíliai hadifogsága idején látott az úton bolyongani. Az öregember, aki az évek során belevakult a szikrázó napsütésbe, tapogatózva járja annak a Jón-tengernek a partjait, amelyről csak azok tudják, hogy a nap egy bizonyos szakaszában valóban koromfekete, akik már jártak Szicília keleti felén. Farkas ezzel az alkotással megteremtette „a saját iskoláját”.

1921-ben hazatért a fogságból, újrakezdte az életet és festői munkáját. Ugyanezen év áprilisában meghalt a bátyja, Pál, és ő lett a cég örököse, ezért az apja itt-hon akarta tartani. Ő azonban Párizsba vágyott. Idő-



Szomory Dezső arcképe, 1921

közben fölfedezte a Balatont, és Balatonyörökön együtt festettek Nagy Istvánnal.

Jó néhány portréja is ismertté vált, például Szomory Dezső arcképe, 1921-ből. Brutálisan, szinte nyers erővel ábrázolja az író: vastag szája, bal szemén a monoklija, közepén elválasztott haja markánsan jelenik meg az alapozott rétegelt fálmezen; igazi expresszív alkotás. Az 1920-ban készült Modellek – vagy más néven Asszonyok – című festménye csupán ridegség, magány és fenyegetettség. Depresszió és mély kiábrándultság érezhető a képen. A két nő között nincs kapcsolat, csak távolság; a sötét és világos tónusú mű drámai erővel hat a nézőre. Mindez nyilvánvalóan összefügg az I. világháború utáni időszak lélektani állapotával. Pedig a 20-as évekre már valamiféle kibontakozás kezdődött szerte Európában. Ám nem mindenkinél. Így például Otto Dix, a frontot megjárt német katona, aki szintén festő volt, a háború után már sohasem tudott szabadulni a lövészárkok zajától, a halálgárnak ettől a poklától.

Farkas István egész festői életműve mintha egy félelemmel teli, kiüresedett kor lenyomata volna, s egyúttal egy olyan alkotó művészi vallomása, aki maga is a kikerülhetetlen végzet felé tart. Az 1944. március 19-én bekövetkezett német megszállás után a Sztójay Döme kormánya által hozott korlátozó rendelet, amely a zsidó származásúakat sárga csillag viselésére kötelezte, már vészjósló előjel volt. 1943-ban Farkas István még sok százezer sorstársával együtt abban reménykedett, hogy az állam és a kormányzó meg tudja védeni őket. 1944. április 25-én azonban jelentkeznie kellett a Rökk Szilárd utcai toloncházban. A festő szinte napra



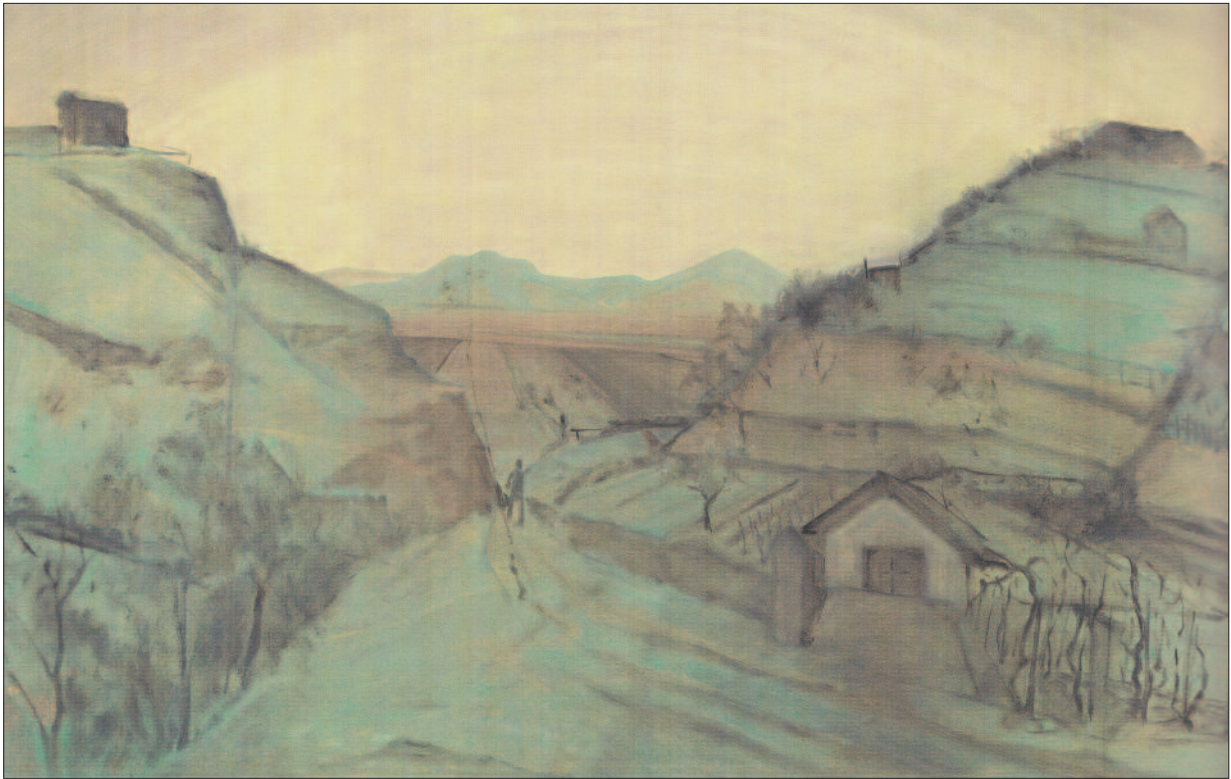
Maszkok nézik a teknőst, 1894



Az út vége, 1941



Riviera, 1926



Szigligeti hegyek, 1937



Szirakuzai bolond, 1930



Naplemente, 1931



Tavaszi, 1930



Zöld és fekete, 1930

Ez a francia táj megelőlegezi a későbbi szigligeti tájak látványvilágát. Harmonikus vidék, nyugalom, a természet világa. Az emberek aprók a hatalmas végtelen természetben, a beláthatatlan, véget nem érő térben. A képen különböző léptékű perspektívák vannak egymás mellett: a rendet felborítja a figurák mérete, hiszen akkorák, mint a jobb oldali domb. Kontúrvonalak elmosódottsága és „léptéktelenségük” miatt tájképi elemekké válnak. Átlépnek az irracionálisba, a képzeletbelibe. A lényeg mindig a képi tér, a hullámzó vonalak és a szín. Csakúgy, mint a balatoni tájagnál, a figurák ugrásszerűek, állnak a tájban, de mintha a táj áthatolhatatlan lenne, s a nincs tovább érzését keltik. A művek festésmódban is hasonlítanak: nagyon vékonyan felvitt temperaréteg, szinte akvarellés hatású festésmód és néhány elemre korlátozódó színvilág.

pontosan két hónapot töltött itt. Fennmaradt üzeneteiből tudjuk, hogy a helyzete ugyan egyre rosszabbodott, mégis reménykedve viselte a sorsát. 1944. június 23-án átszállították a kecskeméti téglagyárba. Innen még lehetőség adódott arra, hogy üzenetet küldjön Herczeg Ferencnek. Kétségbeesetten kérte a segítségét, a segélykiáltás azonban nem érte el időben a címzettet. Farkast több mint 2500 sorstársával együtt néhány nappal később bevagonyozták, Kassán keresztül az auschwitz-birkenau haláltáborba szállították, ahol a megérkezés után azonnal a gázkamrába küldték.

*„Így indulok. Szemközt a pusztulással.
Egy ember lépked hangtalan.
Nincs semmije, árnyéka van.
Meg botja van. Meg rabruhája van.”*

Pilinszky János

Másodközlés a szerző és a kiadó engedélyével.
Megjelent a Mértékadó 2020. január 27-i számában.

ULCAMED®

120 mg filmtabletta

bizmut-oxid



Leküzdi a rezisztenciát.
Tökéletesebbé teszi az
eradikációt.⁽¹⁻⁸⁾



Ulcamed 120 mg filmtabletta 56x ajánlott fogyasztói ára 1 689 Ft

Szabadáras készítmény. A nem támogatott gyógyszerek 2010. január elsejétől szabadárasak, az árképzés a nagykereskedőtől és a gyógyszerértől függ.

A tájékoztató kizárólag gyógyszerek rendelésére, használatának betanítására és forgalmazására jogosult egészségügyi szakképesítéssel rendelkezők számára készült.

Bővebb információért olvassa el a gyógyszer alkalmazási előírását! A hatályos alkalmazási előírásokat a <http://www.ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis/> webcímen tudja elérni. Az adott gyógyszer alkalmazási előírását a „Gyógyszer nevének” rész kitöltésével és „keresés indítása” paranccsal tudja elindítani. A keresés eredményénél a  ikonra, majd pedig a  ikonra kattintva tudja elérni az adott alkalmazási előírást. A mindenkorl árákról bővebb információt a NEAK honlapján – http://www.oep.hu/felso_menu/szakmai_oldalok/gyogyszer_segedeszkoz_gyogyfurdotamogatas/egeszsegugyi_vallalkozasoknak/pupha/Vegleges_PUPHA.html – találhat. Az oldalon megtalálhatja az érvényben lévő közfinanszírozás alapjául elfogadott árat, a térítési díjakat, valamint a támogatás mértékét. A tájékoztató és az abban közölt információk illetéktelen felhasználásából eredő következményekért a gyártó magyarországi képviselője, a KRKA Magyarország Kft. nem vállal felelősséget.

Irodalom:

1. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Gisbert J.P, Kuipers E.J. Treatment of Helicobacter pylori infection - Maastricht V Consensus Report / Florence. Malfertheiner P, Gut 2016. 2. Sun Q, Liang X, Zheng Q et al. High efficacy of 14-day triple therapy-based, bismuth-containing quadruple therapy for initial Helicobacter pylori eradication. Helicobacter 2010; 15: 233–8. 3. Graham DY, Lee SY. How to effectively use bismuth quadruple therapy: The good, the bad, and the ugly. Gastroenterol Clin N Am 2015; 44: 537–63. 4. Liang X, Xu X, Zheng Q, et al. Efficacy of bismuth containing quadruple therapies for clarithromycin-, metronidazole-, and fluoroquinolone-resistant Helicobacter pylori infections in a prospective study. Clin Gastroenterol Hepatol. 2013; 11: 802–7. 5. Salazar CO, Cardenas VM, Reddy RK, et al. Greater than 95% success with 14-day bismuth quadruple anti-Helicobacter pylori therapy: a pilot study in US Hispanics. Helicobacter 2012; 17: 382–9. 6. Ulcamed alkalmazási előírás, 2016. 09. 04. www.neak.gov.hu 7. Xiaohua Long et al. Bismuth improves efficacy of proton-pump inhibitor clarithromycin, metronidazole triple Helicobacter pylori therapy despite a high prevalence of antimicrobial resistance; First published: 25 April 2018 <https://doi.org/10.1111/hel.12485> 8. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention, Vol 15, 2014 9. Ulcamed alkalmazási előírás; www.neak.gov.hu, a szöveg ellenőrzésének dátuma: 2018.09.04.



Fejlesztés és tudás az egészségnek szentelve. Épp ezért kitartóan és elkötelezetten dolgozunk egyetlen cél — kiváló minőségű, hatásos és biztonságos gyógyszer fejlesztése érdekében.

SZENT MÁTÉ ELHÍVATÁSA

Dr. Krutsay Miklós

A római Piazza Navona szomszédságában áll a franciák Szent Lajos-temploma (*1. ábra*). Ennek bal oldali utolsó (5., Contarelli-) kápolnája előtt mindig nagy tömeg csoportosul. Itt látható Caravaggio (Michelangelo Merisi) Szt. Máté életét megörökítő, három, jól ismert alkotása, amelyeket a művész 1599–1602 között készített. A félhomályos kápolnában a pénzbedobásra működő reflektorok időnként kigyulladnak és megvilágítják az egyetemes művészettörténet kincsét képező triptichont (*2. ábra*).

A kápolna névadója és donátora Matthieu Cointrel (olaszos nevén: Matteo Contarelli, 1519–1585) francia bíboros volt, aki Medici Katalinnal együtt Giacomo della Portával és Domenico Fontanával újjáépítette a X. sz.-ból származó templomot. A tíz oldalkápolna egyike belső dekorációjának költségeit is vállalta. Halála után felülvizsgálták pazarló gazdálkodását, és ekkor kiderült, hogy vatikáni datariusi hivatalát kihasználva visszaéléseket követett el, pl. nem létező személyeknek utaltatott ki nyugdíjat. (A pápa fátylat



1. ábra. A S. Luigi dei Francesi



2. ábra. A Contarelli-kápolna

borított az ügyre.) A kápolna festményekkel való díszítése csak halála után 17 évvel készült el.

A bíboros védőszentje, Szt. Máté, eredeti nevén Lévi, a Szentírás szerint gazdag kafarnaumi vámszedő volt. A megvetett foglalkozást űző férfit Jézus hívta az apostolok közé (Mt 9,9–13., Mk 2,13–17, Lk 5,27–32). Később az első evangélium szerzője lett és vértanúhalált halt. Eredetileg szobrot terveztek a kápolna oltárára. A flamand J. C. Cobaert által faragott Szt. Máté-szobrot azonban kisszerűnk találták (most a Ss. Trinità dei Pellegrini templomban látható), ezért oltárkép mellett döntöttek, és ennek elkészítésével Caravaggiót bízták meg. A mennyezeten Cavalier d'Arpino (Giuseppe Cesari) freskói már 1593-ban elkészültek.

A vászonra festett oltárkép első változatán egy angyal Szt. Mátéhoz simulva vezeti annak tollat tartó kezét (3. ábra). Ez a kép, amelyet a megrendelők a Szent hiányos ruházata miatt nem fogadtak el, a berlini Kaiser Friedrich Múzeumba került és 1945-ben egy légvédelmi bunkerben elégett. A következő változat, amely szintén 1602-ben készült, a szentet evangéliumának írása közben, de szebben öltözve mutatja be (4. ábra). Az angyal felette lebeg és súgja a szöveget.



3. ábra. Az oltárkép első változata

A két oldalfal 3,22 × 3,40 m méretű, 1599-ben, vászonra készült olajfestményén a művész az apostol elhívását, ill. mártíromságát ábrázolja. Az utóbbin, tömeg közepette a földön fekvő szentet, akinek egy angyal a vértanúság palmaágát nyújtja, a csaknem mezítelen hóhér karddal készül leszúrni (5. ábra).



4. ábra. Szent Máté és az angyal

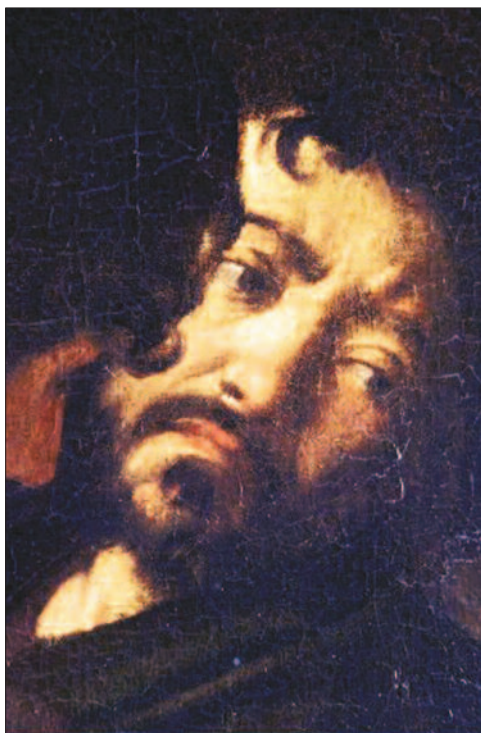
Jobbról egy fiú riadtan, kiabálva menekül a helyszínről. A hóhér mögött, balról – egy másik alak által részben eltakarva – a művész fájdalmat kifejező önarcképet fedezhetjük fel (6. ábra).

A bal oldalképen homályos szobát látunk, benne hét férfit (7. ábra). Kettőn jobbról állnak, mezítláb, Jézus-korabeli palesztinai viseletben, a többiek felé fordulva. A hátulsó Jézus, sötétvörös köntösben. Feje felett dicsfény vékony karikája. Csak a feje és karja látszik, mert a többi egy másik alak (Szt. Péter?) eltakarja. Ennek köntöse fekete, köpenye fakóbarna. Arca árnyékban van, haja őszes, bal kezében botot tart. Feje felett nincs gloriola. Mindketten jobb kezükkel az asztalnál ülő Mátéra mutatnak. (Jézus kezének tartása megegyezik Istenével a Sixtusi Kápolna mennyezet-freskóján, az „Ádám teremtése” c. jelenetben.)

A többiek ruházata Caravaggio korának megfelelő. A balról álló, kecskelábú asztal bal oldalán vörös zubonyos, fiatal férfi ül és az asztalhoz közel hajolva pénzt számlál. Mellette egy sötét ruhájú, ősz férfi áll, prémes kabátban, aki figyeli őt, miközben bal kezével



5. ábra. Szent Máté mártíromsága



6. ábra. Caravaggio önarcképe

szemüvegét tartja. Mellette, velünk szemben, egy középkorú, szakállas férfi (Máté) ül, tollas kalapban, sötétvörös zubbonyban. Megrendülten néz Jézusra, bal kezével önmagára mutat, jobb kezével a pénzhalomhoz nyúl. Az asztal jobb oldalán két, tollas kalapot viselő fiatalember foglal helyet lovaglólülésben egy padon. A velünk szemben ülő, kerek arcú fiú az apródok díszes, tarka ruházatát hordja, zubbonya vörös és sárga anyagból készült. Nekünk háttal ülő társa kardot visel, ruhája egyszerűbb, zubbonya fekete-fehér csíkos. Mellette az asztalon egy pár bordó kesztyű. Mindketten meglepetten Jézus felé fordulnak. A díszes kabátokkal ellentétben a társaság tagjainak lábszára meztelen. Máté cipő helyett papucsot visel. A szemközti falon négyszögletes ablak, amelyen – bár belső fatáblája nyitott – csupán a kinti félhomály tükröződik. A jelenetet, különösen az első apród és Máté arcát, jobbról-felülről egy láthatatlan forrásból érkező erős fénykéve világítja meg. (Ezt – a művészre jellemző – megvilágítást később sokan utánozták.)

Sara Magister „Caravaggio il vero Matteo” c., 2018-ban megjelent könyvében nem a szakállas férfit, hanem a pénzt számoló fiatalembert tartja Máténak. (A kézmozdulatok reá is vonatkozathatók.) Jézus kísérőjének személyén kívül az is kérdéses, hogy a pénz számolásán kívül mivel foglalkozik az össze nem illő tár-



7. ábra. Szent Máté elhívása

saság. Ételeket, italokat, kártyát, dobókockát nem látni az asztalon. A művész által feladott talányon négyszáz év múltán is gondolkodhatunk. A témára érvényes *Blaise Pascal* mondása: „Milyen hívságos a festészet:

olyan dolgok hasonlóságával vívja ki bámulatunkat, amelyeket egyáltalán nem bámulunk eredeti alakjukban!” (Gondolatok, 134.)