

M55

SerWise Studio

MAGYAR BELORVOSI ARCHÍVUM

MIBA

A MAGYAR BELGYÓGYÁSZ TÁRSASÁG LAPJA

A MAGYAR ÁLTALÁNOS ORVOSOK TUDOMÁNYOS EGYESÜLETE,
A MAGYAR ENDOKRINOLÓGIAI ÉS ANYAGCSERE TÁRSASÁG,
A MAGYAR GASZTROENTEROLÓGIAI TÁRSASÁG ÉS
A MAGYAR HEMATOLÓGIAI ÉS TRANSZFUZIOLÓGIAI TÁRSASÁG
TÁMOGATÁSÁVAL



SUPPLEMENTUM



LXII. ÉVFOLYAM

3/2009

KG

DIAPREL® MR

gliclazide 30mg

2–4 tableta

Egyedülálló hidrofil mátrix¹



✓ **Hatékony²**
✓ **Biztonságos²**

1. Lajstrom szám: 225693 2. Scherthaner G, Grimaldi A, Di Mario U et al. GUIDE study. *Eur J Clin Invest*, 2004; 34: 535-542.

DIAPREL® MR: retard tableta **Összetétel:** 30 mg gliclazidum tablettánként. **Terápiás javallatok:** 2-es típusú nem inzulindependens diabetes mellitus (NIDDM) kezelése felnőttek esetében, amennyiben az diétával, testmozgással és súlycsökkentéssel nem tartható egyensúlyban. **Adagolás:** A Diaprel® MR retard tableta napi adagja 1-4 tableta, azaz 30-120 mg; ezt naponta egyszerre, szétrágás nélkül lehetőség szerint a reggeli elfogyasztásakor kell bevenni. **Kezdő adag:** A javasolt kezdő adag 30 mg. Ha a vércukorszintet nem megfelelő, az adag fokozatosan napi 60, 90 vagy 120 mg-ra növelhető. **Ellenjavallatok:** Gliklaziddal, egyéb szulfonilurea-származékokkal, vagy a készítmény segédanyagaival szembeni túlérzékenység; 1-es típusú diabetes, diabeteses pre-kóma és kóma, diabeteses ketoacidosis, súlyos vese- vagy májelégtelenség, mikonazol kezelés, szoptatás időszaka. **Gyógyszerkölsönhatások:** Nem engedélyezett kombinációk Mikonazol (szisztémás készítményként vagy szájüregi folyamatok kezelésére javallt gélként): fokozza a gliklazid vércukorszint-csökkentő hatását, hypoglykaemiás tüneteket, ill. hypoglykaemiás kómát is előidézhet. **Nem javallt kombinációk** Fenilbutazon (szisztémásan adva): fokozza a szulfonilureák hypoglykemizáló hatását, (kiszorítja a szulfonilureákat plazmafahéjre-kötésűkből és/vagy csökkenti eliminációjukat.) Ajánlatos más, gyógyszerkölsönhatásokat ritkábban okozó gyulladásgátlót alkalmazni. **Nem kívánatos hatások, mellékhatások:** **Hypoglykaemia** Minden szulfonilurea, így a Diaprel® MR retard tableta is okozhat hypoglykaemiát, különösen nem rendszeres időközönkénti étkezés esetén vagy ha étkezések kimaradnak. **Gasztrointesztinális zavarok:** hasi fájdalmak, hányinger, hányás, emésztési zavarok, hasmenés és székrekedés. Ezek a mellékhatások megelőzhetőek, illetve gyakoriságuk csökkenthető ha a beteg a gliklazidot reggelizés közben veszi be. **Farmakodinamias tulajdonságok:** A gliklazid vércukorszint-csökkentő hatású orális antidiabétikum, melyet N-atomot és endociklikus kötetést tartalmazó heterociklusos gyűrűje különböztet meg a többi szulfonilurea-származéktól. A gliklazid a hasnyálmirigyben található Langerhans-szigetek β -sejtjeinek inzulinsekrecióját serkentve csökkenti a vér glükózszintjét. A postprandiális inzulin- és C-peptid-elválasztás gliklazid adása után észlelhető fokozódása 2 éves kezelés után is kimutatható. Ezen metabolikus hatásokon túlmenően a gliklazid haemovasculáris hatásokkal is rendelkezik. **Csomagolás:** 60 db tableta átlátszó PVC/Al buborékfóliában és dobozban. **Megjegyzés:** + (egy keresztes) **Kiadhatóság:** II./1. csoport Orvosi rendelvényre kiadható gyógyszerkészítmények (V) Az alkalmazási előírás OGYI-eng. száma: 8011/55/05 60x Kf. alapjául elf. ár: 1331 Ft, tám. összege: 611 Ft, térítési díj: 720 Ft, 120x Kf. alapjául elf. ár: 2663 Ft, tám. összege: 1221 Ft, térítési díj: 1442 Ft

További információkért forduljon irodánkhoz: **SERVIER HUNGÁRIA Kft.** 1062 Budapest Váci út 1-3. B torony 3. emelet. Tel:(36-1)-238-7966. A gyógyszer alkalmazása előtt kérjük olvassa el a részletes alkalmazási előíratot.

Ez az információs anyag orvosok részére készült.
Az esetleges árváltozásról kérem tájékozódjon a www.oep.hu -n.



MAGYAR BELORVOSI ARCHÍVUM

MIBA

A MAGYAR BELGYÓGYÁSZ TÁRSASÁG LAPJA

A MAGYAR ÁLTALÁNOS ORVOSOK TUDOMÁNYOS EGYESÜLETE,
A MAGYAR ENDOKRINOLÓGIAI ÉS ANYAGCSERE TÁRSASÁG,
A MAGYAR GASZTROENTEROLÓGIAI TÁRSASÁG ÉS
A MAGYAR HEMATOLÓGIAI ÉS TRANSZFUZIOLÓGIAI TÁRSASÁG
TÁMOGATÁSÁVAL

SEMMELWEIS EGYETEM
Központi Könyvtár

2019 JAN. 30

L:

**A Semmelweis Egyetem
IV. Belgyógyászati
kötelező szinten tartó tanfolyama**

2009. szeptember 30–október 3.

Európa Kongresszusi Központ, Budapest

Program és előadás-összefoglalók



PRETANIX®

INDAPAMID SR 1,25 MG

NAPONTA 1 TABLETTA

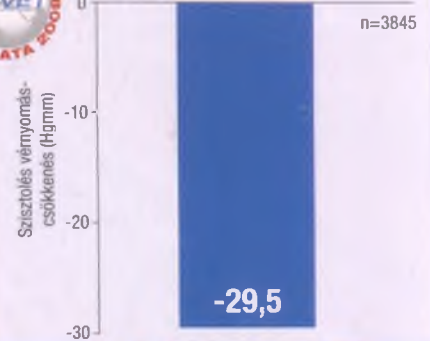
HATÉKONY VÉRNYOMÁSCSÖKKENÉS AZ EMELKEDETT SZISZTOLÉS VÉRNYOMÁSÚ BETEGEKBEN¹

- 24 órás vérnyomás kontroll napi 1x adagolással, 89%-os T/P arány²
- Progresszív és szignifikáns BKH csökkentő hatás³
- Anyagcsere semlegesség⁴

✓ Hatékony vérnyomás-csökkenés az emelkedett szisztolés vérnyomású idősebb hipertóniás betegekben is¹



PRETANIX alapú kezelés



PRETANIX Komb

indapamide 1,25 mg + perindopril 4 mg

HA A VÉRNYOMÁS MONOTERÁPIÁVAL NEM KONTROLLÁLHATÓ

- Hatékony és biztonságos kezelés a nagy rizikójú betegek számára⁵

Rövidített alkalmazási előírás: Pretanix retard filmtabletta

AATC.C03B A11 (1,50 mg indapamid retard filmtablettánként). Terápiás javallata: Essentiális hypertonia. Adagja naponta 1 tablettá, lehetőleg reggel, nem öszerágyva, vízzel bevéve. Nagyobb adag bevetelével az indapamid antihypertensív hatása nem fokozható. Az indapamid a natrium reabszorpció gátlása révén, a disztális vesetubulus proximális szegmentumában hat. Az indapamid antihypertensív aktivitása összefügg az artériás compliance javulásával és az arteriolaris és perifériás rezisztencia csökkenésével. Az indapamid csökkenti a bal kamra hypertrophiát. Rövid-, közép-, és hosszútávú vizsgálatok igazolták, hogy az indapamid nem befolyásolja a lipídanyagcserét (trigliceridek, LDL és HDL- koleszterin), az indapamid nem befolyásolja a szénhidrát anyagcserét még diabéteses hipertóniás betegekben sem. Ellenjavallatok: Szulfonamidokkal ill. a készítmény bármely összetevőjével szembeni túlérzékenység. Súlyos veseelégtelenség. Hepatikus encephalopathia vagy a májfunkció súlyos zavara. Hypokalaemia. Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések: Beszűkült májfunkció esetén tiadid csoportbeli diuretikumok hepaticus encephalopathiát okozhatnak. Kerülendő kombinációk: Litium. Fokozott óvatosságot igénylő kombinációk: antiaritmiás készítmények, melyek torsade de pointes-t okozhatnak. Diuretikum alkalmazása kerülendő terhesség esetében és soha nem alkalmazandó a fiziológias terhességi oedema kezelésére. Szoptatás alatt alkalmazása nem ajánlott (az indapamid kiválasztódik az anyatejbe). Nemkívánatos hatások, mellékhatások: A mellékhatások többsége így a klinikai hatások, laboratóriumi paraméterek dózistfüggők (lásd részletes alkalmazási előírás). Felhasználhatósági időtartam: 2 év. Különleges tárolást nem igényel. Csomagolás: 30, filmtabletta PVC/Al buboréktöltésben, dobozban. Orvosi rendelvényre kapható gyógyszerkészítmények (V). A forgalomba hozatali engedély jogosultja illetve száma: LES LABORATORIES SERVIER, OGYI-T-6788/01. Az alkalmazási előírás OGYI-eng. száma: 27429/41/04 (ellenőrzve: 2005. május 27). A közfinanszírozás alapjául elfogadott ára: 1 237 Ft, a támogatás összege: 564 Ft, a térítési díj: 673 Ft (2009. 08. 01.-i közlés alapján).

Rövidített alkalmazási előírás: PRETANIX KOMB tablettá

30x 1,25 mg indapamid, 4,00 mg perindopril-terc-butilamin tablettánként. ATC kód: C09BA04. Terápiás javallatok: Essentiális hypertonia kezelésére, azoknak a betegeknek, akiknek a perindopril önmagában nem volt elegendő a vérnyomás beállítására. Hatásmechanizmus: A két hatóanyag (perindopril és indapamid) együttes alkalmazásakor additív vérnyomáscsökkentő hatás érvényesül. Adagolás és alkalmazás: Adagja naponta egyszer egy tablettá Pretanix Komb, lehetőleg reggel, étkezés előtt. Amennyiben lehetséges, ajánlott a hatóanyag adagot az egyes összetevőkkel – perindoprilal – egyénre szabottan beállítani. Súlyos veseelégtelenség esetén (ha a kreatinin clearance < 30 ml/min), a készítmény alkalmazása ellenjavallt. Mérsékelt súlyos veseelégtelenség esetén (ha a kreatinin clearance 30-60 ml/min), a maximális dózis naponta egy Pretanix Komb tablettá. Ha a kreatinin clearance 60 ml/min, vagy nagyobb, az adagot nem szükséges módosítani. A kezelés során megfelelő gyakorisággal kell ellenőrizni a szérum kreatinin és kálium értékét. Gyermekekben a Pretanix Komb nem alkalmazható mivel a tolerálhatóságra és a hatékonyságra vonatkozóan sem monoterápiában sem kombinációban, nincs elegendő klinikai tapasztalat. A készítmény ACE-gátlót tartalmaz ezért alkalmazása terhesség és szoptatás alatt ellenjavallt. Nem ajánlott kombináció: Litium. Nemkívánatos hatások, mellékhatások: a perindopril a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer gátlása révén csökkenti az indapamid által okozott hypokalaemiát. A Pretanix Komb-bal kezelt betegek 4%-nál észleltek hypokalaemiát (kálium szint < 3,4 mmol/l). Kizárólag orvosi rendelvényre költött gyógyszer (V). Legfeljebb 30°C-on, eredeti csomagolásban tárolandó. A forgalombahozatali engedély jogosultja és száma: Anpharm Przdedsieborstwo Farmaceutyczne S.A., OGYI-T-6831/01. Az alkalmazási előírás ellenőrzésének dátuma: 2008. augusztus 5. A közfinanszírozás alapjául elfogadott ára: 2 062 Ft, a támogatás összege: 1 375 Ft, a térítési díj: 687 Ft (2009. 08. 01.-i közlés alapján).

Rövid alkalmazási előírás. A készítmény alkalmazása előtt tanulmányozza a teljes alkalmazási előírást!

Az esetleges árváltozásokról kérem tájékozódjon a www.oep.hu-n.

1. Ch. Bulpitt et al.: N Engl J Med 2008;358: 1887-98.

2. Ambrosioni E, Salar M, DeGautte JP: J Hypertension 1998;16:1677-1684

3. LIFE study Gosse P, Guez D, Guéret P, et al. J Hypertens 1998;16:531-535

4. Mallion JM, Asmar R, Ambrosioni E, et al. Arch Mal Colur Vaiss 1996; 89:27-38

5. PROGRESS study Lancet 2001; 358:1033-1041.

1 tablettá naponta

Lezárás dátuma: 2009. 08. 17.



10.30–11.00 Kávészünet

11.00–12.30 **Emésztőrendszeri betegségek – Üléselnök: Dr. Herszényi László**

Savfüggő kórképek (Dr. Herszényi László)	66
Az IBD aktuális kérdése (Dr. Lakatos Péter László)	70
Laparoszkópia és robotsebészet 2009. (Dr. Langer Róbert)	73

12.30–13.30 Ebédszünet

13.30–15.00 **Májbetegségek aktuális kérdései – Üléselnök: Dr. Szalay Ferenc**

Gyógyszer okozta májkárosodás (Dr. Szalay Ferenc)	75
A hepatitisek aktuális kérdései (Dr. Lengyel Gabriella)	79
Heveny májbetegségek (Dr. Schuller János)	82
Belgyógyászat és genetika (Dr. Igaz Péter)	86

2009. október 2., péntek

9.00–10.30 **Szívbetegségek – Üléselnök: Dr. Merkely Béla**

Akut coronaria szindróma (Dr. Merkely Béla)	89
Ritmuszavarok gyakorlati jelentősége (Dr. Vereckei András)	92
Cardiomyopathiák (Dr. Andréka Péter)	101

10.30–11.00 Kávészünet

11.00–12.30 **Érbetegségek – Üléselnök: Dr. Karádi István**

Atherosclerosis modern szemlélete és kezelése (Dr. Karádi István)	103
Az artériák betegségei (Dr. Járai Zoltán)	107
Tromboembóliák (Dr. Domján Gyula)	111

12.30–13.30 Ebédszünet

13.30–15.30 **Hypertonia – Üléselnök: Dr. Jánoskúti Livia**

Az esszenciális hypertonia korszerű megközelítése (Dr. Jánoskúti Livia)	115
Másodlagos magasvérnyomás-betegség (Dr. Kapocsi Judit)	119
A magasvérnyomás-betegség kezelése (Dr. Nádházi Zoltán)	123

2009. október 3., szombat

9.00–11.00 **Cukorbetegség aktuális kérdései – Üléselnök: Dr. Tamás Gyula**

A cukorbetegség kórisméje (Dr. Hosszúfalusi Nóra)	128
Inzulinkezelés (Dr. Tamás Gyula)	133
Metabolikus szindróma (Dr. Jermendy György)	137
A 2-es típusú diabetes kezelése (Dr. Winkler Gábor)	143

11.00–11.30 Kávészünet

11.30–13.00 **Onkológia – Üléselnök: Dr. Sréter Livia**

Paraneopláziás szindrómák (Dr. Sréter Livia)	148
Az onkoteamok szerepe a daganatos betegek ellátásában (Dr. Dank Magdolna)	152
A gyakori hazai daganatos megbetegedések (Dr. Kocsis Judit)	155

13.00– **A kongresszus zárása: Dr. Szathmári Miklós**



Európai Gyógyszerügynökség
Sajtóiroda

7 Westferry Circus, Canary Wharf, London, E14 4HB, UK
Tel. (44-20) 74 18 84 00 Fax (44-20) 74 18 84 09
E-mail: mail@emea.europa.eu <http://www.emea.europa.eu>
London, 2009. július 23.
Dok. hiv. sz. EMEA/470632/2009

SAJTÓKÖZLEMÉNY

Az Európai Gyógyszerügynökség újabb adatokat közöl a glargin inzulin biztonságosságáról

Az inzulin analógok, és elsősorban a glargin inzulin, valamint a rosszindulatú daganatos megbetegedések kockázata közötti lehetséges összefüggéssel kapcsolatban rendelkezésre álló információk áttekintése után az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) Emberi Felhasználásra Kerülő Gyógyszereket Értékeli Bizottsága (CHMP) arra a következtetésre jutott, hogy ezek az adatok nem adnak okot aggodalomra, és nincs szükség az alkalmazási előírás módosítására.

A glargin inzulin hosszú hatástartamú inzulin analóg, amelyet az Európai Unióban (EU) Lantus és Optisulin néven engedélyeztek a diabetesben szenvedő felnőttek, serdülők és hat év feletti gyerekek kezelésére, abban az esetben, ha inzulinterápiára van szükség.

Négy nemrégiben közölt adatbázis elemzés nyomán aggodalmak merültek fel az említett gyógyszerek és a rák (elsősorban a mellrák) közötti lehetséges összefüggéssel kapcsolatban. A Bizottság mélyrehatóan megvizsgálta ezen elemzéseket és azok eredményeit. A feltárt módszertani korlátok miatt azokat nem tartotta bizonyító erejűnek, és megállapította, hogy a glargin inzulin és a rákos megbetegedések közötti kapcsolatot ezek alapján sem igazolni, sem kizárni nem lehet. A Bizottság továbbá kiemelte, hogy a vizsgálatok eredményei egymásnak ellentmondóak.

A rendelkezésre álló bizonyítékok elégtelensége miatt a Bizottság felkérte a forgalomba hozatali engedély tulajdonosát, a sanofi-aventist, hogy ezen a területen dolgozzon ki további kutatási stratégiát. Emellett a Bizottság a tudományos közösséggel való együttműködési lehetőségeket is feltárja az adatgyűjtés folytatása céljából.

A jelen dokumentum a csatolt /hivatkozott dokumentum nem hiteles magyar nyelvű fordítása, erre tekintettel az angol nyelvű dokumentum szövege tekinthető hitelesnek. A magyar nyelvű dokumentum kizárólag az eredetileg angol nyelven kiadott szöveggel együtt értelmezhető. Amennyiben a szöveggel kapcsolatban bármilyen értelmezési kérdés, kétség felmerül, úgy az angol nyelvű változatban foglaltak az irányadók.

További információk:

Erős László, sanofi-aventis/Chinoïn

Orvosigazgató

e-mail: laszlo.eros@sanofi-aventis.com

tel: 06 80 630 061

Az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) megerősítette a Lantus® biztonságosságát

- A rendelkezésre álló bizonyítékok alapján az EMA Emberi Felhasználásra Szánt Gyógyszereket Értékelő Bizottsága (CHMP) úgy ítélte meg, hogy nincs szükség az alkalmazási előírás módosítására -

Párizs, Franciaország – 2009. július 23 – A sanofi-aventis (EURONEXT: SAN, illetve NYSE: SNY) bejelentette, hogy a Lantus® (glargin inzulin [rDNA]) injekcióval kapcsolatos bizonyítékok áttekintése után az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) Emberi Felhasználásra Szánt Gyógyszereket Értékel Bizottsága (CHMP) megerősítette, hogy a termék biztonságos, és úgy ítélte meg, hogy nincs szükség az alkalmazási előírása módosítására.

Az EMA sajtóközleményben azt nyilatkozta, hogy a rendelkezésre álló bizonyítékok és a *Diabetologia* című folyóiratban nemrégiben megjelent publikációk mélyreható vizsgálata alapján újra megerősítette korábbi megállapításait. Mind a négy adatbázis-elemzés esetében megállapítást nyert, hogy módszertanilag korlátok és hiányosságok fedezhetőek fel, nem bizonyító erejű eredményeket közölnek a Lantus® használata és a rosszindulatú daganatok kialakulásának nagyobb kockázata közötti lehetséges összefüggéssel kapcsolatosan.

„Ez fontos és megnyugtató információ a Lantus®-t szedő betegek számára. A Lantus® továbbra is, a korábban megszokott módon használható a klinikai gyakorlatban” – mondta Dr. Jean-Pierre Lehner, a sanofi-aventis orvosigazgatója. „A CHMP által végzett vizsgálat kiterjedt többek között a *Diabetologia* folyóiratban nemrégiben megjelent publikációk elemzésére is, amely alapján megerősítette, hogy nincs szükség új klinikai ajánlásokra a betegek számára.”

A sanofi-aventis intézkedéseket vezet be ennek a területnek további kutatása céljából. Ezek az intézkedések összhangban vannak a független orvos-szakértőkből álló multidiszciplináris testület által nemrégiben ezzel a témával kapcsolatban megfogalmazott ajánlásokkal.

A sanofi-aventis mindig is elsődlegesnek tekintette a betegek biztonságát. A sanofi-aventis 80 éves tapasztalattal rendelkezik az inzulinok kutatása és fejlesztése terén és garantálja a Lantus® biztonságosságát. A klinikai vizsgálatokban, köztük a számos randomizált, kontrollált klinikai vizsgálatban részt vevő több mint 70 000 beteg részletes adatai szilárd bizonyítékkal és ebből láthatjuk, hogy a forgalomba hozatalt követő 24 millió betegvnyi klinikai tapasztalat során nem merült fel kapcsolat a glargin inzulin és a rák között.

A cukorbetegségről

A cukorbetegség egy gyakori, krónikus kórállapot, amelyben a szervezet nem termel elegendő, vagy nem tudja felhasználni az inzulint; azt a hormont, amely ahhoz szükséges, hogy a glükóz (cukor) a vérből bejusson a szervezet sejtjeibe, és energiával lássa el azokat. Világszerte több mint 230 millió cukorbeteg él, és ez a szám 20 éven belül várhatóan eléri a riasztó 350 milliós értéket. A becslések szerint közel 24 millió amerikai cukorbeteg él, beleértve azt a mintegy 5,7 milliót, akinél a betegséget nem fedezik fel. Ugyanakkor a diagnosztizált cukorbetegeknek kb. 40%-ánál nem sikerül elérni a célként kitűzött 7 alatti HbA1c vércukor szintet, amelyet az ADA javasol. A HbA1c mérésével az utolsó két-három hónapos időszak átlagos vércukorszintje határozható meg.

A sanofi-aventisről

A sanofi-aventis vezető nemzetközi gyógyszeripari vállalat, amely olyan terápiás megoldások kutatásával, kifejlesztésével és piacra juttatásával foglalkozik, amelyek az emberek életminőségének javítását szolgálják. A sanofi-aventis részvényeit jegyzi a párizsi (EURONEXT: SAN) és a New-Yorki tőzsdén (NYSE: SNY) is.

Előretekintő nyilatkozatok

A sajtóközlemény olyan kijelentéseket tartalmaz, amelyeket az 1995. évi magánértékpapírokra vonatkozó peres eljárások reform törvénye (Private Securities Litigation Reform Act of 1995) előretekintő nyilatkozatként határoz meg. Az előretekintő nyilatkozatok olyan megállapítások, amelyek nem megvalósult tények. Ezek a kijelentések lehetnek pénzügyi előrejelzések és becslések, a mögöttük álló feltételezések, jövőbeni eseményekre, műveletekre, termékekre és szolgáltatásokra vonatkozó tervekkel, célokkal és várakozásokkal kapcsolatos nyilatkozatok, és jövőbeni teljesítményre vonatkozó kijelentések. Az előretekintő nyilatkozatokat általában az olyan és hasonló kifejezések, mint „várja”, „előrejelzi”, „hiszi”, „szándékozza”, „becsüli”, „tervezi” jellemzik. Noha a sanofi-aventis vezetése hiszi, hogy az ilyen előretekintő nyilatkozatokban megjelenő várakozások reálisak, a befekteteket figyelmeztetjük, hogy az előretekintő jellegű információkat és kijelentéseket számos kockázat és bizonytalanság alakíthatja, amelyek közül sokat nehéz előre látni, és amelyek általában a sanofi-aventis hatáskörén kívül esnek. E kockázatok és bizonytalanságok okozhatják, hogy a valós eredmények és fejlődés jelentősen eltérnek az előretekintő információban és nyilatkozatban tartalmazottaktól vagy előre jelzettektől. A kockázatok és bizonytalanságok magukban foglalják a SEC és az AMF részére a sanofi-aventis által benyújtott nyilvános dokumentumokban kifejtett tényezket, beleértve a sanofi-aventis 20-F formanyomtatványon (Form 20-F) benyújtott, a 2008. december 31-el záródó évre vonatkozó Éves jelentésének „Kockázati tényezk” és „Figyelmeztetés az előretekintő nyilatkozatokkal kapcsolatban” cím fejezeteit. A sanofi-aventis a vonatkozó törvényeken felül semmilyen kötelezettséget nem vállal az ilyen, jövőre vonatkozó információk vagy kijelentések frissítésével vagy felülvizsgálatával kapcsolatban.

A jelen dokumentum a csatolt/hivatkozott dokumentum nem hiteles magyar nyelv fordítása, erre tekintettel az angol nyelv dokumentum szövege tekinthető hitelesnek. A magyar nyelvű dokumentum kizárólag az eredetileg angol nyelven kiadott szöveggel együtt értelmezhető. Amennyiben a szöveggel kapcsolatban bármilyen értelmezési kérdés, kétség felmerül, úgy az angol nyelvű változatban foglaltak az irányadók.

LYMPHOMÁK ÉS MYELOPROLIFERATÍV BETEGSÉGEK

Dr. Demeter Judit

Semmelweis Egyetem I. Belgyógyászati Klinika, Budapest

A lymphomák diagnosztikájának és kezelésének alapját a WHO legutóbbi, 2008-ban közzétett klasszifikációja képezi. A klasszifikáció B- és T/NK sejt tumorokat különböztet meg, továbbá mindkét csoporton belül prekursor vagy érett B-sejtekből kiinduló folyamatokat. Általánosságban a B-sejt lymphomákban a prognózis kedvezőbb, mint a T/NK sejtekben, de a rizikóadaptált kezelési döntést minden egyes betegben külön kell meghozni. A legutóbbi, 2001-es WHO-állásfoglalás expressis verbis ellenezte a lymphomáknak azt a klinikai alapon történő megkülönböztetését, ami a korábbi klasszifikációk (pl. a kieli felosztás) alapja volt. Az új WHO-felosztás még fokozottabban hangsúlyozza a genetikai jellemzők szerepét a malignus hematológiai betegségek felosztásában. A kórlefolyás során gyakori a szövettani és klinikai progresszió is, ezért ez a felosztás sem kísérli meg a lymphomák fokozat (grading) szerinti felosztását. A lymphomák klinikai viselkedése alapján azonban továbbra is két nagy csoportot különböztetünk meg: az indolens, ún. mérsékelt malignitású lymphomákat (amelyekre a viszonylag lassú progresszió jellemző) és a kifejezett malignitású lymphomákat (amelyek kezelés nélkül gyorsan progrediálnak). Bár a lymphomákat onkohematológiai centrumokban kezeljük, a diagnosztika fő lépcsőjére, a nyirokcsomó-nagyobbodással jelentkező beteg vizsgálatára a legkülönbözőbb belgyógyászati, sebészeti, onkológiai és háziorvosi intézményekben kerül sor. Nagyon fontos, hogy a nyirokcsomó excíziójára olyan intézetben kerüljön sor, ahonnan a minta egyenesen és frissen (fixálatlanul) hematopatológiai centrumba kerül, valamint ahol a citológiai és hisztológiai értékelés mellett a molekuláris genetikai és citogenetikai vizsgálata is mód van.

A lymphomák prognosztikai csoportosításának (1. táblázat) alapja a szövettani vizsgálat, a betegség stádiumának meghatározása (ehhez képalkotó vizsgálatok, nyak-mellkas, has-kismedence CT, és csontvelőbiopszia szükséges) és az életkort (60 alatt vagy felett), a szérum LDH-szintjét, a betegség klinikai stádiumát és a beteg általános állapotát figyelembe vevő prognosztikai index (ún. IPI, international prognostic index).

Az agresszív lymphomák kezelésében a kuratív szándék a döntő: ezekben a kórképekben ma már az immunkemoterápia a standard kezelés. Diffúz nagy B-sejt lymphomában, a leggyakoribb agresszív lymphomában az immunterápia, a B-sejtek fel-

színén levő CD20-molekula ellen irányuló monoklonális antitest hozzáadása a kombinált kemoterápiához (ún. R-CHOP séma) jelentősen megnöveli a betegek túlélési esélyeit, számottevő mellékhatások veszélye nélkül. Az agresszív lymphomákban általában 3 kezelési ciklus után képalkotó vizsgálattal győződünk meg arról, hogy a kezelés megfelelően eredményes-e. Amennyiben a lymphoma az addigi kombinált kezeléssel szemben refrakter, úgy más (szereket tartalmazó) kemoterápiára váltunk. A cél a komplett remisszió létrehozása, gyógyulásról csak öt vagy tíz évvel később beszélhetünk, betegeink egyre nagyobb hányadában. Amennyiben a kezelés befejezése után úgy tűnik, hogy még tisztázatlan massa, nyirokcsomó van a CT-n, és el szeretnénk dönteni, hogy csak inaktív reziduumról vagy élő tumorszövetről van-e szó, úgy PET-CT vizsgálatra van szükség. Ennek során a radioaktív glukóz beépülése a reziduumba vagy annak hiánya dönti el, hogy ún. metabolikus remisszió alakult-e ki. Amennyiben már a kezelés megkezdése előtt megtörténik a PET-CT vizsgálat, úgy két ciklus immunkemoterápia után végezzünk interim PET-CT vizsgálatot, a kedvező lelet (ún. metabolikus remisszió) prognosztikusan jelentős.

1. táblázat. Prognosztikus csoportosítás B-sejt lymphomákban

Prognosztikus csoportok	B-sejt lymphoma entitás
Indolens	B-sejt krónikus lymphoid leukaemia / kis lymphocytás lymphoma Lymphoplasmocytoid lymphoma Follikuláris lymphoma (grade I, II) Marginális zóna lymphoma (MALT lymphoma: mucosaasszociát lymphoid szövet lymphomája) Splenikus marginális zóna lymphoma Hajas sejt leukaemia Plasmocytoma/myeloma
Mérsékeltén agresszív lymphoma	B-prolymphocytás leukaemia Köpenysejt lymphoma Follikuláris lymphoma, grade III
Agresszív lymphoma	Diffúz nagy B-sejt lymphoma
Nagyon agresszív lymphoma	Prekursor B-sejt, B-lymphoblastos Burkitt-lymphoma High-grade B-sejt, Burkitt-szerű lymphoma

A molekulárisan célzott CD-20-ellenes monoklonális antitest kezelés haszna az összes B-sejtes nem-Hodgkin-lymphomában meggyőző (így köpenysejtes lymphomában, marginális zóna lymphomában, de még a pre-B-sejtes eredetű, CD20+ pre-B-sejtes lymphoid leukaemiában is, kemoterápiával kombináltan).

A nodális kiindulású mérsékelt malignitású lymphomák kezelésének prototípusa a folliculáris lymphoma. A betegség indolens lefolyású, de hosszú idő alatt mégis progresszív és halálos kimenetű. Ez a lymphoma is CD20+, így a rituximab mind az elsődleges kezelésben, mind a relabáló betegégek kezelésében megnöveli a túlélési esélyeket. A folliculáris lymphoma kezelésében bizonyítottan szerepe van a rituximab fenntartó kezelésnek: ennek során a kezelés befejezése, a klinika remisszió elérése után további 2-3 éven át 2-3 havonta történik rituximabinfúziós kezelés.

Az immunkemoterápiával kezelt, de mégis relabáló folliculáris lymphomás beteg kezelésében kedvező, innovatív lehetőség a radioimmunterápia. Ennek során a CD-20-ellenes monoklonális antitesthez béta-sugárzó radioaktív izotópot (pl. ⁹⁰itriumot) kötnek, ez a konjugátum az ibritumomab tiuxetan (Zevalin). Ez az ambulánsan, általában egyszeri alkalommal végzett infúziós kezelés nemcsak a CD20+ lymphomasejteket, hanem a környezetükben levő további daganatos sejteket is elpusztítja, nagy tumortömegű nyirokcsomók eliminálására is képes. A kezelés a beteget nem terheli, ami az életminőség szempontjából igen előnyös.

Az összejtátültetés szerepét a lymphomák kezelésében külön előadás tárgyalja.

Krónikus lymphoid leukaemia (CLL)

A CLL a hematológiai gyakorlatban viszonylag gyakori betegség, diagnosztikájában a vérkép és az áramlási citometria (CD19+, CD5+ B-sejtek kimutatása) a döntő. A betegség még ma is gyógyíthatatlan, a prognosztikus rizikóbecslés eszközei: a ZAP-70-expresszió, a CD38+ sejtek arányának meghatározása, a genetikailag kétféle CLL típus megkülönböztetése.

A kezelésre vonatkozó döntésben még a prognosztikai markerek ismeretében is a klinikum a döntő, a Rai-stádiumoknak megfelelően. Amennyiben a kezelés szükséges, a beteg életkora fontos tényező. Idős, gyengébb általános állapotú betegeken még van létjogosultsága az intermittáló chlorambucil-kezelésnek, de fiatalabb, jó általános állapotú betegeken a ciklikus kombinált fludarabin+ciklofoszfamid kezelés áll az első helyen, a legjobb kezelési eredmények pedig szintén immunkemoterápiával, rituximab, fludarabin és cytoxan kombinált kezeléssel várhatóak. Fludarabinnal szemben refrakter, progresszív betegségben egy másik monoklonális antitest, a CD52-ellenes alemtuzumab adása mérlegelhető.

Myeloma multiplex

A plazmasejtes myeloma az érett B-sejtes tumorok (lymphomák) közé tartozik. Amennyiben a beteg kezelésre szorul (az ún. parázsló myelomában figyelő várakozás javasolt), úgy a legfontosabb döntés, hogy a beteg alkalmas-e autológ hemopoetikus összejtátültetésre. Az autológ hemopoetikus összejtátültetés egyértelmű kezelési előnyt jelent a kemoterápiához képest. Az utóbbi években három új, igen aktív szer jelent meg a myeloma multiplex kezelésében, a thalidomid, a bortezomib és a lenalidomid, közülük az első kettő hazánkban is elérhető. Az új szerekek szerzett tapasztalatok miatt a kezelési ajánlások folyamatosan módosulnak. A myeloma multiplexes betegek kezelésének fontos kiegészítő eszköze az eritropoetinek, illetve a darbepoetin adása a törzskönyvi előírások szigorú figyelembevételével és a biszfoszfonát-kezelés (pl. pamidronát- vagy zolandronátinfúziók adásával). A betegekben indokolt az influenza, illetve a pneumococcus-vakcináció, annak ellenére, hogy a betegek ellenanyagválasza szuboptimális.

A *thalidomid* olyan gyógyszermolekula, amely embriopathiát okozó mellékhatása miatt vált hírhedtté. A szer antineoplasztikus, illetve angiogenezist gátló szerként jelenleg a reneszánszát éli, igen hatásos a myeloma multiplex kezelésében. Dexamethasonnal, illetve különböző citosztatikumokkal kombinálható, így a hematológiai választ adó betegek aránya még nagyobb. A kombinált kezelés esetén a szer trombólizishajlamot fokozó hatása megnő, az így kezelt betegeken a tartós profilaktikus antikoaguláns kezelés kötelező.

A *bortezomib* az első, klinikailag használt proteoszóma-gátló. A szer a myeloma multiplex kezelésében egy elvileg is új terápiás lehetőség, hatásmechanizmusa a proteoszóma működésének gátlása. A proteoszóma (a lizoszóma mellett) a sejtek legfontosabb fehérjebontó helyei. A bortezomib myeloma multiplexben hozzájárul az angiogenezis gátlásához, fokozza az apoptózist és növeli a sejtek antraciklin-érzékenységet. A kezelés parenterális (iv. bólus), ciklikus, különböző bortezomib-tartalmú protokollok ismertek (kombinálható pl. dexamethasonnal, antraciklinekkel, melfalannal). A ciklusok száma az alapbetegség válaszkészségétől, illetve a mellékhatások kialakulásától (pl. neuropathia) függ. A bortezomib (Velcade) 2006 áprilisa óta második vonalbeli szerként hazánkban is elérhető.

A myeloproliferatív betegségek korszerű diagnosztikája és kezelése

A myeloproliferatív betegségek őssejteredetű klonális megbetegedések, ezen belül a heveny és a krónikus myeloproliferatív megbetegedések megkülönböztetésének alapja a csontvelői blastok aránya (morfológiai és immunfenotípus-vizsgálat révén). Heveny myeloid leukaemiában (AML) a csontvelői blastok

aránya 20%, vagy afeletti, míg a krónikus myeloproliferatív megbetegedésekben 20% alatti.

A krónikus myeloproliferatív megbetegedéseken belül myelodysplasia szindrómában (MDS) a különböző cytopeniák hátterében jelentős a dysmyelopoesis (dysgranulopoesis, dyserythropoesis és megakaryocita-dysplasia morfológiai jeleivel a csontvelőben), ezzel szemben az ún. klasszikus myeloproliferatív megbetegedésekben (krónikus myeloid leukaemia, polycythaemia vera, esszenciális thrombocythaemia, és krónikus idopathiás myelofibrosis) a perifériás vérben (és a csontvelőben) egy vagy több myeloid sejtféleség expansziója észlelhető.

A fejlődés fő iránya általában a myeloid megbetegedések minél pontosabb genetikai definíciója. A myeloproliferatív betegségek legújabb, 2008. évi WHO-felosztása (2. táblázat) a krónikus myeloproliferatív betegségek fogalom helyett a myeloproliferatív neoplasia elnevezést használja, és előkészít egy új, az egyes entitások molekuláris patogenezésén alapuló felosztást. Belgyógyászati szempontból hangsúlyozandó a családi kórelőzmény felvételének jelentősége, a betegség családi halmozódásának kérdése, valamint hogy a betegeket hematológiai centrumban kell hogy gondozzák. A csontvelő-aspirátum és a cristabiopsziás minta (citomorfológia és hisztológia, immunhisztokémia, metafázis-citogenetika, fluoreszcens in situ hibridizáció [FISH] és molekuláris biológia) és a klinikum összehangolt értékelése a klinikus hematológusokból és a hematopatológiai centrum tagjaiból álló team feladata.

Kezelési szempontok heveny myeloid leukaemiában

A beteg életkora döntő szerepet játszik, ettől is függ, hogy elviseli-e a beteg az indukciós kezelést, törekedhetünk-e komplett remisszióra, fiatal, 60 év alatti, sok centrumban 70 év alatti, vagy akár 80 év alatti betegeknek kombinált kemoterápiát adunk általában egységesen 7+3 séma szerint (7 napig folyamatos cytozin arabinozid infúzió és ezen belül 3 napig antraciklininfúziós kezelés), majd ha a kialakuló csontvelő-apláziát követően a normális hemopoesis regenerálódik, vagy egy újabb indukciós kezelés, illetve 3 vagy 4 ciklus posztremissziós kezelés következik (nagy adag citozin-arabinozid infúziós adásával). Átütő és elérhető új kezelési lehetőség csak a heveny myeloid leukaemia promyelocytás típusában van (M3: a csupa transz reténsav [ATRA] a kóros sejtek differenciálódását segíti elő, de ezt is kemoterápiával kell kombinálni). Létezik a CD33 myeloid antigén ellen irányuló monoklonális antitest, a gemtuzumab-ozogamicin, de ennek helyét a kezelésben még vizsgálják. Idős (60 feletti, 70 feletti? 75 feletti?) heveny myeloid leukaemiás betegek esetében a kezelési döntés individuális, figyelembe kell venni az életkor mellett a beteg általános állapotát, kísérő betegségeit, kedvezőtlen citogenetikai tényezők meglétét vagy hiányát. Jó általános állapotú, idős betegeknek, különösen ún. kedvező citogenetikai lelet esetén még akár 75 éves

kor felett is kuratív kemoterápia ajánlható a fenti standard protokoll felhasználásával. Ezzel szemben idős betegeknek súlyos komorbiditás, kedvezőtlen citogenetika (multiplex citogenetikai eltérések) és indolens zajlású folyamat esetén elsősorban palliatív kemoterápia és szupportív kezelés javasolható.

A myelodysplasia szindróma gyakorisága az életkor előrehaladásával nő

Amennyiben a perifériás vérben észlelt cytopeniák (anaemia, granulopenia, thrombocytopenia) hátterében myelodysplasia szindróma áll, ennek kezelése ma sajnos még csak tüneti. A választott vérkészítménnyel végzett vvt-szupportáció általános belgyógyászati feladat, aktív hematológiai kezelésre ezekben a betegekben még nincs lehetőség. Minden transfúzióidependens MDS-betegen igen jelentős vastűlterhelés alakul ki, ennek kezelésre a desferioxamin (Desferal) elhúzódó, sok óráig tartó iv. infúzióban való adása indokolt. Új lehetőség a deferasirox (Ex-Jade) orális vaskezelő szer, amely egyelőre csak szűk indikációs körben érhető el. Ez az első olyan orális szer, amely a jelentősen fokozott vasraktárak csökkentésére képes.

A molekuláris genetika jelentősége a myeloproliferatív daganatok (a 2008-as WHO-felosztás szerinti) diagnosztikájában

A krónikus myeloproliferatív daganatok krónikus lefolyású, összejeredetű klonális megbetegedések. A kiala-

2. táblázat. A myeloid neoplasziák WHO felosztásának sémája

1. Akut leukaemia
2. Myelodysplasia szindróma (MDS)
3. Myeloproliferatív neoplasziák
 - Krónikus myeloid leukaemia
 - Polycythaemia vera
 - Esszenciális thrombocythaemia
 - Primer myelofibrosis
 - Krónikus neutrophil leukaemia
 - Krónikus eosinophil leukaemia
 - Hypereosinophilia szindróma
 - Mastocytá-betegségek
 - Nem besorolható myeloproliferatív neoplasziák
4. Myelodysplasia/myeloproliferatív neoplasia (MDS/MPN)
 - krónikus myelomonocytás leukaemia
 - Juvenilis myelomonocytás leukaemia
 - Atípusos CML
 - Nem besorolható MDS/MPN
5. Eosinophiliával és PDGFRA, PDGFRB és FGFR1 eltérésekkel járó myeloid neoplasmák
 - Myeloid neoplasmák társuló PDGFRA átrendeződéssel
 - Myeloid neoplasmák társuló PDGFRB átrendeződéssel
 - Myeloid neoplasmák társuló FGFR1 átrendeződéssel

kuló betegségek fenotípusa viszont különböző, aminek az az oka, hogy a klonális proliferáció hátterében egymástól különböző specifikus génátrendeződések, illetve mutációk állnak. A csontvelőben egy vagy több sejtvonal (vvt-képzés, fvs-képzés és/vagy vérlemezkéképzés) proliferációja jellemző. Az ebbe a csoportba tartozó kórképek sokszor évekig tartó lefolyást követően az esetek egy részében heveny (általában myeloid) leukaemiába vagy myelofibrosisba alakulhatnak át. Az ún. klasszikus myeloproliferatív neoplasmák a krónikus myeloid leukaemia (Philadelphia-kromoszóma, t[9;22] [q34;q11], BCR/ABL pozitív) és a Philadelphia-negatív krónikus myeloproliferatív neoplasiák: a polycythaemia vera (PV), az esszenciális thrombocythaemia (ET) és a krónikus, idiopathiás myelofibrosis (CIMF). E kórképek közös jellemzője a leukocytosis, a thrombocytosis és a hepatosplenomegalia. Elkülönítésükben a csontvelő szövettani vizsgálatának (crista-biopszia) és az egyes kórképekre jellemző citogenetikai és molekuláris eltérések (pl. a JAK2 V617 F mutáció megléte vagy hiánya) a döntőek. A JAK2V617F mutációt 2005-ben írták le először, ez az eltérés a polycythemia verában szenvedő betegek 95–98%-ában kimutatható és patogenetikai jelentőségű. A diagnosztikus (és gyakorlati) jelentősége abban áll, hogy a fenti három krónikus myeloproliferatív betegség diagnosztikájában rendelkezésünkre áll egy olyan egyszerű, perifériás vérből (egy cső vérképes, EDTA-val alvadást gátló vérből) elvégezhető vizsgálat, amelynek pozitív prediktív értéke egyértelmű. Ha a JAK-2 mutáció pozitív, biztosak lehetünk benne, hogy a betegnek krónikus myeloproliferatív betegsége (PV, ET vagy CIMF) van. A vizsgálat egyetlen PCR-reakció, amely pl. a Semmelweis Egyetem I. Patológiai Intézetében rutinszerűen végeznek.

Krónikus myeloid leukaemia (Philadelphia-kromoszóma, t[9;22] [q34;q11], BCR/ABL pozitív)

A krónikus myeloid leukaemia (CML) általában splenomegaliával, laboratóriumilag leukocytosisal, gyakran basophiliával jelentkezik. Diagnózisának *sine qua non*-ja a Philadelphia-kromoszóma, t(9;22) (q34;q11), BCR/ABL pozitivitás, tehát a 9-es és 22-es kromoszóma közti transzlokáció következtében kialakuló fúziós gén, a BCR/ABL (a breakpoint cluster régió és az ABL protoonkogén fúziójából). A BCR/ABL fúziós gén terméke kóros tirozinkináz aktivitással rendelkezik. A csontvelőben jelentősen fokozott granulopoesis, a BCR/ABL fúziós gén mennyiségi meghatározása akár egy napon belül diagnózishoz vezet, a metafázis citogenetika eredménye pedig 3 napon belül rendelkezésre áll. A csontvelőbiopszia hisztológiai leletére kb. 10 napot kell várunk. A betegség krónikus fázisból akcelerált vagy blastos fázisba való átalakulásakor további citogenetikai és molekuláris eltérések alakulnak ki.

A diagnosztika és a kezelési lehetőségek CML-ben szinte párhuzamosan fejlődtek. A korábbi citoreduk-

ciós kezelésekhöz képest az 1980-as évek közepétől alkalmazott alfa-interferon már a betegek várható túlélésének jelentős növekedését, a hematológiai válasz mellett különböző arányú citogenetikai válasz kialakulását (a Philadelphia+ oszlások arányának csökkenését, ritkán eltűnését) eredményezte. 1999 óta ismert, hogy a tirozinkináz-gátló kezelés (imatinib) igen eredményes CML-ben. A tirozinkináz-gátló a BCR/ABL tirozinkinázt gátolva hatásosan megszünteti a CML-es sejtek proliferációját, és erősíti azok apoptózisát. Azóta az imatinib-mezilát (Glivec) az egész világon a CML első vonalbeli gyógyszere lett. Ma az imatinib-mezilát a CML mindhárom fázisában elsőként választandó szer, amely nemcsak hematológiai és citogenetikai, hanem molekuláris biológiai remissziót is eredményez, sőt a kezelés eredményessége és a várható túlélés attól függ, hogy milyen mély a molekuláris válasz, hány log-gal sikerült csökkenteni a kóros fúziós transzkriptnek, a fúziós gén termékének a szintjét (ideális esetben 4 log-gal, vagy még ez alá). A gyógyszert jelenlegi tudásunk szerint a betegnek megszakítás nélkül, élete végéig kell szednie, de a várható túlélés olyan mértékben (évtizedekkel) megnőtt, hogy az még csak jóslható. A gyógyszerrel szemben különböző molekuláris mechanizmusokkal rezisztencia is kialakulhat: ilyen esetekben a második generációs tirozinkináz-gátlókkal (dasatinib, illetve nilotinib) való kezelés eredményes lehet.

A betegség egyetlen kuratív kezelési lehetősége továbbra is az allogén őssejtátültetés, amely azonban a tirozinkináz-gátló kezelés kiemelkedően eredményes voltának felfedezése óta az Európai Perifériás Vér és Csontvelő Transzplantációs Csoport adatai (EBMT.org) szerint jelentősen visszaszorult. Jelenleg hazánkban több mint 850 CML-es beteg részesül tirozinkináz-gátló kezelésben, a megjavult életkilátások miatt a betegség prevalenciája lényegesen megnőtt.

A fenti krónikus myeloproliferatív betegségek kezelése, gondozása hematológiai centrumok feladata, de a Philadelphia-negatív krónikus myeloproliferatív betegségek (PV, ET, CIMF) felismerését a belgyógyászok körében elősegíti, ha a klinikai tüneteken túl a hasi echográfián a lép (esetleg akár diszkrét) megnagyobbodását keresik, illetve ha egy tervezett csontvelő-biopszia előtt JAK-2 mutáció analízist kérnek. (A csontvelő-biopszia hisztológiai vizsgálata egyértelműen hematopatológiai centrumban kell hogy történjen.)

Irodalom

1. Matolcsy A, Udvardy M, Kopper L: Hematológiai betegségek atlasza. Medicina 2006.
2. Orvosképzés című folyóirat, 2009, LXXXIV évfolyam, 193-223 oldalakon 3 dolgozat foglalkozik a célzott kezelési lehetőségekkel az onkohematológiában, www.semmelweisikiado.hu/orvoskepzes
3. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J, Vardiman JW: WHO classification of Tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. IARC Lyon, 2008.

CSONTVELŐ-TRANSZPLANTÁCIÓ

Dr. Masszi Tamás

Fővárosi Önkormányzat Egyesített Szent István és Szent László Kórház, Hematológiai és Össejt-transzplantációs Osztály, Budapest

A vérképző őssejtekkel történt transzplantáció a 70-es évektől vált a klinikai gyakorlat részévé, és az eltelt közel négy évtized alatt manapság már számos indikációban rutin beavatkozásnak számít. Az utóbbi évek mégis sok újdonságot hoztak a technikai kivitelezés, és a megfelelő betegek kiválasztásának tekintetében. A következőkben néhány, az átültetés kivitelezésére vonatkozó általános szabály ismertetése után a dolgozat vezérfonalat nyújt a belgyógyász szakorvos számára, mely esetekben kell gondolnia az őssejtátültetésre betege optimális ellátása érdekében.

Őssejtátültetésről akkor beszélünk, ha egy betegnek megfelelő előkészítést követően úgy adunk vérképző őssejteket, hogy ezek megtapadnak, és új hemopoézist hoznak létre. Allogén átültetés esetén ilyenkor kimerizmus jön létre, hiszen az egyik egyed szervezetében egy másik egyedből érkezett (kiméra) sejtcsoport él tovább.

Az *őssejtforrás* lehet *csontvelő*, a gyűjtés ilyenkor műtéti úton történik. Növekedési faktorok (pl. G-CSF), illetve kemoterápia adására az őssejtek száma a *perifériás vérben* jelentősen megemelkedik (mobilizálás). Sejtszeparátorral a vérből az őssejtek összegyűjthetők, és fagyaszttva tárolhatók. Az újszülött köldökzsinórvérében található őssejtmennyiség kis testsúlyú felnőtt transzplantációjára elegendő lehet. Autológ átültetéskor szinte kizárólag perifériás őssejtet használunk, mert a megtapadás gyorsabb. Allogén transzplantációkor mérlegelendő a perifériás őssejt graft nagyobb T-sejt-tartalma miatt gyakrabban kialakuló krónikus graft versus host betegség kockázata, és az ezzel együtt járó graft versus tumor hatás relapszust csökkentő hatása. Az őssejtek megszámlálására a CD34 sejtfelszíni antigén áramlásos citométerrel (FACS) történő mérése terjedt el. A transzplantációs gyakorlatban az egészséges donor minden CD34+ sejtje őssejtnek tekinthető. Autológ átültetéskor CD34+ daganatsejtek csontvelői infiltrációja zavart kelthet! A recipiens testtömegére számolva kilogrammonként kb. 5 millió „őssejt” (CD34+ sejt) beadása szükséges. Az őssejtgraft tumormentesítése (vagy T-sejt-tartalmának csökkentése) céljából számos őssejt-tisztítási eljárást ismerünk, ezek közül legelterjedtebb a monoklonális antitestekhez kapcsolt vasszemcsék segítségével alkalmazott immuno-magnetikus szelekció.

Kondicionálásnak nevezzük a transzplantáció előkészítéseként adott nagy dózisú kemoterápiát és teljestest-besugárzást, ami két célt szolgál:

1. a daganatos sejtek elpusztítása (ha vannak ilyenek);
2. a recipiens immunrendszerének megbénítása, hogy a donor sejtek megtapadhassanak, és ne lökődjenek ki.

Eredetileg a rosszindulatú betegségek esetében alkalmazott átültetéskor a kondicionálás nagyon erőteljes (szupraletális) kezelést jelent, amely véglegesen kiirtja a csontvelőt, és őssejt-transzplantáció nélkül nem élne túl a beteg. Ebben az esetben az a cél, hogy minél nagyobb legyen a daganatpusztító hatás. Ha komorbiditások vagy az előrehaladott életkor miatt a beteg állapota nem teszi lehetővé a rendkívül toxikus kondicionálást, újabb felfogás szerint enyhébb előkészítő kezelést, úgynevezett non-myeloablatív kondicionálást választhatunk. Ennek a feladata elsősorban az immunszuppresszió biztosítása a megtapadás érdekében. Ilyenkor a tumor elpusztítását a donor immunsejtjeitől várjuk.

A supraletális kondicionáló kezelést 3-4 hétig tartó aplázia követi, ennyi ideig tart, amíg a kapott őssejtekből kifejlődik az új hemopoézis. Eközben a betegek vörösvérsejt- és vérlemezképotlásra szorulnak és steril kórterembe kerülnek a súlyos immunszuprimált állapot miatt. Azt tekintjük megtapadásnak, amikor a az abszolút neutrophilszám legalább 3 napon keresztül 500/ μ l-nél nagyobb. Ez egyben azt is jelenti, hogy – amennyiben egyéb komplikáció nincs – a beteg fertőzésekkel szembeni fogékonysága jelentősen mérséklődik, és a steril izoláció megszüntethető. Fontos, hogy még hónapokig, olykor évekig tartó a lymphocyta szubpopulációk normalizálódása. Emiatt a transzplantált beteg fertőzésekkel szembeni védelmére különös gondot kell fordítani: profilaktikus antimikrobás szerekkel, étrendjének, életmódjának megfelelő megválasztásával. Az átültetést követő 100. napig javasolt elkerülni a friss zöldség, gyümölcs fogyasztását és főtt, frissen készült étellel kell táplálkozni. Autológ átültetést követően a betegek általában 6 hónapig, allogén transzplantáció után pedig legalább másfél évig amoxicillin + acyclovir + Sumetrolim (vagy Fansidar) profilaxist kapnak.

Komplikációk

Szinte minden betegnek jelentős, többnyire az egész gyomor-bél rendszerre kiterjedő *mucositis*e lesz, a bélfal megsérül, s a bélcsatornában élő kórokozók

bejuthatnak a véráramba és súlyos *infekciókat* okozhatnak. A bakteriális fertőzéseken kívül gyakoriak az invazív gombás fertőzések, és a herpesvírus család, valamint egyes protozoonok (toxoplasma, *Pneumocystis carinii*) által okozott fertőzések. A különféle komplikációk között kiemelt jelentőséggel bír gyakorisága, nagy mortalitása és elméleti jelentősége miatt az allogén átültetéseket követően fellépő *graft versus host betegség* (GVHD).

A donor T-sejtjei (melyek a graftban az őssejtekkel együtt kerülnek a recipiensbe) idegennek ismerik fel a recipiens szöveteket, és ezért megtámadják azokat. Ez még akkor is előfordulhat (kb. 40%-os gyakorisággal), ha a donor és a recipiens HLA-identikus testvérek. Ha a donor és a recipiens nem rokonok (HLA-azonos önkéntes idegen donor), a GVHD még gyakoribb és még súlyosabb. Két fő formát különböztetünk meg: a heveny GVHD az átültetést követő első 100 napon belül jelentkezik, és hasmenéssel, sárgasággal, a májenzimek emelkedésével és bőrjelenségekkel járhat. A bőrjelenségek gyakran a tenyéren és a talpon kezdődnek, illetve a fülek mögött bőrpírral, de az egész testre kiterjedhetnek, és súlyos, bullosus dermatolysis formáját ölthetik (Lyell-szindróma). A *heveny* GVHD-t I–IV. stádiumba soroljuk; az I.-II. stádium általában jól kezelhető, a III.-IV. stádium az életet veszélyeztető, gyakran kezelhetetlen, rettegett szövődmény. A *krónikus* forma általában a transzplantációt követő 100 nap eltelte után jelentkezik. Legtöbbször bőrjelenségekkel jár: hyper- és hypocoloratio, valamint sclerodermához hasonlatos elváltozások lépnek fel. A nyálkahártyák lichenoid elváltozása és a conjunctiva sicca szindrómája is jellemző. Emellett elhúzódó súlyos immunhiányt okoz, s infekciók fenyegetik a beteg életét. A GVHD megelőzésére és kezelésére egyaránt immunszuppresszív szerek használatosak, esetleg a graft megtisztítása a T-sejtektől.

Graft versus tumor hatás

Allogén átültetést követően a graft T-sejtjei nemcsak a recipiens egészséges szöveteivel szemben lépnek fel (GVHD), hanem a szervezetben a kondicionáló kezelést is túlélő daganatos sejteket is megtámadják. Ezt a daganatellenes alloimmun-reakciót graft versus tumor (GVT) hatásnak hívjuk. Az egyes malignitások esetében a GVT erőssége különböző: pl. CML-ben, CLL-ben, kissejtes lymphomákban igen erőteljes, míg nagy sejtes lymphomákban, akut leukaemiákban gyengébb. A kimerizmus kialakulásával a donorral szembeni immuntolerancia kapcsán lehetőség nyílik arra, hogy a donorból bármikor újabb vörsejteket juttassunk a recipiensbe, s ezzel is erősítsük vagy felélesszük a GVT hatást. Ezt az igen hatékony immunterápiás eljárást donorlymphocyta-infúziós (DLI) terápiának nevezzük. Ez az alloimmun terápia hatás lényegesen megkülönbözteti az allo-

gén átültetést az autológ transzplantációtól, ahol a kezelés ereje a kondicionálással járó tumorölő hatásban kimerül.

Hány éves korig végezhetünk átültetést?

A beteg életkora az átültetés kimenetelét illetően az egyik legfontosabb meghatározó tényező, és a gyermekek transzplantációs eredményei ezért jobbak, mint a felnőtteké. Természetesen más tényezők is erősen befolyásolják az átültetés kimenetelét, s az átültetés indikációjának felállításakor ezeket együttesen kell figyelembe venni. Általánosan elmondható, hogy autológ transzplantációt általában 65 éves korig, allogén transzplantációt testvér donor esetében 60, idegen donorral, pedig 50 éves korig lehet végezni. Ha ezeket az életkor határokat átlépjük, a transzplantációs halálozás kockázata jelentősen megnő. Kivéve, ha nem a klasszikus szupraetális kondicionálást adjuk, hanem non-myeloablatív előkészítést alkalmazunk – ilyenkor akár 75 éves beteget is transzplantálhatunk. Ez esetben viszont az átültetést követő relapsus veszélye fokozott.

Transzplantációs javallatok betegségcsoportok szerint

A betegségek kezelésekor nem mindegy, hogy autológ vagy allogén átültetést végzünk, az egyikben ez, a másikban az vezet sikeresebb eredményhez. A legtöbb helyzetre igaz, hogy ha valakinek egypetéjű ikertestvére van, az a legmegfelelőbb donor. A nem rokon donoros transzplantáció javallatának felállítása különösen gondos mérlegelést igényel a beavatkozás nagy mortalitási és morbiditási kockázata miatt, és csak fiatal (50 év alatti) betegek olyan betegségeiben jöhet szóba, ahol a várható élettartam a transzplantáció nélkül rövid, és más gyógyítási lehetőség nem kínálkozik.

Allogén transzplantáció

1. *Súlyos aplasztikus anaemia* esetében ha a betegnek testvére van azonnal transzplantációra kell gondolni, az átültetés rendkívül sürgős: a legjobbak az eredmények, ha a transzplantáció egy hónapon belül megtörténik. Emiatt az aplasztikus anaemiás beteg a várólistán mindenkit megelőzve az élre kerül, ha 40 évesnél fiatalabb. 40 év felett az immunszuppresszív kezelés eredményei jobbak.
2. *Heveny leukaemiák* első komplett remissziójában HLA-identikus testvér donor esetén a transzplantáció standard terápiának tekinthető. Kivételt csak a jó prognózisú kromoszóma eltéréssel járó esetek jelentenek.
3. *Krónikus myeloid leukaemiában* ma még mindig az allogén átültetés tekinthető az egyetlen

bizonyítottan végleges gyógyulást eredményező beavatkozásnak, de az imatinib (Glivec) megjelenése óta jóval óvatosabbnak kell lennünk a javallat felállításakor. Előrehaladott betegség esetén különösen a fiatal beteg a transzplantációval jobban jár. Idősebb életkorban egyre óvatosabban kel dönten, mert a transzplantációs beavatkozás halálozási kockázata növekszik, és betegünk számára kedvezőbb lehet, ha egy gyógyszer (akár hosszú évekig tartó) szedése mellett panaszmentesen él úgy, hogy nem gyógyul meg.

4. *Myelodysplasia* blastos formáiban ugyan a betegek nem több mint 40%-át gyógyítja meg az allogén transzplantáció, de más kezelés még ennél is rosszabb eredményt nyújt.
5. *Myeloma multiplexben* rendkívül nagy a beavatkozás mortalitási kockázata (egyéves követést tekintve csaknem 50%), azonban néhány beteg teljesen meggyógyulhat. Nagyon óvatosan kell tehát a betegeket megválasztani, főleg a ritkán előforduló fiatal, 45 év alatti betegek jönnek szóba.
6. *Krónikus lymphoid leukaemia* esetében a myelomához nagyon hasonló a helyzet. Csakis fiatal betegek agresszív betegségénél jön szóba az allogén átültetés, ezek között viszont ismerünk olyanokat, akik teljesen meggyógyultak. A manapság használatos csökkentett intenzitású kondicionálással idősebb életkorban is ígértesek az eredmények.
7. Myelofibrosisban szenvedő betegekben újabb egyre több sikeres átültetés történik nem-myeloblativ kondicionálással. Ezek a betegek teljesen meggyógyulhatnak, fontos azonban, hogy ne nagyon előrehaladott stádiumban történjék a transzplantáció.

Autológ transzplantáció

1. *Nem-Hodgkin-lympoma* (kifejezett és közepes malignitású) kemoszenzitív relapszusában indokolt az autotranszplantáció. Kemorezisztens betegség a transzplantációtól sem gyógyul meg. Egyes nagyon rossz prognózisú entitások esetében (pl. köpenysejtes lymphoma, perifériás T-sejtes lymphomák) nem szabad a relapszust megvárni, hanem már az első remisszióban kell elvégezni az átültetést. Mérsékelt malignitású lymphomákban az első relapszust követően jön szóba az átültetés.
2. *Hodgkin-kór* első relapszusában ma autológ átültetés javasolt. Fiatal betegek esetében akkor is javasolható (nem úgy, mint NHL-ben!), ha a beteg kemorezisztencia következtében nem kerül komplett remisszióba, mert a transzplantáció a rezisztenciát áttörheti.

3. *Myeloma multiplex* esetén az autológ átültetés a beteget ugyan nem gyógyítja meg, de a medián túlélést megnyújtja (négy évről hat évre) és a betegek életminősége is javul. A transzplantációs mortalitás ebben az indikációban különösen csekély (2% körül) ezért valamennyi szóba jöhető beteg számára (akár 70 éves korig!) javasolt a diagnózishoz képest egy éven belüli autotranszplantáció. Ügyelni kell arra, hogy az összejtgyűtésig a beteg lehetőleg ne kapjon melphalant, mert annak összejtotoxicitása a transzplantációt megghiúsíthatja.
4. *Heveny leukaemiák* kezelésekor elsősorban myeloid betegségek nagy kockázatú eseteinek első remissziójában jön szóba autológ transzplantáció, ha lehet, inkább allogén átültetést érdemes választani.
5. *Szolid tumorok* közül felnőtt korban egyedül a germinális tumorok kemoszenzitív relapszusa számít standard indikációnak, a többi daganat esetében az átültetés haszna nem egyértelmű.
6. *Egyes autoimmun kórképekben* (sclerosis multiplex, SLE, Crohn-betegség, ITP, rheumatoid arthritis) válogatott esetekben az autológ transzplantáció javulást okozhat a kondicionálás jelentős immunszuppresszív hatásának következtében.

Az összejt-transzplantáció helyzete hazánkban

Európában 2007-ben közel 26 ezer összejtátültetés történt, az esetek kétharmada autológ, egyharmada allogén transzplantáció. 10 millió lakosra számítva az átlagos transzplantációs szám 300–400 között mozog.

Hazánkban 2009-ben öt felnőtt beteget transzplantáló centrum működik (kettő Budapesten, egy Pécsen, egy Debrecenben, egy Szegeden), előreláthatólag 330 átültetést fizet ki az OEP. Valamennyi átültetésről jelentést küldünk az európai központnak (EBMT), ez kötelező. A hazai transzplantációs túlélési adatok kitűnőek. Noha az elmúlt években jelentősen növekedett, a jelenleg finanszírozott esetszám még mindig elmarad az igényektől, emiatt a betegek várólistára kerülnek. Átlagosan 2–4 hónapot vár egy beteg a transzplantációra.

Irodalom

1. Ljungman P, Urbano-Ispizua A, Cvazzana-Calvo M et al. for the European Group for Blood and Marrow Transplantation: Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: definitions and current practice in Europe. *Bone Marrow Transplantation* 2006; 37: 439-449.
2. Apperley J, Carreras E, Gluckman E, Gratwohl A, Masszi T (eds): *The EBMT Handbook – Haemopoietic Stem Cell Transplantation*. Forum Service Editore, 2008.

A VÉNÁS TROMBOEMBÓLIA MEGELŐZÉSE BELGYÓGYÁSZATI, ONKOLÓGIAI ÉS HEMATOONKOLÓGIAI BETEGSÉGEKBEN

Dr. Losonczy Hajna

Pécsi Tudományegyetem, I. Belgyógyászati Klinika

A vénás tromboembólia (VTE) világszerte az egyik legnagyobb népegészségügyi teher. Észak-Amerikában és Európában az éves incidencia: mély vénás trombózis (MVT): 160/100000, tüneteket okozó nem halálos pulmonális embólia (PE): 20/100000, boncolással igazolt PE: 50/100000. A betegség hosszú távú hatásai: recidíva; poszttrombotikus szindróma (az esetek egyharmadában) krónikus vénás elégtelenséggel); pulmonális hipertónia (4-5%-ban). Ezek jelentős morbiditást okoznak és kezelésük nagy költséggel jár. A VTE a leggyakoribb, megelőzhető morbiditást és mortalitást okozó betegség. Számos esetben klinikai tünetek nélkül zajlik, ezért a diagnózis felállítása nehéz, és a betegség első tünete sokszor a hirtelen halál. A boncolással megállapított pulmonális embólia csak kevesebb mint 50%-ban kerül élőben diagnózisra. Postmortem tanulmányok szerint a PE a kórházi halálozás 10%-át teszi ki és ezek mindössze negyede történik műtétek után. Belgyógyászati betegeknél a boncolásnál megállapított PE esetén mindössze 26%-ban merül fel ez a diagnózis, 74%-ban nem gondolnak rá. A klinikai tüneteket okozó VTE 50–70%-a, a végzetes PE-k 70–80%-a kórházban fekvő belgyógyászati betegeken alakul ki. A sebészeti beavatkozások VTE-profilaxisa világszerte elfogadott és elterjedt, a betegek 59%-a (házánkban 87%-a) esetében. Ezzel ellentétben a belgyógyászati betegeknek nemzetközileg csak 48%-a (házánkban viszont csak 28%-a) kapja meg a megfelelő VTE-profilaxist. Ezért a figyelmet most a belgyógyászati betegségekben is 10–26%-ban előforduló VTE megelőzésére kell összpontosítani. Meg kell határozni azokat a betegcsoportokat, amelyek veszélyeztetettek és ezeket hatékony profilaxisban kell részesíteni, melyre manapság már rendelkezésre állnak megfelelő farmakológiai és mechanikai módszerek.

VTE-kockázat szempontjából legfontosabb *belgyógyászati betegségek* a következők: az akut belgyógyászati betegség miatti hospitalizáció, a szívelégtelenség (NYHA III-IV), az obstruktív tüdőbetegség akut fellángolása, az ágyhoz kötöttség és a VTE-re hajlamosító egy vagy több rizikófaktor jelenléte, mint pl. az aktív daganatos betegség, fertőzések, sepsis, gyulladáshoz vezető bélbetegség, az alsó végtag bénulása, a daganatos betegség kezelése (hormonális, kemoterápia, angiogenezisgátlók, monoklonális antitestek, sugárkezelés), a vénák kompressziója (tumor, haematoma, artéria-rendellenesség), előzetes VTE, idős

életkor; várandós állapot és post partum időszak, ösztrogéntartalmú orális fogamzásgátlás vagy hormonpótló kezelés, szelektív ösztrogénreceptor-modulátorok, erythropoesist stimuláló készítmények, nefrózis szindróma, obezitás, centrális vénakanül, örökölt vagy szerzett trombofília.³

Bizonyos tumoros megbetegedések különösen nagy VTE-kockázattal járnak. Ezt először *Trousseau* írta le 1865-ben, megállapítva, hogy a viscerális tumort gyakran kíséri migráló thrombophlebitis. Aktív tumorban a VTE előfordulása 20%, ez hatszoros kockázatfokozódást jelent, míg a recidíva háromszor gyakoribb, mint a nem-tumoros betegekben. Minden hetedik hospitalizált tumoros beteg PE-ban hal meg. 1990 óta a tumorhoz csatlakozó VTE aránya folyamatosan nő. A VTE a kemoterápiával kezelt járó betegek második leggyakoribb haláloka.

Az idiopathiás VTE esetén háromszor gyakoribb a malignus betegség. A betegek 6%-ában már a VTE diagnózisakor jelen van a tumor, további 10%-ában egy éven belül alakul ki. A VTE a rövidebb túlélés független jelzője.

A tumoros betegségekben a VTE-kockázat fokozódása négy fő okra vezethető vissza. Lehet a

1. beteggel kapcsolatos,
2. malignus alapbetegséggel összefüggő,
3. kezelés által okozott mellékhatás,
4. tumoros folyamat okozta biomarker-felszabadulás eredménye.

A hematológiai malignomákban az utóbbi években végzett epidemiológiai vizsgálatokból kiderült, hogy a VTE legalább olyan gyakori hematológiai malignitásokban, mint a nagy trombóziskészséggel járó szolid tumorokban, a klinikailag inkább előtérben álló vérzékenység ellenére. A relatív rizikófaktorok 28-szoros, az incidencia 3,87–5,79%. A malignus hematológiai betegségben szenvedők hármas trombózis-kockázattal rendelkeznek:

1. az alapbetegség, melyet komplikál a három sejtvonal emelkedett, illetve csökkent számbeli és funkcionális eltérése és egymásra gyakorolt kölcsönhatása,
2. a kezelés következtében kiszabaduló szöveti faktorok és citokinek okozta alvadásaktiváció, illetve
3. egyéb tényezők (pl. a paraproteinek, vagy a viszkózitásnak a nagy sejtszám által előidézett növe-

kedése, a megnagyobbodott nyirokcsomó okozta vénakompresszió, a vénás kanülök beültetése stb.) miatt.

Malignus lymphomák közül a diffúz nagy B-sejtes lymphomában a VTE incidencia 6,6–12,8%. Ezek 37%-a a diagnóziskor, 77–92%-a azonban az első 3 kemoterápiás kezelés alatt alakul ki a nagy kockázatú csoportban (IPI>2). A kombinált kemoterápia a VTE-rizikó 6,5-szörös fokozódását okozza. Myeloma multiplexben (MM) a VTE incidenciája 10%. A thalidomid és dexamethason kombinált kezelésnél a VTE 26%-ra emelkedik, ha doxorubicint is adnak hozzá, 26–30%. MM-ben egyidejűleg a vérzékenység kockázata is jelentős (15–60%). Akut leukaemiákban a vérzékenység mellett 5,2% a VTE kialakulása, de pl. akut promyelocytás leukaemiában gyakori a diffúz intravaszkuláris koaguláció (DIC), ennek profilaxisa a betegek túlélését befolyásoló tényező. Paroxizmális nokturnális haemoglobinuriában vénás trombózisok, krónikus myeloproliferatív betegségekben mind vénás, mind arteriás trombusképződés várható. Eddig azonban a VTE incidenciájáról evidenciákon alapuló vizsgálati eredmények csak myeloma multiplexben állnak rendelkezésre.

A közepes és nagy VTE-kockázatú belgyógyászati és a nagy kockázatú onkológiai és hematológiai beteget, ha nincs vérzés, vagy annak kifejezett veszélye, a rizikó mértékének megfelelő antitrombotikus profilaxisban kell részesíteni (a Magyar Thrombosis és Haemostasis Társaság közeljövőben megjelenő felújított irányelvei szerint).

Belgyógyászati betegek tromboprofilaxisa

A profilaxis formáit az alapbetegséggel, a társbetegségekkel és a beavatkozásokkal összefüggő VTE, illetve a ritkán előforduló artériás trombozissal kockázatának kell meghatározni.

Minden olyan akut belgyógyászati betegnek tromboprofilaxis ajánlott, aki

1. pangásos szívelégtelenség vagy
2. súlyos légzési elégtelenség miatt került kórházi felvételre, vagy
3. ágyhoz kötött és egy vagy több rizikótényező van jelen az alábbiak közül:
 - a.) aktív daganatos betegség, vagy ennek kemoterápiás kezelése,
 - b.) előzetes VTE,
 - c.) sepsis,
 - d.) akut ideggyógyászati betegség,
 - e.) gyulladáscsökkentő bélbetegség.

Onkológiai betegek trombózisprofilaxisa kórházi és ambuláns kemoterápiás + biológiai kezelésekhez

Ezek a betegek a belgyógyászaton belül is a legkevésbé részesülnek profilaxisban, pedig a kemoterápiát kísérő VTE-incidencia itt a legmagasabb A 2008-

as ACCP (American College of Chest Physicians) irányelv szerint még mindig csak „az ágyhoz kötött vagy akut belgyógyászati betegségű tumoros betegekben ajánlott a nagy kockázatnak megfelelő profilaxis (1A szintű ajánlás). Kemoterápiához vagy hormonkezeléshez nem ajánlott rutin trombozissprofilaxis (1C szintű ajánlás).²

A probléma fontosságát felismerve Khorana 2008-ban, majd 2009-ben is társszerzőségben közölt egy modellt,¹ a kemoterápiával kezelt tumoros betegek VTE-profilaxisára. A tumorokat a VTE-kockázat súlyossága szerint osztályozza, objektív alapot teremtve a nagy rizikójú csoportban a profilaxis bevezetésére és elterjesztésére (1. táblázat). Három kockázati kategória különböztethető meg: kis (pontérték: 0); közepes (pontérték: 1-2); nagy (pontérték ≥ 3). A VTE százalékos elfordulása kis pontértéknél 0,3; közepesenél 2; nagynál 6,7%.

Azon betegeket, akiknek kockázati pontértéke ≥ 3 , tekintet nélkül arra, hogy kórházi körülmények között vagy járó betegként kezelték, a kemoterápia idejére gyógyszeres VTE-profilaxisban kell részesíteni.

Hematológiai betegek trombozissprofilaxisa

Hematológiai betegek trombozissprofilaxisa a haemostasisban való jártasságot igényel, mert a tromboziskészség mellett a betegek thrombocytaeredetű (pl. ha a thrombocytaszáma < 50 G/l, a profilaxist fel kell függeszteni), vagy plazmafaktor-okozta vérzékenységben, illetve DIC-ben is szenvedhetnek, ezért egyéni megítélést igényelnek. Néhány kiemelt kórkép esetén a következő javaslat adható: malignus lymphomában a kombinált kemoterápiához, illetve MM-ben az angiogenezis-gátlókhöz adott kemoterápia esetén a nagy kockázatú betegeknek a kezelés egyes ciklusai alatt LMWH-profilaxis javasolt. Emelkedett thrombocytaszámmal járó myeloproliferatív betegségekben

1. táblázat. Daganatos betegek kemoterápiájához kapcsolódó VTE előrejelzési modellje (Khorana)

Betegjellemzők	VTE-kockázati pontérték
A tumor típusa	
• Halmozottan nagy kockázat (gyomor, pancreas, agy, vese)	2
• Nagy kockázat (tüdő, lymphoma, nőgyógyászati, hólyag, here)	1
• A kezelés előtti thrombocytaszám (≥ 350 G/l)	1
• Hemoglobin < 100 g/l vagy az ESA használata	1
• Emelkedett fehérvérsejtszám (≥ 11 G/l)	1
• BMI ≥ 35 kg/m ²	1

ESA: erythropoesist stimuláló szer (agent), BMI: testtömegindex

(450–650 G/l) thrombocytáaggregáció-gátló kezelés javasolt, az ennél nagyobb thrombocytaszám esetén a hatást aggregometriával kell ellenőrizni. Ha a thrombocytaszám >1000 G/l, már rendszerint spontán vérzékenység lép fel, és a kezelést fel kell függeszteni. Akut myeloid leukaemiában (AML) a kezelés megkezdésekor a DIC kialakulását kell monitorozni és a megfelelő profilaxist, illetve szubsztitúciós kezelést azonnal el kell kezdeni.

A profilaxis formái

Gyógyszeres megelőzés: LMWH nagy kockázatnak megfelelő adagban, mind a súlyos belgyógyászati (1A szintű ajánlás), mind a tumoros betegek kemoterápiája alatt, illetve a hematológiai betegeknél a fenti elvek szerint entitásonként különböző stratégiával alkalmazva. Ahol LMWH nem adható, ott a nem frakcionált heparint is lehet javasolni, szubkután formában, napi 2-3 alkalommal (1A szintű ajánlás). Az orális antikoagulánsok (kumarinok) belgyógyászati indikációban elsősorban hosszú távú, másodlagos megelőzésre ajánlottak ambuláns körülmények között és nem kórházi elsődleges profilaxisra. Ezt a következő hátrányok indokolják: esetenként terápiás INR mellett is előforduló trombózis vagy vérzés; a lassabban kifejlődő és megszűnő hatás; a daganatos betegeknél gyakoribb gyomor-bél rendszeri tünetek (pl. hányás, hasmenés) miatt változó lehet a gyógyszer felszívódása, gyakoribb a gyógyszerekkel és ételekkel való kölcsönhatás; nehezekebb a hatás felfüggesztése; szoros laboratóriumi kontroll (INR) szükségessége. Az

új, célzott, szintetikus, parenterális, FXa-gátló pentaszacharid (fondaparinux) belgyógyászati indikációban is (1A ajánlás), az orális, célzott FXa- és IIa-gátlók pedig egyelőre ortopédiai indikációban kerültek regisztrációra. Széleskörű elterjedésük elsősorban áruk miatt is még várat magára.

Mechanikai megelőzés javasolt akkor, amikor a farmakológiai megelőzés ellenjavallt, vagy annak kiegészítéseként is, a nagy VTE-kockázattal járó betegcsoportokban (kompressziós harisnya, intermittáló pneumatikus lábkompresszió, talp-pumpa). A klinikai vizsgálatok metaanalízise azt igazolja, hogy a prevenció szignifikánsan csökkenti a VTE előfordulását, anélkül, hogy a vérzékenységet fokozná. Az artériás trombózisok elsődleges és másodlagos profilaxisára a thrombocytaműködést-gátló kezelések ajánlottak. A gyógyszeres megelőzést a kórházban fekvő betegeken kívül az ambuláns ellátásra is ki kell terjeszteni, és a kockázat fennállásának egész tartama alatt folytatni kell.

Irodalom

1. Connolly GC, Khorana AA: Best Practice & Research Clinical Haematology 2009; 22: 35-47.
2. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th Edition). Chest 2008; 133: 381-453.
3. Samama MM, Cohen AT, Darmon JY, et al.: A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. N Engl J Med 1999; 341: 793-800

HYPOPHYSISBETEGSÉGEK AKTUÁLIS KÉRDÉSEI

Dr. Rác Károly

Semmelweis Egyetem II. Belgyógyászati Klinika, Budapest

Az összefoglaló a prolaktintermelő hypophysisdaganat, az acromegalia, valamint a hypophysiselégtelenség klinikai tüneteinek, diagnosztikájának és kezelésének legfontosabb kérdéseit tekinti át.

Prolaktintermelő hypophysisdaganat

Az összes hypophysisdaganat mintegy 40%-a prolactinoma. Felnőttekben gyakorisága 100/1 millió lakos, de újabb vizsgálatok ennél lényegesen gyakoribbnak találták (750/1 millió lakos). Leggyakoribb 20 és 50 év közötti nőkben; ebben a korcsoportban a nő/férfi előfordulási arány körülbelül 10/1. Az ötödik életévtized után mindkét nemben azonos gyakorisággal fordul elő. Ritkán veleszületett örökletes kórképek részjelenségeként alakul ki (MEN1 szindróma, Carney-komplex, familiáris izolált hypophysis-adenoma).

A prolactinoma megnövekedett szérumprolaktinszinttel jár együtt, de hyperprolactinaemia számos egyéb betegségben, kóros vagy fiziológiás állapotban előfordulhat (terhesség, szoptatás, fizikai terhelés, stressz, étkezés, szexuális aktivitás, a hypothalamus és hypophysisnyél sérülését okozó daganatok, cysták, infiltratív és gyulladós betegségek, traumás hypophysisnyél-sérülések, ectopiás prolaktintermelő daganatok, primer hypothyreosis, policisztás ovárium szindróma, máj- és veseelégtelenség, valamint gyógyszerek). Hyperprolactinaemiát okozhat a biológiailag inaktív makroprolaktin felszaporodása is; ennek kimutatása jelentősen segítheti a hyperprolactinaemia megfelelő értékelését, ezért vizsgálata minden hyperprolactinaemiás betegben ajánlott.

Nőkben a prolactinómák többsége microadenoma, ezek többnyire nem, vagy alig növekszenek, és mindössze 7%-ukból alakul ki macroprolactinoma. Premenopauzális nőkben a prolactinoma klasszikus tünetei a galactorrhoea, amenorrhoea és az infertilitás. Postmenopauzális nőkben a hyperprolactinaemia klasszikus tünetei hiányoznak, bár galactorrhoea előfordulhat. Férfiakban a prolactinoma impotenciát, infertilitást és libidócsökkenést okoz. Galactorrhoea is előfordulhat, de lényegesen ritkábban, mint nőkben. A prolaktintermelő macroadenomák mérete a diagnózis időpontjában férfiakban általában nagyobb, mint nőkben. Tartósan fennálló hyperprolactinaemia esetén a hypogonadismus további jeleként osteoporosis alakul ki, nőkben emlőatrófia, férfiakban izomerő-csökkenés, testszörzetgyérülés, gynecomastia jelentkezhet. A macroprolactinoma a környező szövetek kompresz-

sziója miatt fejfájást, látótérkárosodást (bitemporális hemianopia), kettóslátást, hypopituitarismust, ritkán nazális liquorrheát okozhat.

A prolactinoma diagnózisának elengedhetetlen feltétele a hypophysis-adenoma és a hyperprolactinaemia bizonyítása, ezek együttes kimutatása azonban nem minden esetben jelent prolactinómát. A hypophysis-adenoma kimutatására az MRI-vizsgálat a legalkalmasabb. Prolaktintermelő hypophysis-microadenomára a 100 és 250 ng/ml közötti, míg macroprolactinomára 250 ng/ml feletti (de gyakran több ezer ng/ml) plazma-prolaktinérték jellemző. A normális felső határa (20 ng/ml) és 100 ng/ml közötti prolaktinszint gyakran nem prolactinoma, hanem egyéb ok következménye. A hyperprolactinaemia által kiváltott hypogonadismust az alacsony LH-, FSH- és szexuáliszteroid (férfiakban tesztoszteron, nőkben ösztrodiol) szintek jelzik. Prolaktintermelő macroadenoma esetén a hyperprolactinaemiával összefüggő centrális hypogonadismuson kívül a daganat okozta kompreszió is károsíthatja a hypophysisműködést, ezért megfelelő hormonvizsgálatokkal tisztázni kell hypopituitarismus lehetőségét. Részletes szemészeti vizsgálat is indokolt, amely magában foglalja a szemfenék, a látásélesség és a látótér vizsgálatát.

A prolaktintermelő hypophysis-adenomák kezelésére dopamin-agonista gyógyszereket alkalmazunk. A dopamin-agonisták alkalmazása prolactinómában széles klinikai tapasztalatokon alapul, a terápiában használt készítmények hatékonyan csökkentik a prolaktinszintet és a prolactinoma regresszióját váltják ki. A hazai gyakorlatban a kezelést bromocriptinnel kezdjük, a kezdeti kis adag (esténként 0,625–1,25 mg) fokozatos növelését követően a fenntartó adagot a prolaktinszint alakulása alapján határozzuk meg. Bromocriptin-intolerancia vagy -rezisztencia esetén quinagolidot alkalmazunk. A kezelés alatt a hypophysis rendszeres MRI-vizsgálata szükséges, különösen macroprolactinómák esetén. Viszonylag rövid ideig tartó dopamin-agonista kezelés elhagyásakor a prolaktinszint rendszerint gyorsan növekszik, a klinikai tünetek kiújulnak, és a regresszióban lévő micro- vagy macroadenoma gyorsan növekedhet. Újabb tapasztalatok szerint azonban dopamin-agonista kezeléssel elért tartós (legalább 2 év) daganatregresszió után a gyógyszeradag fokozatos csökkentését követően kis adag dopamin-agonista is elégséges lehet a megfelelő terápiás hatás fenntartásához. Úgy tűnik, hogy a tartós (legalább 2 év) gyógyszeres kezeléssel remisszióban levő micro- és macropro-

lactinomák mintegy 50%-a a kezelés tartós (5–8 éves) felfüggesztése után sem újul ki.

A micro- és macroprolactinomák eredményes gyógyszeres kezelési lehetőségei miatt az idegsebészeti kezelés javallata speciális körülményekre szűkült. Macroprolactinoma esetében sürgős műtétet indokol a progresszív neurológiai tünetekkel kísért daganat bevérzés vagy hypophysis-apoplexia. Műtéti kezelése indokolt akkor is, ha a gyógyszeres kezelés eredménytelen, ha a gyógyszeres kezelés várható eredménye kétséges (pl. neurológiai tüneteket okozó cisztikus macroprolactinoma), ha a beteg nem tolerálja a gyógyszeres terápiát, vagy ha a műtétet a beteg későbbi terhesség-vállalási szándéka teszi indokolttá. A műtéti eredményt döntően befolyásolja az idegsebész szakértelme, gyakorlottsága és tapasztalata. A műtéttel sikeresen kezelt micro- és macroprolactinomák 20%-a a hosszú távú követés során kiújul, ezért műtéttel sikeresen kezelt esetekben is tartós ellenőrzés szükséges.

Külső sugárkezelést elsősorban recidiváló, invazív macroprolactinomák esetén alkalmazunk, ha a gyógyszeres és sebészi terápia eredménytelen.

Acromegalia

A növekedési hormon (GH) túlermelésének következményeként kialakuló acromegalia egyike a legfel-tűnőbb testi jelekkel és elváltozásokkal járó betegsé-geknek. A betegség ritka, incidenciája 3–4/egymillió/év, prevalenciája több felmérés szerint 55–69/egymil-lió lakos. Bármely életkorban előfordulhat, de leggya-koribb a 4–5. évtizedben. A gyakran észrevétlen kez-det és a tünetek lassú, fokozatos progressziója miatt a betegséget gyakran későn ismerik fel. A tünetek kez-dete és a diagnózis között több vizsgálatban 7–12 év különbséget találtak.

Az esetek mintegy 98%-át a hypophysis GH-ter-melő daganata okozza (70–75%-ban macroadenoma, 25–30%-ban microadenoma). Ritkán hypothalami-kus (hamartoma, choristoma, ganglioneuroma), vagy egyéb daganat (pancreas- és bronchus-carcinoma, pancreas szigetsejtes daganat, pheochromocytoma, carcinoid) által termelt növekedési hormon releasing hormon (GHRH), vagy ektópiás GH-termelő da-ganat áll a betegség hátterében. Családon belüli halmo-zódást ritkán figyeltek meg; az ilyen családi halmozó-dású esetek MEN1 szindróma vagy familiáris izolált hypophysis-adenoma részjelenségeként alakul ki. A McCune–Albright-szindróma is társulhat acromega-liával. Az acromegaliát okozó hypophysisdaganatok mintegy 35%-a a GH-n kívül prolaktint is termel.

Acromegáliában jellegzetes az arc megváltozása: a szemöldökív elődomborodik, az orr kiszélesedik, a bőr vastag-gá, a nasolabialis redő kifejezettebbé válik, az ajkak kiszélesednek és a nyelv megnagyobbodik. A lágyszövetek és koponya növekedése miatt a fej mérete is növekszik. Az állkapocs növekedése temporoman-dibularis arthritist, a fogak közötti távolság növeke-

dését és a harapási vonal megváltozását okozza. A hang mélyül és rezonánssá válik. A kéz és láb me-gnagyobbodik, a kezujjak megvastagodnak, a kesztyű, cipő és gyűrű szorossá válik. Gyakori (az esetek 70%-ában) és korai jel az ízületi fájdalom, amit az ízületek degeneratív elváltozásai, illetve az ízületi porcok és lágyszövetek proliferatív elváltozásai okoznak. A lágyszövetek duzzanata miatt gyakori a carpal tunnel szin-dróma. Háti kyphosis alakul ki, a mellkas hordó ala-kúvá válik. Gyakori panasz a kifejezett veritékezés és kellemetlen testszag, az izomgyengeség és fáradé-konyosság. Nőkben galactorrhoea, menstruációzavar és fokozott szőrnövekedés, férfiakban csökkent libidó és impotencia alakul ki. Az organomegalia részjelensége a hepatomegalia, cardiomegalia és a struma. Gyakori a vesekövesség (a betegek 8–10%-ában), a hypercalciuria és a hyperphosphataemia. Társuló hypogona-dismus esetén osteoporosis alakulhat ki.

Az acromegalia szövődményeként az esetek 35–40%-ában inzulinrezisztencia, csökkent glukóztolerancia, hypertriglyceridaemia, az esetek 10–20%-ában diabete-s mellitus alakul ki. Kardiovaszkuláris szövődmé-nyek már a betegség korai szakaszában jelentkezhet-nek. A betegek 30–35%-ában ischaemiás szívbetegség, cardiomyopathia, arrhythmia, balkamra-hypertrophia, diasztolés funkciózavar és hypertonia alakul ki. A lég-zőrendszeri szövődmények a felső légutak beszűkülé-sével és a mellkas elváltozásával állnak összefüggés-ben. Stridor, dyspnoe és a betegek mintegy 60%-ában obstrukciós alvási apnoe alakul ki; utóbbit a megnagyobbodott nyelv prolapsusa és a hypopharynx beszű-külése, illetve központi idegrendszeri zavar okozza. Az acromegaliás betegek 30–35%-ában vastagbélpolipok mutathatók ki; a colorectalis carcinoma kockázata is nagyobb. A kardiovaszkuláris, cerebrovaszkuláris, res-piratorikus szövődmények, illetve malignus daganatok a kezeletlen acromegaliás betegek várható élethosszát 10 évvel megrövidítik. Nem kezelt acromegaliás bete-gek mortalitása a populációs átlag háromszorosa, de eredményes kezelés esetén a mortalitás nem különbö-zik a népesség átlagos mortalitásától.

Hypophysis-macroadenoma esetén az acromegali-ához a daganat által a környező struktúrákra kifejtett kompressziós tünetek is társulhatnak.

Az acromegalia bizonyítására az orális glukóztolera-ncia-teszt a leggyakrabban alkalmazott és legmeg-bízhatóbb módszer; a vizsgálatot 75 gramm glukóz adásával kell elvégezni. Acromegaliát bizonyít, ha glu-kóz adását követően 2 órán keresztül nyert mintákban a szérumszintje 1 ng/ml felett marad. Szűrővizs-gálatként, vagy a kezelés hatékonyságának ellenőrzé-sére a szérumszintje IGF-1-koncentrációjának meghatáro-zása ajánlott. A gyakori hyperprolactinaemia miatt szérumszintje vizsgálat, és a társuló hypopituitaris-mus lehetősége miatt a hypophysisműködés részletes felmérése indokolt. A hypophysisdaganat kimutatá-sára hypophysis-MRI-vizsgálat, macroadenomák ese-tén szemészeti vizsgálat szükséges.

A kezelés célja a szérumszintű GH „biztonságos” (<2,5 ng/ml) és a szérumszintű IGF-I normális értékre csökkentésével a klinikai tünetek megszüntetése/mérséklése, valamint a daganat kompressziós tüneteinek megszüntetése/megelőzése a többi hypophysishormon elválasztásának megőrzése mellett. A kezelési célok elérése idegsebészeti, gyógyszeres és sugárterápiás eszközökkel lehetséges.

Idegsebészeti kezelést elsőként választandó lehetőségként, vagy ritkábban gyógyszeres kezelést követően alkalmazunk. A műtéttel microadenoma esetén a betegek 70%-ában, macroadenoma esetén a betegek <50%-ában érhető el „biztonságos” szérumszintű GH-szint. A műtét után a betegek kb. 10%-ában alakul ki daganatrecidíva; ilyen esetekben újabb műtét mérlegelhető.

Gyógyszeres kezelésre dopamin-agonista készítmény, szomatostatin-analóg, vagy újabban a GH-receptor-antagonista pegvisomant alkalmazható. A dopamin-agonista bromocriptin nagy adagban (10–20 mg/nap) az esetek 10–20%-ában normalizálja a szérumszintű GH-szintet, a daganatregresszió ennél is ritkább. Dopamin-agonista készítményektől elsősorban azokban a betegekben várható eredmény, akiknél a magas GH-szint hyperprolactinaemiával társul. A bromocriptinnel lényegesen hatékonyabb szomatostatin-analógokat sikertelen vagy részlegesen sikeres műtét után, vagy ritkábban elsődleges kezelésként alkalmazzuk. A klinikai gyakorlatban a tartós hatású szomatostatin-analóg készítmények terjedtek el (oktreotid-LAR, lanreotid PR, lanreotid autogél); a kezelésre a szérumszintű GH-szintje a betegek 50–60%-ában csökken a „biztonságos” szintre, és az esetek 40–50%-ában változó mértékű daganatregresszió is kialakul. A legújabb gyógyszeres lehetőség, a GH-antagonista pegvisomant hatékonysága a szérumszintű IGF-I-szintjének csökkentése tekintetében felülmúlja a szomatostatin-analógok hatékonyságát, de a kezelés nem vált ki daganatregressziót.

Sugárkezelést műtéti vagy gyógyszeres kezelésre nem reagáló esetekben, illetve daganatrecidívák esetén alkalmazunk. A sugárkezelés egyik fő hátránya a hatás lassú kifejlődése (2–10 év). A kezelés korai vagy késői szövődeményekkel járhat; ezek közül leggyakoribb a hypopituitarismus, mely rendszerint évekkel vagy évtizedekkel a sugárkezelést követően fejlődik ki.

Hypopituitarismus

A hypopituitarismus a hypophysis elülső lebeny hormonok közül egy, több, vagy valamennyi hormon teljes vagy részleges hiányával járó kórkép, amelyhez hátsó lebeny hormon hiány is társulhat. Pontos incidenciája és prevalenciája nem ismert; egyes tanulmányok szerint 450/1 millió lakos prevalenciával és 40/1 millió lakos/év incidenciával számolhatunk. Etiológiája heterogén: hypopituitarismust váltanak ki a hypothalamus és hypophysis veleszületett fejlődési zavarai vagy

strukturális eltérései, a hypophysis és sella-tájéka daganatos betegségei, gyulladásoz és infiltratív betegségek, traumás és vaszkuláris léziók, valamint a sugárkezelés. Az utóbbi években kiemelt figyelem irányult a traumás agysérülést és szubarachnoideális vérzés etiológiai szerepére. A hypopituitarismus kialakulása rendszerint lassú folyamat következménye és a lassú progresszió miatt a kórkép sokáig észrevétlen maradhat. Ilyen esetekben előfordulhat, hogy egyébként veszélytelen betegség, lázas állapot vagy műtét életveszélyes hypadeniás krízist, súlyos hypotóniát, dehidrációt vált ki.

Felnőttkorban a panhypopituitarismus (Simmonds-kór) klasszikus formájának tünetét döntően az ACTH-, TSH- és gonadotropinhiány határozza meg, azonban a GH-hiány szerepe sem elhanyagolható. A betegség klasszikus formája típusos küllemet kölcsönöz: a testszövet gyérül vagy teljesen kihullik, a bőr elvékonyodik, pigmentációja és víztartalma csökken, a köröm töredezik. A betegek sápadtak, a szem és száj körül finom ráncok jelennek meg. A viselkedés tompultságot, közömbösséget, lassult mentális működést tükröz. A vérnyomás alacsony, a Shelling-tünet pozitív, a pulzus bradycardiás lehet. A betegek fázékonyak, obstipáció alakul ki. Gyakran a pszichés tünetek a legfeltűnőbbek: intellektuscsökkenés, apátia, hangulatromlás,

1. táblázat Hypopituitarismus kezelése

Hormonhiány	Hormonpótlás átlagos napi adagja és módja
GH	humán rekombináns GH <ul style="list-style-type: none"> • gyermekek 25–50 µg/testsúlykg sc. injekció naponta • felnőttek 0,3–1 mg sc. injekció naponta
ACTH:	hidrokortizon 15–25 mg naponta, 2 vagy 3 részre osztva szájon át prednizolon 4–6 mg naponta szájon át
TSH	levotiroxin 50–150 µg naponta szájon át
Gonadotropinok	<ul style="list-style-type: none"> • Nők: 25–50 µg etinil-ösztadiol, vagy 2–4 mg ösztadiol-valerát, vagy 0,625–1,25 mg konjugált ösztrogén naponta szájon át, vagy ösztadiol bőrtapasz; hysterectomia utáni állapotot kivéve az ösztrogénkezelést progeszteron-készítménnyel kell kiegészíteni • Infertilitás kezelése: gonadotropin, hCG, (hypothalamikus hypogonadismusban pulzatilis GnRH) • Férfiak: tesztoszteron-undekanoát (2-3×40 mg), vagy mesteron (2-3×25 mg) naponta szájon át, vagy tesztoszteron-undekanoát 1000 mg im. olajos injekció 3 havonta, vagy tesztoszteron gél 25–50 mg naponta bőrön alkalmazva • Infertilitás kezelése: gonadotropin, hCG, (hypothalamikus hypogonadismusban pulzatilis GnRH)
Antidiuretikus hormon	Desmopressin (DDAVP) <ul style="list-style-type: none"> • orrspray: napi 1 v. 2 alkalommal 10–20 µg (1 v. 2 adag) • injekció: napi 1 v. 2 alkalommal 1–4 µg sc. (1 ml=4 µg) • tableta: napi 2 vagy 3 alkalommal 100–200 µg (1 tabl = 100 vagy 200 µg) szájon át

PAJZSMIRIGYBETEGSÉGEK ÚJABB SZEMPONTJAI

Dr. Balázs Csaba

Budai Irgalmasrendi Kórház, Belgyógyászat, Budapest

A pajzsmirigy betegségei a hazai lakosság 6–12%-át érintik. Jelentőségét azonban nemcsak a betegek nagy száma jelzi, hanem az alábbiak is:

- A betegségek sokszor késve kerül felismerésre, mivel a kórképek „szubklinikus” formában fordulhatnak elő.
- A betegségek gyakran társulnak más kórképekkel.
- Gyakran elmarad a részletes anamnézis, fizikális vizsgálat, és az esetek nem kis hányadában a funkcionális diagnózist nem követi a kiváltó okok keresése.

A pajzsmirigybetegségek hagyományosan tartott beosztása az éppen aktuális hormonális státusz alapján megtévesztő lehet, mert túlműködést okozhatnak jóindulatú daganatok (adenomák), gyulladások is. Ennek ellenkezője is igaz, a Basedow–Graves (BG)-kór nem jelenti a hyperthyreosist, mivel a betegség egyes stádiumaiban hypothyreosis állhat fenn. A korszerű diagnosztika lehetővé teszi az egyes kórformák patogenetikai és funkcionális elkülönítését. A betegségeket két fő szempont szerint csoportosíthatjuk:

- szervspecifikus autoimmun kórképek (BG-kór, autoimmun thyreoiditisek);
- nem autoimmun betegségek (adenomák, carcinomák, euthyroid kolloid strumák).

Diagnosztika

Hangsúlyozni kell, hogy a legújabb vizsgálati módszerek nem teszik feleslegessé a részletes kórelőzményt (családi is!), a beteg teljes körű vizsgálatát, amely kiterjed a bőrre, a szemre, a szívre, a nyirokcsomók tapintására is. Fontos a pajzsmirigynek és környezetének tapintása, konzisztenciájának megállapítása. Az utóbbi években több *in vitro* és *in vivo* eljárás vált ismertté, és került be diagnosztikus arzenálunkba:

A *perifériás hormonok meghatározása* már nemcsak radiológiai technikákkal, hanem kemilumineszcens módszerekkel is lehetséges. Fontos hangsúlyozni, hogy az így mért hormonszintek nem a biológiailag aktív hormonmennyiséget jelzik, hanem immunológiailag mérhető koncentrációkat. A pajzsmirigy aktuális funkciójának meghatározásában a szérum-TSH meghatározása az első módszer. A TSH-szint „normális” értékeinek meghatározása körül bizonytalanság volt az elmúlt években. A 0,4–2,5 mU/l tekinthető az elfogadható élettani tartománynak azzal a megkötéssel,

hogy befolyásolhatják genetikai, napszaki és évszaki változások is. A szuperszenzitív TSH (sTSH) meghatározások lehetővé tették a szubklinikus hypothyreosis megkülönböztetését. A fiziológiás TSH-szint felső határának 4,5-ről 2,5 mU/l-re csökkentése azt is eredményezte, hogy az Egyesült Államokban a szubklinikus hypothyreosisos betegek száma meghaladja a 20 milliót. A TSH meghatározásának fontosságát senki nem vonja kétségbe, de annak abszolútizálása félrevezető lehet. Ezért is fontos, hogy a diagnózis megállapításakor ne csak a TSH-értéket, hanem az anamnézist, az autoantitesteket, kóros lipidszintet, korábbi spontán vetéléseket, gyógyszereket is vegyük figyelembe, azaz ne a laboratóriumi értékeket kezeljük! Feltétlenül ki kell térni arra, hogy a TSH-szint a terhesség alatt változik, ezért csak az ún. trimeszter-specifikus értékek tekinthetők relevánsnak. A várandós állapot első trimeszterében fiziológiás hyperthyreosis van, ezért általában kisebb értékeket kapunk.¹ A szabad T3 és T4 (FT3 és FT4) értékek meghatározása kiegészíti a funkcionális diagnosztikát.

Az *immunológiai vizsgálatok* közül a pajzsmirigy egyes komponensei elleni antitestek meghatározása fontos.

- *Tireoglobulin (Tg)*(kolloid antigén): A Tg egy nagy homodimer (2×330 Kd) glikoprotein, amely a folliculusok által képzett acinusokban tárolódik. A Tg felületén megy végbe a pajzsmirigy hormonjainak, a T3-nak és a T4-nak a szintézise. Igazolták, hogy Tg elleni antitestek citotoxikus hatása az antitest-dependens celluláris citotoxicitással függ össze. A Tg-molekula szintje a differenciált pajzsmirigydaganatokban megnövekszik, ezért tumormarkerként is szolgál.
- *Mikroszomális antigén/thyreoidea eredetű peroxidáz enzim (TPO)*: A pajzsmirigy mikroszomális frakciójáról bebizonyosodott, hogy azonos a T3 és T4 szintézisében kulcsfontosságú thyreoidea-eredetű peroxidáz enzimmel. Autoimmun thyreoiditisben szintje jelentősen megemelkedik.
- *TSH-receptor (TSH-R)*: a TSH-R a G-proteinkapcsolt, 7 hidrofób transzmembrán-szegmentumot tartalmazó receptorcsaládba tartozik. A TSH-R-t kódoló gént ismerjük, klónozása is megoldott. Gyakorlati jelentősége két szempontból van.
 - A receptor mutációi felelősek a hyperthyreosist okozó toxikus göbök kialakulásáért. A

mutációk által kiváltott hyperthyreosist gyógyszeresen befolyásolhatjuk, de gyógyulását nem várhatjuk (csak a definitív megoldástól: műtét, illetve radiojód-kezelés).

- A TSH-R elleni antitesteket tartjuk ma felelősnek a BG-kórban létrejövő hyperthyreosisért és a szemetünetek kialakulásáért. A rendelkezésre álló módszerekkel (TRAK, TSH-R elleni antitest ELISA, ECLA) az antitest jelenlétét tudjuk kimutatni, de funkciójukról nem kapunk információt.²

A képkeltő eljárások közül az ultrahang (UH) már bevonult a gyakorlatba. Az eljárás értéke függ a vizsgáló gyakorlatától és a készülék kapacitásától. Alkalmos arra, hogy a pajzsmirigy felépítéséről, echogenitásáról információt kapjunk. Az UH-vezérelt vékonytűs biopsziához segítséget nyújt (FNAB= fine needle aspiration biopsy), sőt a ciszták leszívásában, szklerotizációban nélkülözhetetlen. A FNAB ma már rutinszerű eljárás a potenciális daganatok műtét előtti vizsgálatához. A radioaktív izotópok továbbra is fontosak a pajzsmirigygöbök funkciójának megállapításában. A fokozottan halmozó göböket „meleg” vagy forró göbnek, a csökkent felhalmozást mutatókat hűvös, illetve hideg göbnek tekintjük. A 24 órás jódfelvétel korábban a pajzsmirigy működésének megítélésében fontos eszköz volt, napjainkban radiojód-kezelés előtti jódfelvétel becslésére, a dózis kiszámításához használjuk. A CT-, az MRI-, a PET-CT vizsgálatok ritkán szükségesek. Egyrészt a malignus tumorok kiterjedésének meghatározásához, másrészt az endokrin ophthalmopathia differenciáldiagnosztikájához szükségesek.

A molekuláris genetikai vizsgálatok még nem tartoznak a mindennapi eljárások közé, azonban egyes kórképek, pl. a MEN-2 diagnosztikájához nélkülözhetetlenek.

Basedow-Graves-kór (BG-kór)

Autoimmun patogenezisű endocrinopathia, amelynek színes klinikai tüneteit az alábbi entitások társulásai hozzák létre: struma, hyperthyreosis, ophthalmopathia, pretibiális myxoedema. A betegség öröklődésében, az egyes entitások társulásaiban, a betegség súlyosságában immungenetikai tényezők játszanak szerepet. A hyperthyreosis kialakulásában a stimuláló típusú TSH-R elleni autoantitesteknek fontosak és diagnosztikus értékűek. Hangsúlyozni kell azonban, hogy a BG-kór nem azonos fogalom a hyperthyreosissal. Jóllehet a betegség kezdetén az esetek döntő többségében a pajzsmirigy fokozott működése mutatható ki, azonban az autoimmun folyamat következtében a thyreoidea működése károsodik, és a betegség hypothyreosisba mehet át. A betegség prevalenciája: 2,5–4,7/1000 nő és 0,3–0,5/1000 férfi. A női dominancia feltűnő, ugyanis a nő-férfi arány 5,1–10,2:1 között van. A leginkább veszélyeztetettek a 45–60 év közötti

nők, de 15 éves kor alatt is előfordul. Az örökletes tényezők szerepét már régen felvetették, erre utaltak az egypetéjű ikrekben és a családvizsgálatokban tett megfigyelések. Immunogenetikai ismereteink bővülése után összefüggést kerestek egyes HLA-antigének és a BG-kór között. Mivel csak a betegek egy részében (15–50%-ban) mutathatók ki örökletes tényezők, ezért környezeti kiváltó faktorokat kerestek. A jódpotenciális hajlamosító szerepére utaltak azok a megfigyelések, amelyek azt erősítették meg, hogy azokban a fejlődő országokban, ahol a jódpótlást elkezdték, növekedett a BG-kór incidenciája.

Klinikai tünetek: típusos esetben a kórkép könnyen felismerhető. A pajzsmirigy túlműködését kísérhetik autoimmun thyreoiditises jelek („hashitoxicosis”). A strúma mellett, jellegzetes szemetünetek (ophthalmopathia), dermatológiai (pretibiális myxoedema), kardiovaszkuláris (tachycardia, ritmuszavarok), gyomor-bél rendszeri (hasmenés), idegrendszeri (megrövidült Achilles-reflexidő), myopathiás tünetek változó mértékben mutathatók ki.

A laboratóriumi eltérések két csoportba oszthatók:

- a.) Nem immunológiai vizsgálati eredmények: leukopenia, relatív lymphocytosissal, hypocholesterinaemia, nagy pajzsmirigyhormon-szintek: emelkedett szabad T4 (FT4) és T3 (FT3), kis vagy szupprimált TSH-szint. A normális FT4- és FT3-szint mellett a csökkent szuperszenzitív TSH-szint már önmagában a hyperthyreosis mellett szólhat (szubklinikus hyperthyreosis).
- b.) Immunológiai vizsgálatok és leletek: A TSH-R elleni antitestek titere magas. Ez utóbbiak jelenléte patognomikus értékű és vizsgálatokra feltétlen törekednünk kell. A Tg és a TPO elleni antitestek titere emelkedett az esetek 60–80%-ában

Kezelés, kórlefolyás

Az autoimmun folyamat kezelésének alapja a BG-kór patomechanismusában alapvető tényezők: a pajzsmirigysejtek működésének és az autoantigén kiáramlásának gátlása.

A gátlószerek kezelése két formája terjedt el: metimazol és propiltiouracil. Mindkét gyógyszerben közös, hogy a peroxidáz enzim gátlásával a hormonszintézis csökkenését okozzák és immunmoduláns hatásuk is van. A gátlószerek kezelése átlagos időtartama 12–18 hónap. A TSH-R elleni antitestek kimutatásának nemcsak a diagnózisban, hanem a prognózisban is jelentősége van. A BG-kóros anya placéntáján a TSH-R elleni antitestek átjuthatnak, és a csecsemőben hyperthyreosist okozhatnak. Amennyiben a kezelőorvos gondol rá, nem okoz diagnosztikus problémát. A placéntán átjutott autoantitest a keringésben átlagosan $12 \pm 2,6$ napig mutatható ki, ezért tireosztatisz kezelést nem igényel, ritkán van szükség béta-receptor-blokkoló terápiára.

Radiojód (RAI)-kezelés: a betegség recidívája, illetve nem megfelelő együttműködés esetén ez az elsőként javasolt kezelési mód. A RAI-kezelés indikációja az utóbbi években kiszélesedett, csupán a terhesség alatt, szoptatás idején és ophthalmopathiás betegekben ellenjavallt.

A műtéti kezelés még napjainkban is alkalmazott módszer. Elsősorban a nagy strumával (kompressziós tünetekkel) járó kórképek a strumectomia javallatai. Relatív indikációt képez a terhesség alatti hypertyreosis.

Endokrin ophthalmopathia (EOP)

Az EOP leggyakrabban BG-kórhoz társuló, önálló entitást képező autoimmun patomechanizmusú szembetegség, amely súlyos esetben látásromlást, kettóslátást, vakságot okozhat. Az EOP a BG-kóros betegek közel 50%-ában szubklinikus formában mutatható ki. A klinikai tünetek az esetek 20%-ban a hyperthyreosis előtt, 30%-ában pedig a kezelést követően euthyreosisos állapotban lépnek fel.

Kezelés, megelőzés: Erre a kórképre különösen vonatkozik, hogy csak a korai stádiumban lehet sikeres a konzervatív kezelés. A legelfogadottabb a nagy dózisú metilprednizolon (1000 mg) pulzatív kezelés, amelynek több formája ismert. A retrobulbáris irradiációval is jó eredmény érhető el, a terápiára rezisztens esetekben a két kezelés kombinációja is elfogadott. Az azonban egyértelmű, hogy az idejében alkalmazott gyógyszeres kezelés mellett fontos a rizikófaktorok kiiktatása, a dohányzás abbahagyása és a radiojód-kezelés lehetőség szerinti elkerülése.

Autoimmun thyreoiditisek (AT)

Az idült thyreoiditisek azon csoportja, amelyben az autoimmun (humorális és celluláris) destruktív folyamat a thyreoidea acinussejtjeit károsítja és hypothyreosis kialakulását okozhatja. A betegség a szervspecifikus autoimmun endocrinopathiák típusos formája, amelyben az autoantitestek jelenlétét elsőként bizonyították. Az autoimmun thyreoiditisek (AT-k) gyakran szubklinikus formában jelennek meg, ezért a betegség gyakoriságáról nehéz pontos adatokat szerezni. A nőkben a betegség lényegesen gyakoribb, mint férfiakban (5:1). A szülések 3–17%-ában tudtak a szülést követő hónapokban thyreoiditist (postpartum thyreoiditis – PPT-t) kimutatni.

Az AT-nek három fő típusát lehet elkülöníteni:

- Hashimoto-thyreoiditis (struma lymphomatosa) jellemzői: nagy, konzisztens szimmetrikusan megnagyobbodott pajzsmirigy. A szövettani képet a lymphocytás és plazmasejtes infiltráció jellemzi, helyenként germinális centrumok, továbbá ún. Askenázy-sejtek is láthatók.
- Atropiás thyreoiditis: alig megnagyobbodott vagy az átlagosnál is kisebb, konzisztens tapin-

tatú pajzsmirigy jellemzi. A lymphocytás infiltráció eltérő mértékű, és helyenként fokális fibrosis figyelhető meg.

- Néma (silent) thyreoiditis: a pajzsmirigy alig megnagyobbodott, klinikai tüneteket nem okoz. A szövettani képet a mérsékelt lymphocytás infiltráció és minimális fibrosis jellemzi. Ez a forma spontán remisszióra hajlamos, gyakori formája a PPT.

Klinikum, thyreoiditisek formái és stádiumai:

- Hiperfunkciós stádium: A betegség kezdetétől számított 1–6 hét. A hiperfunkciós tünetek az acinussejtek károsodása miatt felszabaduló hormonok következtében jönnek létre.
- Hipofunkciós stádium: A betegség kezdete utáni 8. héttől 4–6 hónapig.
- Regenerációs stádium: A betegség kezdetétől számított 7–12 hónap. Ha a regeneráció teljes, akkor teljes remisszió vagy ún. kompenzált hypothyreosis alakulhat ki (a TSH-szint emelkedett, de a perifériás hormonok szintje az élettani határokon belül van). Ha a regeneráció nem teljes, akkor manifest hypothyreosis (primer forma) jön létre.
- Definitív hypothyreosis stádium („idiopathiás myxoedema”): változatos klinikai formában jelentkezik.

A laboratóriumi vizsgálatok két csoportba sorolhatók:

- Nem immunológiai vizsgálatok: Az akut fázis proteinek szintje emelkedett. Az ultrahangvizsgálat fokozott echogenitást ír le. A vékonytűs biopszia a kifejezett lymphocytás infiltráció mellett a thyreocyták enyhe atípiáját mutatja.
- Immunológiai vizsgálatok: A Tg elleni antitestek a betegek 75–95%-ban pozitívak, a TPO elleni antitestek a betegek közel 100%-ban pozitívak. A betegség lefolyásában remissziók és újabb fellángolások mutathatók ki. A gyulladós folyamat alatt a fokozott és a csökkent működés jelei egyaránt kimutathatók. A gyulladós folyamat végső stádiumában a pajzsmirigy szövete elpusztul, és kezdetben csak szubklinikus, majd manifest hypothyreosis jön létre. A kezelés célja a pajzsmirigy pusztulásának megakadályozása, illetve fékezése, továbbá az aktuális klinikai tünetek befolyásolása. Az AT aktív stádiumában kortikoszteroidkezelés jöhet szóba. A legújabb irodalmi adatok az organikus szelénvegyületek kedvező hatásairól számoltak be.³ A szubklinikus, illetve manifest hypothyreosisos stádiumban önmagában a T4-kezelés hatására csökken az autoantitestek titere és mérséklődik a pajzsmirigy állományának pusztulása. A T4-szubsztitúciós kezelés lényegében ún. „izohormonális” kezelésnek felel meg, amelynek lényege az immuntolerancia kialakítása.

A pajzsmirigy betegségeinek társulásai

Az elmúlt években kiderült, hogy a pajzsmirigy autoimmun betegségeihez (TAD: thyroid associated disease) 28%-ban más autoimmun betegség: Sjögren-kór, coeliakia, myasthenia, anaemia perniciosa, colitis vagy gastritis is társult. A TAD-betegek pedig több mint felében több autoimmun kórkép inkomplett formában van jelen.

A TAD fogalmának és beosztásának gyakorlati értelme az, hogy a gyakorló orvos figyelmét felhívja arra, hogy a társuló betegségek után is kutakodjon² (1. táblázat).

Pajzsmirigydaganatok

Ennek a betegségecsoportnak a beosztása nem sokat változott. Fontos tudni, hogy az ún. hideg göbök 5–8%-a malignusnak bizonyult.

Benignus daganatok:

- folliculáris adenoma,
- Hürthle-sejtes adenoma.

Malignus daganatok:

- papilláris cc,
- folliculáris cc,
- medulláris cc,
- nem differenciált anaplasztikus cc,
- ritka kórképek: lymphoma, teratoma, metasztatizisok, fibrosarcoma.

A malignus daganatok diagnosztikus és terápiás protokollja ismert. A kezelés alapja ma is a műtét. Előrelépést jelentett a differenciált daganatok kezelésében a közel teljes pajzsmirigy reszekcióját követő radiojódkelés, amelynek eredményességét a rekombináns humán TSH (rhTSH) alkalmazásával (két egymást követő napon) sikerült jelentősen növelni (a 10 éves túlélés eléri a 90%-ot). A kezelés egyik fontos markere a Tg, és a kezelést addig kell folytatni, amíg nemcsak a Tg, hanem a Tg elleni antitest is negatívvá válik. A pajzsmirigy daganatainak társulásaira is figyelnünk kell. A C-sejtekből származó medulláris daganat esetén mindig gondolnunk kell MEN-2 szindrómára. A tumor markerének tekinthető kalcitonin szintjének mérése sok segítséget nyújtott, a legújabb molekuláris genetikai vizsgálatok pedig teljes bizonyosságot szolgáltatnak a betegség jelenlétéről, és lehetővé teszik a minél korábbi kezelést és a családok szűrését.⁴

Irodalom

1. **Emerson ChE:** Circulating thyroid stimulating hormones: why, when, and what to measure. *Thyroid* 2009; **19**: 1-4.
2. **Leövey A (szerk):** A klinikai endokrinológia és anyagcsere kézikönyve. Medicina, Budapest, 2001.
3. **Balázs Cs, Fehér J:** The effect of selenium therapy on autoimmune thyroiditis. *CEMED*: 2009; **3**: 269-277.
4. **Igaz P, Igaz I, Rác K, Tulassay Z:** Az endokrin pancreas örökletes tumorai. *Orv Hetil* 2006; **147**: 195-200.

1. táblázat. Autoimmun pajzsmirigybetegségek (Hashimoto-thyreoiditis, Basedow-Graves-kór, Graves-orbitopathia) társulásai más autoimmun betegségekkel

Endokrin betegségek	Gyomor-bél rendszeri betegségek	Hematológiai/bőr/degrendszeri betegségek	Szisztémás-kollagén betegségek
IDDM	Autoimmun gastritis	Vitiligo	MCTD
Hirata-betegség	Anaemia perniciosa	Alopecia areata	RA
Hypophysitis	IBD	ITP	SLE
Addison-kór	Autoimmun hepatitis	Myasthenia gravis	Sjögren-kór
Hypoparathyreosis	Primer biliáris cirrhosis	Sclerosis multiplex	Vasculitis
APS*-3A	APS-3B	APS-3C	APS-3D

* APS: autoimmun poliendokrin szindróma

AZ ANTIBIOTIKUMKEZELÉS AKTUALITÁSAI

Dr. Ludwig Endre

Fővárosi Önkormányzat Egyesített Szent István és Szent László Kórház, Semmelweis Egyetem, Infektológiai Tanszéki Csoport, Budapest

Az antimikrobás terápia a gyógyszerterápián belül ma az egyetlen oki terápia, ami annak tudható be, hogy az antimikrobás szerek farmakodinámiás hatása nem a humán sejtek, hanem a mikrobák ellen irányul. Ez a tény azonban azt is jelenti, hogy az antimikrobás gyógyszerek alkalmazása interferenciát jelent az élővilággal, és kiváltotta a XX. század legjelentősebb biológiai evolúcióját, a bakteriális rezisztencia kialakulását. A bakteriális rezisztencia nem más, mint a baktériumok adaptációja a megváltozott környezethez. Ezek az adaptációs mechanizmusok rendkívül hatékonyak, és a baktériumok óriási száma és gyors szaporodása következtében igen sikeresek is.

A modern medicina kialakulása és fejlődése következtében paradox módon egyre nagyobb az infekcióra fokozottan hajlamos népesség aránya (idősek, csökkent immunitásúak, vese- és májbetegség, malignus betegség miatt kezelték) a teljes népességben belül. Az egyre több infekció egyre több antibiotikumkezelést igényel, aminek következtében egyre nagyobb a bakteriális rezisztencia, és az általuk kiváltott infekciók kezelésére egyre kevesebb hatékony antibiotikum áll rendelkezésre. Ezt az ördögi kört eddig nem sikerült megszakítani. Jelenleg az alapvető konfliktust az jelenti, hogy egyre több a rezisztens kórokozó, ugyanakkor egyre kevesebb az antibiotikum. Ez részben annak tudható be, hogy a gyógyszerfejlesztés összességében belül az antibiotikumfejlesztés az elmúlt 15 évben jelentősen visszaszorult. Egy nemrég közzétett felmérés szerint a jelenleg a gyógyszeriparban fejlesztés alatt álló több mint 500 molekula közül mindössze 5 antibakteriális hatású készítmény van.

Nemzetközi szinten jól észlelhetően realizálódott a veszély,¹ és számos különböző, de egy irányba ható trend tapasztalható a veszélyhelyzet elhárítására: a mikrobiológiai gyorsdiagnosztika fejlesztése, az infektológiai szaktudás integrálása a mindennapi orvosi gyakorlatba, infekciókontroll és az antibiotikumfelhasználás racionalizálására törekvések együttese, valamint az antibiotikumfejlesztés felgyorsítása, illetve a törzskönyvezés és forgalmazás modernizálása.

Sajnálatos, hogy hazánkban sem hatósági, sem klinikai szinten nem realizálódott a veszélyhelyzet. Az elmúlt évtizedek történései kifejezetten elmaradtak, vagy ellentétes irányban hatottak, mint a nemzetközi trendeknek: a mikrobiológiai diagnosztika elérhetősége csökkent, amit elsősorban a klinikusi igénytelenség tett lehetővé, általános a klinikusi érdektelenség

az infektológiai szaktudás integrálásában, a kórházi struktúra és személyzet hiánya kedvez a nozokomiális infekciók kialakulásának, és az általánossá vált szemlélet elutasítja a drágább, de egyébként szakmailag adekvát antimikrobás terápia alkalmazását.

Az antibiotikumok fejlesztésének történetében eléggé jól megkülönböztethető három fázis: az első az 1940-es évektől a 80-as évekig terjed, ami alatt a rezisztencia még nem volt annyira előtérben álló probléma, a fejlesztés az újabb és egyre szélesebb spektrumú antibiotikumok forgalomba hozatalát célozta. A 80-as évek végén úgy tűnt, hogy elegendő antibiotikum áll rendelkezésre a Gram-negatívokkal szemben, és a megjelenő multirezisztens Gram-pozitívok elleni fejlesztés került előtérbe. Ezt követően az antibiotikumfejlesztés zsugorodó össz volumenén belül a Gram-pozitívok ellen ható antibiotikumfejlesztés dominált. A helyzetet jól jellemzi, hogy az utolsó új antibiotikumcsoport a 90-es évek közepén került forgalomba, és az ezredforduló óta a Gram-negatívokkal szemben mindössze egy újnak tekinthető tetraciklinderivátum, a tigecciklin került piacra.

A jelenlegi helyzet értékelése kapcsán megállapítható, hogy bár helyi szinteken a rezisztens törzsek terjedése és aránya megállítható és csökkenhető, de globálisan az antibiotikumrezisztencia mértéke emelkedik, és csak arra törekedhetünk, hogy a jelenleg elérhető antibiotikumok ésszerű alkalmazásával és hatékony infekciókontrollal lassítsuk ezt a folyamatot addig, amíg újabb antibiotikumok kerülnek forgalomba.

A viszonylag fejlett egészségüggyel rendelkező országokban a methicillin-rezisztens staphylococcusok, és a multirezisztens Gram-negatívok jelentik a leggyakoribb komoly problémát. Természetesen a *Mycobacterium tuberculosis* vagy a maláriát okozó plazmódiumok rezisztenciája sem elhanyagolható gond. Miután itthon az előbbi két multirezisztens kórokozó okozza a legtöbb problémát, ezekkel foglalkozunk részletesebben.

MRSA (methicillin-rezisztens *Staphylococcus aureus*)

A *Staphylococcus aureus* a penicillin felfedezése után néhány éven belül rezisztenssé vált a penicillinszárma-zékokkal szemben. Ez a rezisztencia béta-laktamáz-termelésen alapul, és a gyógyszerfejlesztés a béta-laktamázzal szemben stabil penicillinszárma-zékokkal (methicillin, oxacillin, flucoxacillin), majd később a béta-laktamáz-gátlókkal kombinált penicil-

linszärmazékokkal, illetve a kefalosporinok kifejlesztésével oldotta meg ezt a problémát. A methicillinre is, tehát a kifejezetten staphylococcus-ellenes penicillinekkal szemben is rezisztens staphylococcusok a 70-es években kezdtek el terjedni az invazív medicina kialakulásával. A methicillinre rezisztens törzsek terjedése a 80-as évek elejétől észlelhető, országokként különböző mértékben. Az elmúlt 5 évben Magyarországon is jelentősen emelkedett az MRSA gyakorisága, jelenleg az intenzív osztályokon izolált *S. aureus* törzsek mintegy 25%-a methicillin-rezisztens.

A staphylococcusok methicillin-rezisztenciája a baktérium sejtfalában lévő penicillinkötő hely megváltozásán alapul, és rezisztenciát okoz az összes béta-laktám antibiotikummal szemben. Az MRSA számos, teljesen más szerkezetű antibiotikumra (aminoglikozidok, fluorokinolonok) is rezisztens lehet. Jellegzetes nozokomiális kórokozó, mely a fertőzött vagy kolonizált betegekkel, az egészségügyi személyzet kezével, tárgyakkal terjed, ennek megfelelően izolálással, a higiénés rendszabályok szigorú betartásával lehet gyakoriságát csökkenteni. Az előbb ismertetett, és má már HA-MRSA (hospital-acquired MRSA) rövidítéssel jelzett klasszikus MRSA mellett az utóbbi 5 évben terjed a CA-MRSA (community-acquired MRSA) is, melyre más epidemiológia és rezisztenciatalajdonások vonatkoznak. Ez Magyarországon még ritka.

Az MRSA okozta infekciók letalitása nagyobb, mint az MSSA (methicillin-érzékeny *S. aureus*) által kiváltott fertőzéseké, amit nem az MRSA nagyobb patogenitása, hanem a mikrobiológiai diagnózis és az ezen alapuló terápia késése, a beteg sokszor súlyos alapbetegségei, és az igazán hatékony antibiotikum-terápia hiánya okoz.

A szisztémás MRSA-infekciók standard kezelését évtizedek óta a glikopeptidok, elsősorban a vancomycin jelenti, a teicoplanin alkalmazása kevésbé terjedt el. A glikopeptidok a staphylococcusokkal szemben baktericid hatásúak, de a baktériumölő hatásuk gyengébb, mint a béta-laktámoké az MSSA ellen. A vancomycin hátránya potenciális nephro-, ototoxicitása, a teicoplanin jóval kevésbé nephrotoxikus. A teicoplanin javallt károsodott vesefunkciójú betegekben, illetve más potenciálisan nephrotoxikus gyógyszer együttadása esetén. A vancomycin rutin adagolása jó vesefunkciójú beteg esetében 2×1 g, a hazai gyakorlatban a szérumszint ellenőrzésére csak kevés intézményben történik meg. A teicoplanin szokásos dózisa az első napi 2×400 mg után napi 400 mg, de feltehetően ennél nagyobb dózisokra van szükség, illetve esetében is felmerül – a hatékonyság biztosítása céljából – a szérumszint ellenőrzésének igénye (minimumkoncentráció 10–15 mg, endocarditisben 15–20 mg/l)

Az MRSA-infekciók vancomycinterápiájával kapcsolatosan általánosságban két fontos szempontot kell megemlíteni.

MSSA ellen a staphylococcus-ellenes béta-laktám antibiotikumok (elsősorban oxacillin, flucloxa-

cillin, cefazolin), hatékonyabbak, mint a vancomycin: MSSA bacteriaemiában, endocarditisben a vancomycinnel elért klinikai eredmények lényegesen rosszabbak a béta-laktámokénál. Ezért vancomycin alkalmazása methicillin-érzékeny staphylococcus ellen nem javasolt.

A megfelelő terápia késése MRSA okozta súlyos infekciókban ugyanúgy rontja a beteg túlélésének esélyeit, mint Gram-negatívok okozta súlyos sepsisben vagy septikus shockban.

A fentiek aláhúzzák a korai mikrobiológiai diagnózis meghatározó fontosságát: az MRSA-ellenes kezelést minél előbb el kell kezdeni, ugyanakkor MSSA-infekcióban a beteg kezelési esélyei jobbak béta-laktám alkalmazása esetén.

Az MRSA glikopeptid-terápiájával kapcsolatban újabban problémák merültek fel. Egyrészt az újabb vizsgálatok szerint az 1,5 mg/l feletti vancomycin MIC értéknél a vancomycin-kezelés eredményessége jelentősen csökken, másrészt különböző megfigyelések szerint az MRSA vancomycin-érzékenysége csökkenő tendenciát mutat (emelkedő MIC-értékek). Ezek alapján az MRSA kezelésével kapcsolatos terápiás megközelítés változóban van: az MRSA = 2×1 g vancomycinkezelés a továbbiak nem tartható. Ez vonatkozik a teicoplaninra is.

Mai álláspont szerint:²

- szisztémás, bacteriaemiával járó infekcióban a laboratóriumtól elvárható az MRSA MIC-értékének meghatározása;
- a vancomycin-terápia során az antibiotikumszintet monitorozni kell, és az adagolást úgy irányítani, hogy a vancomycin minimum (a következő esedékes dózis előtt mért) koncentrációja 15–20 mg/l között legyen;
- amennyiben az MRSA vancomycin MIC értéke 1,5 mg/l vagy nagyobb, más antibiotikumok alkalmazása jön szóba. A Magyarországon elérhető MRSA ellen hatékony antibiotikumok a számos külföldön már forgalomban lévő, illetve regisztrálás alatt álló molekulák közül (fusidinsav, daptomycin, telavancin, ceftobiprol) a tige-ciklin, illetve az egyedi import alapján beszerezhető linezolid.

ESBL-termelő baktériumok által okozott infekciók kezelése

Az ESBL (széles spektrumú béta-laktamáz enzim) kifejezés a béta-laktamáz enzimek egyik legjelentősebb csoportját jelöli, több mint 300 ismert típusa van. Plazmidokkal terjed, elsősorban a *Klebsiella pneumoniae* és az *Escherichia coli* törzsek termelik, de számos más törzs is, mint az *Enterobacter species*, *Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa* is lehet ESBL-termelő. Miután elsősorban a bélbaktériumok csoportjába tartozó baktériumok képesek ESBL-termelésre, érthető, hogy a béltraktust kolo-

nizálják, elsősorban a széklettel, illetve szennyezett kézzel, tárgyakkal, eszközökkel, élelmiszerekkel terjednek, gyakran okoznak nozokomiális járványokat, de sporadikusan is előfordulnak. Megjelenésük kiszámíthatatlan, a beteg anamnézisében nem mindig szerepel olyan ismert rizikófaktor, mint előzetes kórházi kezelés vagy kefalosporin alkalmazása. A hazai adatok alapján az ESBL-termelő törzsek az összes izolátum 5–10%-át teszik ki.

Az ESBL jelentősége a következő:

- a carbapenemek (ertapenem, imipenem, meropenem) kivételével az összes béta-laktám antibiotikummal szemben klinikai rezisztencia áll fenn,
- ellentmondás van az *in vitro* érzékenység és az *in vivo* hatékonyság között (a laboratóriumban észlelt antibiotikumhatásosság nem váltható át klinikai hatékonysággá),
- az ESBL-termelő törzsek gyakran mutatnak társrezisztenciát más antibiotikummal (pl. fluorokinolonokkal, aminoglikozidokkal) szemben.

A klinikai tapasztalatok alapján bizonyított vagy feltételezhető ESBL-termelő baktériumok okozta szisztémás infekciókban csak a carbapenem-származékok alkalmazása elfogadható.³ Alternatív antibiotikumként szolgálhat intraabdominális és bőr-, légúti-infekciókban a tigeciklin. Húgyúti infekciókban *in vitro* érzékenység esetén alkalmazhatók a fluorokinolonok, nitrofurantoin, amoxicillin/klavulánsav.

Az ESBL-termelő Gram-negatívok megjelenése rendkívül beszűkíti a súlyos infekciók kezelésének lehetőségét, és nyilván a carbapenemek túlhasználatához vezet. Ezért legalább annyira fontos az infekciók megelőzése (higiéné, izolálás, racionális antibiotikumalkalmazás), mint a betegek adekvát kezelése.

Multirezisztens *E. coli*

Az *Escherichia coli* az egyik leggyakoribb humán patogén, jellemzően húgyúti, intraabdominális vagy enterális kórokozó, de gyakran okoz szisztémás infekciókat is. Az ismert etiológiájú sepsisek 40–50%-át *E. coli* okozza. Mint antibiotikummal könnyen kezelhető patogént tartjuk számon, és ez így is volt évtizedeken keresztül, de az elmúlt 10 évben az *E. coli* antibiotikumrezisztenciája is egyre több problémát okoz, jelenleg még főleg az ambuláns betegellátásban (1. táblázat).

Jól ismert, hogy az *E. coli* törzsek mintegy 25%-a rezisztens trimetoprim/sulfamethoxazolra, és ez változatlan maradt az antibiotikum jelentősen csökkenő

alkalmazása ellenére. Ugyanez vonatkozik a tetraciklinre. Az újabb problémát az *E. coli* emelkedő amoxicillin/klavulánsav, illetve fluorokinolon-rezisztenciája okozza.

Az amoxicillin/klavulánsav kombinációban lévő klavulánsav mint béta-laktamáz-gátló korábban igen hatékonyan bizonyult az *E. coli* törzsek által termelt béta-laktamázok ellen. Az elmúlt 5–7 évben azonban olyan béta-laktamáz-termelő törzsek terjedtek el Magyarországon, amelyekkel szemben a klavulánsav, illetve a többi béta-laktamáz-gátló, így a sulbactam is hatástalan. A statisztikai adatok szerint a rezisztens törzsek aránya már 15–20%-ra tehető. Ugyanígy gond az *E. coli* fluorokinolonrezisztenciájának jelentős növekedése. Míg 1990-ben gyakorlatilag nem volt fluorokinolonrezisztens *E. coli*, ma már a rezisztencia, többé-kevésbé a fluorokinolon alkalmazás növekedésével párhuzamosan, 15%-főlé emelkedett. Ha elfogadjuk azt az alaptételt, hogy súlyos infekciókban olyan antibiotikumot kell adni, ami legalább 90%-os valószínűséggel hatékony lesz, akkor arra a következtetésre kell jutnunk, hogy urosepsisben, sebési peritonitisben, köves cholecystitisben a fluorokinolonok és a béta-laktamáz stabil aminopenicillin kombinációk empirikus adása nem jön szóba, gyakorlatilag csak a 2. és 3. generációs kefalosporinok és a carbapenemek maradnak. Viszont az is jól ismert, hogy a kefalosporinok nagymértékű alkalmazása elősegíti az ESBL-termelő törzsek terjedését, és szelektálja az enterococcusokat.

Az antibiotikumokkal szembeni rezisztencia egyre nagyobb mértékű, és különösen új antibiotikumok hiányában a magyar orvostársadalomnak is előbb-utóbb rá kell döbennie, hogy az antibiotikumok megszokáson alapuló alkalmazása nem járható út a továbbiakban – igen nagy veszteségek nélkül.

Irodalom

1. Spellberg B, Gidycz R, Gilbert D, Bradley J, Boucher F et al: The epidemic of antibiotic resistant infections: a call to action for the medical community from the Infectious Disease Society of America. Clin Inf Dis 2008; **46**: 155-164.
2. Garau J, Bouza E, Haste J, Gudiol F, Harbath S: Management of methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections. Clinical Microbiology and Infection 2009; **15**: 125-136.
3. Paterson DL, Ko Wen-Chien, Gottberg A, Mahapatra S, Casellas JM, Goossens H, et al: Antibiotic therapy for Klebsiella pneumoniae bacteremia: implications of production of extended-spectrum beta-lactamases. Clin Inf Dis 2003; **39**: 31-37.

1. táblázat. Az *E. coli* törzsek rezisztenciája (%) Magyarországon 2007-ben az Országos Epidemiológiai Központ adatai alapján (www.oek.hu)

	Ampicillin	Amox/klav	Ceftriaxon	Ciprofloxacín	Tetraciklin	Sumetrolim
Összesített	46	13	3	15	32	22
Hemokultúra	53	16	7	25	36	30

AKUT TUBULÁRIS NECROSIS

Dr. Deák György

Semmelweis Egyetem, I. Belgyógyászati Klinika, Budapest

Az akut tubuláris necrosis (ATN) az akut veseelégtelenség leggyakoribb oka, az esetek 45%-áért felelős. ATN-t tartós renális ischaemia, illetve nefrotoxikok okozhatnak.

Az ATN-t klinikailag a vesefunkció hirtelen romlása, szövettanilag a tubuláris kefeszegély elvesztése, a tubulussejtek fokális necrosis, illetve apoptózisa, a disztális nephron-szakaszokon cilinderképződés, intersticiális gyulladással, fokális tubulustágulat, a gyógyulási szakaszban pedig a sejtek regenerációja jellemzi.

Az ATN következtében kialakuló akut veseelégtelenség lehet oliguriás, amikor a napi vizeletmennyiség kevesebb mint 500 ml, vagy nen-oliguriás, napi 500–2000 ml-es diurézissel. Az anuria (<100 ml vizelet/nap) ritka. Oliguriás betegekben nagyobb eséllyel alakul ki pozitív volumenegyensúly, volumenterhelés, ami kedvezőtlen prognosztikus tényező. Nem-oliguriás betegekben ugyanakkor a normális napi vizeletmennyiség hamis biztonságérzetet adhat, ami a dialíziskezelés megkezdését késleltetheti, ami szintén rontja a betegség kimenetelét.

A regeneráció során a beteg polyuriássá válik, és a vesefunkció fokozatosan javul.

ATN-re a következő tényezők hajlamosítanak: időskor, idült vesebetegség, proteinuria, idült veseelégtelenség fennállása, anaemia, diabetes mellitus, szívelégtelenség, ischaemiás és toxikus tényezők együttes hatásai (pl. műtéten átesett vagy septicus beteg esetében radiológiai kontrasztanyag vagy nefrotoxikus antibiotikum, nem-szteroid gyulladásgátló adása, túlzott diuretizálás, mioglobin- vagy hemoglobinfelszabadulás).

Az ATN patomechanizmusa

Az ischaemiás ATN-t prerenális veseelégtelenség előzi meg, melyet a szimpatikus aktivitás fokozódása, a renin – angiotenzin-II – aldosteron rendszer aktiválódása, valamint az antidiuretikus hormon (ADH) fokozott szekréciója jellemez következményes nátrium- és vízvisszatartással. A prerenális veseelégtelenség reverzibilis, funkcionális állapot, a volumenstátusz és a renális perfúzió rendezésével a vesefunkció helyreállítható.

Az ATN-t tartós renális hipoperfúzió vagy toxikus behatás indítja el, amit követően a folyamat kiterjedése és fenntartása hasonló módon zajlik. Tubulussejt-lézió jön létre, kemokinek, interleuki-

nek szabadulnak fel, a komplementrendszer aktiválódik, az interstíciumban akut gyulladással járó sejtek jelennek meg és aktiválódnak, reaktív oxigénradikálok képződnek, ATP-depléció jön létre, a bazálmembránról leváló tubulussejtek a lument elzárják, ami következményes GFR-csökkenést okoz. A nem nekrotikus sejtekben is felbomlik az aktin-citoszkeleton szerkezet, aminek következtében a bazolaterális membránban lehorgonyzott Na-K-ATP-áz átkerül a lumenbe. A disztális tubulusban a macula densához jutó NaCl mennyiségének növekedése aktiválja a tubuloglomeruláris visszacsatolást, ami adenozin-felszabaduláshoz és a glomerulust ellátó afferens arteriola szűküléséhez, valamint a filtrációs felület csökkenéséhez vezet, ami szintén a GFR csökkenését eredményezi. Ischaemiás lézió és ozmotikus károsodás esetén endotheldiszfunkció is létrejön, amely a mikrocirkulációt rontja és az ischaemiát tovább fokozza.

Az akut veseelégtelenség differenciáldiagnózisa

Akut veseelégtelenség létrejöhet prerenális, renális valamint posztrenális folyamatok következtében.

Prerenális okok

Az akut veseelégtelenség 20–25%-a prerenális ok miatt jön létre.

Extracelluláris folyadékhiány: csökkent folyadékbevitel (pl. idősek, csecsemők esetében), hányás, hasmenés, túlzottan fokozott diurézis excesszív vízhajtókezelés vagy hyperglykémia miatti ozmotikus diurézis következtében, lázas állapot, vérvesztés, műtétek során bekövetkező folyadékvesztés, égési sérülés.

Csökkent effektív keringő volumen és extracelluláris folyadéktöbblet (oedema): szívelégtelenség, májcirrhosis, nephrosis szindróma.

Sepsis, septicus shock – több mechanizmus: a kapilláris permeabilitás fokozódása, perifériás értágulat, renális érszűkület, szívizom-depresszió.

Csökkent effektív keringő volumen folyadékszükséglet miatt: ileus, crush-szindróma, anaphylaxia.

Szelektív renális ischaemia: Hepatorenális szindróma: előrehaladott, ascitissal járó májcirrhosisban, illetve súlyos, akut májelégtelenség esetén alakul ki. A vesefunkció gyorsan romlik, és a vízhajtókezelés elhagyása, kristalloidpótlás ellenére sem javul. Oka

a splanchnikus vazodilatáció és a renális vazokonstrikció.

Amphotericin B, ciklosporin-A-kezelés, kontrasztanyag adása és a hypercalcaemia renális érzékületet okoz.

Csökkentett effektív keringő volumennel járó állapotokban, valamint idült vesebetegségek esetén a glomeruláris filtráció fenntartásában a renális prostaglandinok által okozott afferens arteriola tágulat, valamint az angiotenzin-II mediálta efferens arteriola szűkület játszik szerepet. Ilyen helyzetben adott nem-szteroid gyulladásgátló az afferens arteriola szűkítése útján okozhat hipoperfúziót nem alacsony vérnyomás esetén is. Hypovolaemia, infekció, sepsis, malnutrició során kezdett ACE-gátló, angiotenzin-receptor-blokkoló (ARB) kezelés az efferens arteriola tágítása miatt szintén GFR-csökkenést, akut veseelégtelenséget okozhat nem alacsony vérnyomás mellett is.

Tartós hypertonia túlságosan gyors csökkentése a vesekeringés autoregulációjának lassú adaptálódása miatt hipoperfúziót eredményez.

A kétoldali veseartéria-szűkület következménye szintén renális hipoperfúzió (ischaemiás nephropathia). Hasi érműtét során az aorta veseartériák szintje feletti lefogása értelemszerűen renális ischaemiát okoz.

Renális okok

Tubulointersticiális kórképek: ATN, valamint akut tubulointersticiális nephritis.

Primer és szekunder glomerulonephritisek.

Vaszkuláris betegségek: koleszterol-embolizáció, disszeminált intravaszkuláris koaguláció, hemolitikus-uraemiás szindróma, trombotikus-thrombopeniás purpura, terhességi toxemia, bilaterális vesevéna-trombózis.

Posztrenális okok

Kétoldali húgyúti obstrukció.

Toxikus eredetű ATN

Gyógyszerek által okozott vesekárosodás

Aminoglikozidok: Az aminoglikozidok mind a proximális, mind a disztális tubulusokat károsítják, utóbbi következménye a vese koncentráliképességének romlása, polyuria és hypomagnesiaemia.

Akut veseelégtelenség elsősorban tartós aminoglikozid-kezelés során, 2,6 µg/ml feletti mély- és 10 µg/ml feletti csúcs szérumkoncentrációk esetén alakul ki. A veseelégtelenség általában nem súlyos, reverzibilis, és jellemzően nem-oliguriás.

A veseelégtelenség megelőzése céljából a napi adag egyszerre történő beadása, megfelelő hidrálás, a

hypokalaemia és hypomagnesiaemia rendezése, elhúzódozó kezelés esetén a szérumkoncentráció és a vese-funkció monitorozása, egyéb vesetoxikus gyógyszer együttes adásának kerülése javasolható.

Vancomycin: A vancomycin által okozott toxikus vesekárosodás viszonylag ritka, a kezelt betegek 5-6%-ában alakul ki, és reverzibilis. Jelentősen, kb. 20%-ig nőhet azonban a nefrotoxicitás incidenciája aminoglikoziddal történő együttes kezelés, 10–15 µg/ml-t meghaladó vancomycin mély koncentrációk, elhúzódozó, 3 hetet meghaladó kezelés esetén.

Platinaszármazékok: A ciszplatinnal történő első kezelést követően az esetek 25–40%-ában alakul ki enyhe, de általában csak részben reverzibilis akut veseelégtelenség, a további kezeléseket követően a vesefunkció progresszív, irreverzibilis romlásával kell számolni, különösen, ha a kumulatív adag a 450 mg/m²-t meghaladja.

A veseelégtelenség megelőzése: 500 ml izotóniás NaCl-infúzióhoz adjunk 1 g KCl-ot és 1 g MgSO₄-ot, és ebből az oldatból legalább 1000 ml-t infundáljunk a ciszplatin beadását megelőző 2-3 óra alatt, és 500 ml-t a ciszplatin adását követő 2 óra során. A ciszplatin 3%-os NaCl-oldatban adjuk be. A diurézis ebben az időszakban legalább 100 ml/óra legyen, melyet szükség esetén intravénás furosemid adásával segíthetünk elő, ügyelve eközben a dehidráció elkerülésére.

Az acetilcisztein (1200 mg/nap) protektív hatásáról is beszámolnak.

A carboplatin kevésbé toxikus, mint a ciszplatin.

Tubuluskárosodást okozó egyéb kemoterápiás szerek: methotrexat, epirubicin, doxorubicin, gencitabin, paclitaxel, irinotecan.

Amphotericin B: Az Amphotericin B beépül a tubulussejtek membránjába, és fokozza azok permeabilitását. A vesekárosodást polyuria, hypokalaemia, hypomagnesiaemia, disztális renális tubuláris acidosis jellemzi, az esetek 5–80%-ában reverzibilis veseelégtelenség is fellép, különösen, ha az Amphotericin B napi adagja meghaladja a 0,5 mg/kg-ot, a kumulatív adag pedig 600 mg feletti. A veseelégtelenség megelőzhető hidrálással, valamint liposzomális Amphotericin B adásával.

Biszfoszfónátok: Zoledronát enyhén beszűkült vesefunkciójú betegeknek 4 mg/hó adagban történő parenterális adását követően megfigyelték ATN kialakulását. A pamidronát szintén okozhat ATN-t. Az ibadronát biztonságosnak látszik.

Antivirális szerek: A foscarnet, a tenofovir és az adefovir ATN-t, Fanconi-szindrómát, hypokalaemiát, hypocalcaemiát, hypomagnesiaemiát, nefrogén diabetes insipidust okozhatnak.

Kontrasztanyag okozta nephropathia, ozmotikus sejtkárosodás

Hiperozmoláris radiológiai kontrasztanyagok, hidroxetil-keményítő (HAES), mannitol, intravénás

immunglobulin adását követően ozmotikus tubulus-sejt-károsodás alakulhat ki, emellett érszűkület is fellép. A kialakuló veseelégtelenség általában nem súlyos, és reverzibilis, de esetenként művesekezésre is szükség lehet.

A kontrasztanyag okozta nephropathia esélye elsősorban beszűkült vesefunkció, szívelégtelenség, diabetes mellitus, dehidráció, nefrotoxikus szerek használata esetén fokozott. Megelőzés céljából a radiológiai vizsgálat előtt 2–6 óra alatt 500 ml, a vizsgálatot követően pedig kb. 6 óra alatt 500–1000 ml 0,9%-os NaCl-oldat infundálása javasolt. Acetilcisztein adása szintén javasolható a vizsgálat előtti naptól a vizsgálat utáni napig napi 2×600 –1200 mg-os adagban. Mannitol, furosemid adása NEM javasolt. Profilaktikus hemodialízis kezelés szintén nem javasolt.

Hem-pigmentek

A rhabdomyolysis során felszabaduló miooglobin és a hemolízis során felszabaduló hemoglobint szintén nefrotoxikus hatásúak.

Egyéb toxinok

Etilénglikol, szén-tetraklorid, nehézfémek, heroin, amfetamin.

Diagnózis

A veseelégtelenség prerenális, renális vagy posztrenális eredete a veseelégtelenség felismerését követő egy órán belül differenciálható és differenciálódó. Az is eldönthető ezen időtartamon belül, hogy ATN fennáll-e, ezt követően pedig lehet még bízhatóan az egyéb renális okok diagnosztizálásával.

Az anamnézis felvétele során tisztázandó, hogy folyadékvesztés történt-e, megváltozott-e a vizelet mennyisége, színe, fennáll-e szívbetegség, májbetegség, szisztémás betegség, milyen gyógyszereket szed

a beteg, kapott-e új gyógyszert az utóbbi időben, vagy történt-e adagmódosítás, különösen a vérnyomáscsökkentők és diuretikumok tekintetében, külön megkérdezendő, hogy fájdalomcsillapítót szed-e a beteg, ezt ugyanis nem szokták felsorolni a reguláris gyógyszerek között.

A fizikális vizsgálat legfontosabb része a volumenstátusz felmérése. Az ortosztikus hypotonia, melyet tachycardia kísér, a csökkent keringő volumen érzékeny jele. Ortosztikus hypotonia észlelhető persze autonóm neuropathia esetén is, de tachycardia nem. A centrális vénás nyomás becslése céljából a beteget 45°-os szögben fektetve próbáljuk megkeresni a m. sternocleidomastoideus két hasa és a clavicula közötti háromszögben a v. jugularis interna kettős pulzushullámát, és mérjük meg a távolságot a pulzushullám felső határa és a sternumszeglet között. Normálisan ez 3 cm, ami kb. 8 vízcm-es centrális vénás nyomásnak felel meg, ugyanis a sternumszeglet kb. 5 cm-rel van a jobb pitvar szintje felett. Ennél magasabb szint esetén volumenterhelés, alacsonyabb szint esetén euvo-laemia vagy hypovolaemia áll fenn. Tapintjuk meg a bőr turgorát és a szemnyomást, ellenőrizzük a nyálkahártyák nedvességét, keressük pulmonális pangás, pleurális folyadékgyülem, ascites, oedema, vizeletretenció jeleit.

Vérvételt és vizeletminta leadását követően történjen akut hasi ultrahangvizsgálat, melynek során eldönthető, hogy fennáll-e húgyúti obstrukció vagy durva renális keringési defektus. A v. cava inferior átmérő mérése a volumenstátusz megítélését segíti. Amennyiben a posztrenális elégtelenséget kizártuk, a legfontosabb teendő a prerenális elégtelenség és a renális elégtelenség/ATN differenciálása, ami a kezelés irányát döntően megszabja.

A leginformatívabb a vizelet vizsgálata. Prerenális elégtelenség esetén a vizeletüledékben nincsenek alakos elemek, leszámítva néhány aspecifikus hialincilindert. ATN esetén azonban nagyon jellegzetes, barnán pigmentált granuláris cilindereket látunk (hívják ezeket ATN-cilindernek is), valamint tubulussejteket, tubuluscilindereket láthatunk. Glomerulonephritis esetén disz-morf vörösvértestek, acanthocyták, vörösvértest-cilinderek jelennek meg.

Prerenális elégtelenségben a vesében fokozott nátrium-, urea- és vízviasszívás történik, azaz kis nátriumtartalmú, koncentrált vizelet képződik, és a BUN nagyobb arányban emelkedik, mint a szérumkreatininszint. Ezen alapul a prerenális és renális elégtelenség laboratóriumi elkülönítése (1. táblázat). Figyelembe kell venni, hogy idült veseelégtelenségre rakódott prerenális elégtelenség esetén ezek az értékek nem jelzik megbízhatóan a prerenális állapotot.

Újabb biomarkerek: a neutrophil gelatináz-asszociált lipokalin (NGAL) és a kidney injury molecule-1 (KIM-1) mennyisége ATN esetén a vizeletben megnő, míg prerenális elégtelenségben és idült vese-

1. táblázat. A prerenális és renális elégtelenség laboratóriumi elkülönítése

	Prerenális	Renális
Vizeletfajsúly (g/l)	>1020	1010
Vizelet-Na (mmol/l)	<20	>40
FE Na (%)	<1	>1
$U_{\text{kreat}}/Se_{\text{kreat}}$	>40	<20
BUN/Se_{kreat}	>0,1	<0,04

FE Na: frakcionális nátriumexkréción (a filtrált nátrium mennyiségének kiürített hányada). Számítása: $100 \times UNa \times Se_{\text{kreat}} / (SeNa \times U_{\text{kreat}})$

U_{kreat} : a vizelet kreatininkoncentrációja, Se_{kreat} : a szérum kreatininkoncentrációja,

UNa : a vizelet nátriumkoncentrációja, $SeNa$: a szérum nátriumkoncentrációja

elégtelességben nem változik, ezért a jövőben hasznos jelzői lehetnek az ATN kialakulásának.

Kezelés

A kezelés során a folyadékbevitel, a folyadékvesztés, a vizeletmennyiség, testsúly, vérnyomás, ortosztatikus vérnyomásváltozás szorosan monitorozandó.

Forszírozott diurézisnek nincs helye az akut (és krónikus) veseelégtelenség semelyik formájában!!!

Prerenális veseelégtelenség

Extracelluláris volumenhiány (hypovolaemia, exsiccosis): Folyadékpótlás indokolt izotóniás sóoldat, szükség esetén plazmapótszer formájában. Az első órában 0,5–1 liter beadható. Az ACE-gátló vagy ARB, illetve vízajtókezelés elhagyandó, hypotonia esetén a többi vérnyomáscsökkentő is.

Csökkent effektív keringő volumen és extracelluláris folyadéktöbblet (oedema): Ezen betegeknek nátrium- és vízfeleslegük van, hosszú távon a cél ennek mérséklése. A kezelés tehát sószegény étrendből, és a folyadékbevitel megszorításából áll (max. napi 1000–1500 ml) vízajtókezelés mellett, a drasztikus vízajtás azonban kerülendő. Legsúlyosabb tartós perfúzióval furosemidet adni oly módon, hogy 20–40 mg-ot megkap a beteg bolusban, aztán 8–12 mg/óra adagban folytatjuk a kezelést. Ha ez nem hatékony, akkor szekvenciális nephronblokádot alkalmazunk, azaz disztálisan ható thiazid diuretikummal, és amennyiben nem hyperkalaemiás a beteg, akkor spironolaktonnal egészítjük ki a kezelést. Szívelégtelenségben pozitív inotrop szerre is szükség lehet.

A jelenleg klinikai kipróbálás alatt álló adozin-receptor-antagonisták fokozzák a diurézist és javítják a vesefunkciót, a vazopresszinreceptor-antagonisták pedig a vízdiurézist és a hyponatraemia korrekcióját segítik elő.

Ha a kezelés mellett romlik a vesefunkció, akkor a vízajtás felfüggesztendő.

Hepatorenális szindróma: A cél a keringő volumen növelése albumin vagy plazmapótszer adásával, szisztémás és splanchnikus érszűkület előidézése, és a renális keringés javítása napi $3 \times 7,5$ – $12,5$ mg midodrin (Gutron, alfa-1-receptor-agonista) po., és 3×100 – 200 g oktreetid (szomatosztatin-analóg) sc. kombinált alkalmazásával. Egyéb lehetőségek: intenzív osztályon történő norepinefrinkezelés, vazopresszin-analógok (ornipressin, terlipressin) adása.

Transzjuguláris intrahepatikus portoszisztémás shunt (TIPS) behelyezés a vesefunkciót és a túlélést javítja.

Hemodialízis-kezelés akkor indokolt, ha esély van a májfunkció javulására, lehetőség van TIPS behelyezésre, illetve májtranszplantációra.

ATN: A furosemid- és a dopaminkezelés NEM javítja a vesefunkciót és a túlélést. A furosemidkezelés indikációja a hypervolaemia.

Az euvolaemia esetén bevihető folyadék: napi diurézis + 500 ml, melynek egy része elektrolitmentes oldat legyen, a nátriumbevitel 3 g/nap (50 mmol) körül legyen. Biztosítsunk 30–35 kcal/tskg/nap energiaellátást, hiperkatabolikus és/vagy dializált betegnek naponta 1,2 g/tskg fehérjét, egyébként 0,8 g/tskg fehérjét adjunk, szorítsuk meg a káliumbevitt, hyperkalaemia esetén adjunk Ca-glukonátot, glukózt/inzulint, megtartott diurézis mellett furosemidet és thiazidot, resoniumot. Acidosis (pH < 7,2) esetén pótoljunk nátrium-bikarbonátot: 160 mmol (160 ml 8,4%-os oldat) bikarbonátot adjunk 1000 ml Isodexhez, mely egy 70 kg-os beteg esetében 4–4,5 mmol/l-rel emeli meg a bikarbonátszintet. Cél a 7,2 feletti pH elérése.

ATN esetén általában nem várható a vesefunkció gyors javulása, ezért dialíziskezelés elkezdése mérlegelendő még az uraemiás tünetek megjelenése előtt. Az indikációk:

- 48 órán át tartó anuria,
- progresszíven emelkedő BUN, kreatinin,
- 30–35 mmol/l feletti BUN,
- konzervatív kezelésre nem javuló hypervolaemia, hyperkalaemia (seK > 6,5 mmol/l), acidosis (pH < 7,2),
- dializálható toxinnal történt mérgezés,
- uraemiás tünetek megléte.

Prognózis

Az ATN átlagos gyógyulási ideje 7–21 nap. A vesefunkció az esetek többségében a kiindulási vagy ahhoz közeli szintre tér vissza, azonban intenzív osztályon kezelt, többszervi elégtelenségben szenvedő betegekben gyakoribb a tartós vesefunkció-romlás és 5–10%-ukban végállapotú veseelégtelenség maradhat vissza. Azon betegek esetében, akiknél az ATN eleve krónikus veseelégtelenségre épülve lépett fel, 30–40%-kal nagyobb az esélye a tartós dialízisfüggőségnek.

Nem intenzív osztályon kezelt betegeknel, dialízist igénylő ATN esetén a mortalitás 15–30%, intenzív osztályon kezelt betegeknel, dialízist igénylő ATN esetén a mortalitás 40–60%.

Irodalom

1. **Beige J, Kreutz R, Rothermund L:** Akut veseelégtelenség: patofiziológia és klinikai kezelés. Orvostovábbképző Szemle 2008; **XV:** 49-62.
2. **Abuelo JG:** Normotensive ischemic acute renal failure. New Engl J Med 2007; **357:** 797-805.
3. **Pannu N, Nadim MK:** An overview of drug-induced acute kidney injury. Crit Care Med 2008; **36(Suppl.):** S216-S223.

A GLOMERULONEPHRITISEK ÉS A TUBULOINTERSTICIÁLIS NEPHRITIS DIAGNOSZTIKÁJA ÉS TERÁPIÁJA

Dr. Németh Zsófia Klára

Semmelweis Egyetem, I. Belgyógyászati Klinika, Budapest

Glomerulonephritisek

Glomerulopathiák alatt azokat a betegségeket foglaljuk össze, melyekben a folyamat a veseparenchyma összetevői közül elsősorban, de nem kizárólagosan a glomerulusokat érinti. Világszerte kiemelt a jelentőségük a végstádiumú veseelégtelenség kialakulásában. Az infekciók háttérbe szorulásával gyakoriságuk a fejlett ipari országokban csökken, de napjainkban is még a végstádiumú veseelégtelenség 15–20%-ának okát képezik ezen országokban is. Becslések szerint minden klinikai tünetekkel járó glomerulonephritise 5–10 szubklinikus megbetegedés jut. A glomeruláris betegségek osztályozását több szempont (kóreredet, klinikai megjelenés, szövettani kép) szerint végezhetjük.

A gyulladásként jelentkező glomeruláris betegségek hátterében általában immunmechanizmusok: T-sejt-diszfunkció miatti citokinhatások, immunkomplexek lerakódása, illetve „in situ” képződése következményes komplementaktiválással, valamint ritkábban autoantitestek (anti-GBM antitest, ANCA, anti-DNS antitest) által közvetített folyamatok állnak. Az immunfolyamatot elindító ok legtöbbször ismeretlen (idiopathiás), kisebb részben ismert (infekció, gyógyszer, tumoros betegség), illetve szisztémás immunbetegségekben másodlagosan is kialakulhatnak. A nem immunológiai glomerulopathiákat legtöbbször diabetes mellitus, microangiopathiás betegségek, dysproteinaemiák és örökletes tényezők okozzák.

A glomerulopathiák klinikai megjelenése

Klinikai megjelenésük szerint a glomerulonephritisek öt fő csoportba sorolhatóak. Az akár tünetmentesen jelentkező izolált haematuria, illetve proteinuria, illetve ezek együttes előfordulása is mindenképpen fel kell vesse a glomeruláris betegség gyanúját. Szembetűnő klinikai tüneteket és panaszokat okoznak már, amennyiben nephrosis szindróma formájában jelentkeznek, ilyenkor a nefrotikus mértékű (napi 3,5 g-ot meghaladó) proteinuriához hypalbuminaemia, generalizált oedema, valamint hyperlipidaemia társul. A heveny nephritis formára a vesefunkció romlása mellett aktív vizeletüledék (disz morf haematuria, cylinduria), hypertonia (következményes fejfájás), oedemák, valamint mérsékelt proteinuria jellemző. Gyors progressziójú nephritis esetén a fenti tünetek mel-

lett a vesefunkció romlása gyors ütemű, napok-hetek alatt akár dialíziskezelést is szükségessé téve.

A glomerulonephritisek szövettani megjelenése

A glomeruláris vesebetegségek pontos diagnózisához, a stádium megállapításához és a prognózis megítéléséhez gyakran vesebiopszia végzése szükséges. Vesebiopszia javallt nem-invazív úton nem diagnosztizálható parenchymás vesebetegség – pl. napi 2 g-ot meghaladó proteinuria, glomeruláris haematuria és napi 1 g-ot meghaladó proteinuria együttes előfordulása, ismeretlen okú akut parenchymás vesebetegség – esetében, amennyiben annak terápiás következménye lehet. Ellenjavallatot jelent a nem együttműködő beteg, vérékenység fennállása, súlyos hypertonia (>180/110 Hgmm), súlyos anaemia, hydronephrosis, akut pyelonephritis, veseneoplasia, multi/polycisztás vesék jelenléte, valamint amennyiben a vesék mérete 8,5 cm-nél kisebb (végállapotú veseelégtelenség).

Vesebiopsziát csak nefrológus szakorvos vagy vese-transzplantációban gyakorlott sebész javasolhat. Feladatuk a biopszia módjának eldöntése, feltételeinek és ellenjavallatainak mérlegelése, percután biopsziát követően a beteg megfigyelése, a szövődmények felismerése. Percután vesebiopszia csak akkreditált központokban végezhető. A vesebiopszia általános módszere a percután, UH-vezérelt biopszia. CT-vezérlés szükséges, ha a vesék ultrahangvizsgálattal nem jól vizuálhatók (pl. jelentős obesitas). Szoliter saját vese, patkóvese, renális aneurysma esetén mérlegelendő a feltárasos vesebiopszia végzése.

A morfológiai kép alapján nem proliferatív és proliferatív típusokat különböztetünk meg. Az előbbibe a minimal change nephropathia, a fokális szegmentális glomerulosclerosis, a membranosis és a fibrilláris nephropathia, az utóbbiba a mezangioproliferatív, az endokapilláris diffúz, a fokális proliferatív/nekrotizáló, a membranoproliferatív és a diffúz félholdképződéssel járó glomerulonephritisek tartoznak. A morfológia és a klinikai tünetek között ugyanakkor a kapcsolat nem szoros: ugyanaz a patológiai kép különféle klinikai tünetegyüttesben is megnyilvánulhat, illetve ugyanazon szindróma hátterében különböző szövettani eltérés is lehet. Ezért a kóreredet meghatározása, valamint a prognózis és a kezelésre adott válasz előrejelzése szempontjából a kettő együttes értékelése szükséges.

A glomerulonephritisek diagnosztikája

A glomeruláris (és tubuláris) betegségek diagnosztikájában elsődleges jelentőségű a vizelet vizsgálata: a vizelet mint az információk szökökútja szolgálja a nefrológust.

A vizelet mennyisége, színe, szaga, turbiditása, ozmolaritása is fontos adatok. A mindenhol hozzáférhető tesztsíkok segítségével további gyors információkhoz juthatunk. Így a vizelet fajsúlya (normálérték 1001–1035) alapján egyes tubuláris funkciókról kaphatunk felvilágosítást (hígítási, koncentrációs képesség), ugyanakkor a vizelet fajsúlyát befolyásolja annak fehérje- és glukóztartalma, illetve egyes radiofarmakonok jelenléte. A vizelet pH-ja normálisan 4,5–8 között van, alapvetően befolyásolja a táplálkozás is. A vizelet pH-ja csak friss vizeletből határozható meg, állás közben lúgossá válik ugyanis. A vizelet lúgosságát okozhatja emellett egyes baktériumok (*Klebsiella*, *Pseudomonas*, *Proteus*) jelenléte, de renális tubuláris acidosisban is ezt észleljük. A vizelet savassá válhat pl. hyperuricaemiás állapotban, hajlamosít húgsavkövek kialakulására. A tesztsíkok ezek mellett lehetővé teszik nitrít jelenlétének (nitrifikáló baktériumok jelenléte utal) igazolását, valamint a pyuria, a ketonuria, a glucosuria, a bilirubinuria szemikvantitatív kimutatását. A tesztsíkok segítségével kaphatjuk a mindennapi gyakorlatban az első információt a két legfontosabb paraméter: a proteinuria (a tesztsíkok elsősorban albumint mutatnak ki) és a haematuria tekintetében is.

Proteinuria

Proteinuriáról akkor beszélünk, ha a vizelet a fiziológiás mennyiségnél (maximum napi 150 mg, melyből az albumin 30 mg-nál kevesebb) több fehérjét tartalmaz. A vizelet fehérjetartalmának meghatározása 24 órás vizeletgyűjtésből történik, ennek esetenként körülményes volta és a hibalehetőségek nagy száma miatt egyre inkább elterjed azonban az eseti vizeletből meghatározható fehérje/kreatinin arány használata. Proteinuria kialakulhat extrarenális betegség, illetve parenchymás vesebetegség következtében is. Az extrarenális okok között szerepel a funkcionális proteinuria (láz, fizikai terhelés, kardiális dekompenzáció/vénás pangás miatt), a túlfolyásos proteinuria, melyet a normális/kóros plazmafehérjék nagy koncentrációja okoz (myeloma multiplex, hemolízis/rhabdomyolysis, kóros enzimuria: leukaemia, pancreatitis), a posztrenális proteinuria (urológiai, nőgyógyászati betegségben, pl. colpitisben), illetve az ortosztatisztikus proteinuria, mely csak álló testhelyzetben jelentkezik (serdülők 2–5%-ánál, oka pontosan nem ismert: normális variáns, rejtett glomerulonephritis, a bal vena renalis leszorítása az aorta és az arteria mesenterica superior között is okozhatja). Parenchymás vesebetegségekben a proteinuria a fokozott glomeruláris permeabilitás/filtráció, méret/töltés szelektivitás elvesztése (glomerulonephritisekben)

vagy a normálisan filtrálódó fehérjék csökkent tubuláris reabszorpciója, katabolizmusa (tubulointersticiális nephropathiák, glomerulonephritisekben másodlagosan) miatt alakul ki. Idült veseelégtelenségben a nephronok jelentős részének pusztulásakor mindkét mechanizmus érvényesül. A glomeruláris proteinuria mennyisége változó, 0,2–20 g/nap lehet, a tubuláris proteinuria általában 2 g/nap-nál kisebb. A túlfolyásos proteinuria mennyisége változó, a kórképtől függően könnyűlanc, hemoglobin/mioglobulin, illetve lizozim/amiláz ürítése észlelhető. Amennyiben döntően albumin ürül, szelektív proteinuriáról (glomeruláris eredet mellett szól), ha jelentős mennyiségben globulinok is ürülnek, nem szelektív proteinuriáról (tubuláris eredet mellett szól) beszélünk. Microalbuminuria esetén az ürített albumin mennyisége napi 30–300 mg. Ha a napi 3,5 g-ot meghaladja a fehérjeürítés, akkor nefrotikus mértékű proteinuriáról beszélünk.

Proteinuria esetén a kivizsgálás az alábbiak szerint javasolt: tesztsíkkal (álnegatív: híg vizelet, Bence Jones-fehérje, álpozitív: koncentrált vizelet, pH > 8,0, penicillin/cephalosporin adás után) vagy szulfoszalicilsavval (álnegatív: híg vizelet, álpozitív: koncentrált vizelet, szulfonamid/kontrasztanyag adás után) történő kimutatás után első lépésként a vizsgálat ismétlése és a vizeletüledék vizsgálata szükséges az intermittáló funkcionális, posztrenális okok kizárása céljából. Ismételt proteinuria és parenchymás vesebetegség gyanújakor a beteg nefrológiai szakrendelésre küldendő még abban az esetben is, ha egyébként teljesen panasz- és tünetmentes, illetve egyéb vese-funkciós eltérés sem észlelhető. Itt mennyiségi meghatározás történik 24 órás vizeletgyűjtésből, ortosztatisztikus proteinuria gyanúja esetén a nappali és éjszakai vizelet külön gyűjtése szükséges. A szelektivitási index meghatározása glomeruláris proteinuria esetén szükséges. Tubuláris markerek (béta-2-mikroglobulin, N-acetil-béta-D-glukozaminidáz, egyéb) vizsgálata tubuláris proteinuria igazolására szükséges. Vizelet-immunelektroforézise, immundiffúziós vizsgálata myeloma gyanújakor indokolt.

A proteinuria vizsgálata a parenchymális vesebetegségek diagnosztikáján túlmutató jelentőségű. A glomerulonephritisekben a proteinuria jelzi a vesekárosodás súlyosságát, aktivitását, progresszióját, a terápia hatékonyságát, ezáltal prognosztikai jelentőségű.

Haematuria

Haematuriaról beszélünk, ha a vizeletben kóros mennyiségben található vörösvértestek (centrifugálatlan vizeletben >13000/ml, üledékben 400-szoros nagyításnál >2 glomeruláris vagy >1 nem glomeruláris vörösvértest).

A haematuria mértéke alapján megkülönböztetünk mikroszkópos vagy makroszkópos haematuriát. Az időtartam alapján beszélhetünk időszakos vagy állandó haematuriaról. Legfontosabb a haematuriak típus sze-

rinti felosztása, mely szerint glomeruláris és nem glomeruláris haematuriát különböztetünk meg. Glomeruláris haematuria esetén a vörösvértestek a veseparenchyma, döntően a glomerulusok károsodása miatt kerülnek a vizeletbe, miközben a glomerulus bazális membránján átréselődve, majd a tubulusokban végighaladva morfológiai változásokat szenvednek. Nem glomeruláris haematuria esetén a veseparenchyma betegségén kívüli okok, elsősorban a húgyutak bántalma miatt jutnak vizeletbe normális morfológiájú vörösvértestek. Glomeruláris haematuria esetén az üledékben elsősorban deformált, diszmorf vörösvértesteket és acanthocytákat látunk. Biztos, de ritkán látható jel a vörösvértest-cilinderek ürítése. Glomeruláris haematuria utal az egyidejű jelentős (>0,5 g/nap) proteinuria, szemcsés v. sejtes cylindruria, illetve a vizelet barna („kóla v. húslé”) színe.

Nem glomeruláris haematuriában döntően egyforma, normális alakú és nagyságú vértesteket látunk az üledékben. Nem glomeruláris haematuria utal, ha a proteinuria <0,5 g/nap, esetleges crystalluria, illetve véralvadék jelenléte a vizeletben, valamint ha a haematuria a vizelet elején, illetve végén jelentkezik csak, vagy típusos vesekőlika kíséri.

Glomeruláris izolált haematuriát elsősorban proliferatív glomerulonephritisek (főleg IgA-nephropathia és posztinfekciós, membranoproliferatív, félholdas), valamint hereditár glomerulopathiák (Alport-szindróma, vékony bazális membrán nephropathia) okoznak. A szisztémás immunbetegségekben jelentkező haematuriát rendszerint egyéb tünetek is kísérik. Nem glomeruláris izolált haematuria esetén fiataloknál elsősorban vesekövesség, hypercalciuria gyanúja

merül fel, időseknél legfontosabb a tumorok (hólyag, vese) kizárása. Infekciók, vaszkuláris okok, traumák, vérzékenységi állapotok, vesecysta-ruptura, illetve vesepapilla-necrosis is okozhat haematuriát.

Másodlagos glomeruláris betegségek diagnózisa

Minden esetben ki kell zárni a glomeruláris betegség másodlagos voltát. Ennek érdekében a pontos és mindenre – így a gyógyszereszedési szokásokra, utazásokra stb. is – kiterjedő anamnéziszfelvétel és fizikális vizsgálat (szisztémás betegségek okozta eltérések, pl. tapintható purpurák) mellett a következő vizsgálatok elvégzése is szükséges: szerológiai vizsgálatok (HBsAg, a-HCV, HIV, VDRL, AST), immun-szerológiai vizsgálatok (komplement: CH50, C3, C4; ANA, a-DNS, ANCA, a-GBM, szérum/vizelet elfo, immunelfo), esetenként tenyésztések, valamint képalkotó vizsgálatok (UH, fiberoszkópiák, CT) és szövettani vizsgálatok (pl. máj, nyirokcsomó vagy csontvelő) segíthetnek a diagnózis felállításában.

A glomerulonephritisek kezelése

A glomerulonephritis diagnózisának felállítása és ezt követően a kezelés meghatározása minden esetben nefrológus szakorvos feladata, annak részleteit az 1. táblázat foglalja össze.

A kiegészítő kezelés az alábbi megfontolások szerint állítható be:

- a proteinuria (hiperfiltráció) csökkentése diétával és még normotoniások esetében is ACEI/ARB adásával,

1. táblázat. Immunszuppresszív kezelés glomerulonephritisekben

Szövettan	Javallat	Báziskezelés	Időtartam	Alternatív kezelés
Minimal change	nephrosis, gyerek	60 mg/m ² P 4 hét	3–4 hó	–
	nephrosis, felnőtt	1 mg/kg P 2–3 hó	5–6 hó	–
	gyakori relapszus, gyerek	alternáló P	2 év	levamiszol
	szteroiddependens szteroidrezisztens	CP 1,5–2 mg/kg (re)biopszia	3 hó	CyA 4 mg/kg ? CP/CsA
Fokális glomerulosclerosis	nephrosis	1 mg/kg P 3–4 hó	6–8 hó	–
	szteroiddependens	CsA 4 mg/kg	18 hó	CP 1.5 mg/kg
	szteroidrezisztens	CsA 4 mg/kg	18 hó	CP 1.5 mg/kg
	rekurráló, poszt-TX	CsA 6–20 mg/kg	2–3 hó	? + PF
IgA nephropathia	nephrosis, normális GFR	P 0,5–1 mg/kg	18 hó	AZA 2 mg/kg
	RPGN	MP + CP 2 mg/kg	3 hó	? + PF, IVIG
Membranózus GP	PU>4 g/nap, romló GFR	P 0,5 + CP 1,5 mg/kg együtt/ váltva	6–9 hó	CP mono P + CsA
	PU>8 g/nap			
Membranoproliferatív GN	PU>4 g/nap, romló GFR	P 1 mg/kg, ?+CP	1–2 év	? P + AZA
	RPGN	MP + CP 2 mg/kg		? + PF

Forrás: Dr. Mátyus János: Glomerulonephritisek vizsgálata és kezelése. Módszertani ajánlás. Hypertonia és nephrologia 2000; 4(4): 171-186.

P: prednizolon; MP: metil-prednizolon; CP: ciklofoszfamid; CsA: ciklosporin A; AZA: azathioprin; PF: plazmaferézis; IVIG: intravénás immunglobulin

- megfelelő vérnyomáskontroll (proteinuria esetén célérték <120/80 Hgmm), javasolt csoportok ACEI/ARB, Ca-antagonisták, diuretikumok,
- oedema megszüntetése: sómegszorítás + thiazid és/vagy aldosteronantagonista, furosemid, manitol, humán albumin, ultrafiltrálás,
- antikoagulálás (heparin, Syncumar), ha szérumalbumin <25 g/l, nagy adagú szteroidkezelés, korábbi thrombosis,
- lipidcsökkentés (statinok),
- szövődmények megelőzése, kezelése.

Tubulointersticiális nephritis

A tubulointersticiális nephritis (TIN) a funkcionális egységet alkotó peritubuláris intersticium, peritubuláris kapillárisok és a tubulusok sejtes infiltrációjával, tubuláris funkciózavarokkal, gyakran veseelégtelenséggel járó, a kórok sokszínűségével jellemezhető betegség. A tubulointersticiális nephritis lehet elsődleges, ezekben az esetekben a tubulointersticiális elváltozások mellett a glomerulusokat érnék találjuk. A másodlagos tubulointersticiális nephritis már korábban kialakult vesebetegséghez – glomerulonephritis, vasculitis stb. – társul. A tubulointersticiális nephritis általában akut megbetegedés képében jelentkezik, de ismert a betegség krónikus formája is. Az esetek egy részében az akut betegség válik idültté, de krónikus betegség képében is jelentkezhet primeren. A tubulointersticiális nephritishoz vezető kórok a 2. táblázatban láthatók. A kiváltó tényezők között legnagyobb gyakorisággal (60–80%) a különböző drogok szerepelnek; az infekcióhoz társuló akut tubulointersticiális nephritis aránya 10–15%, míg az esetek 3–4%-ában idiopathiás a betegség. Az akut tubulointersticiális nephritis etiológiájában azért is fontos tudni a drogok nagy arányáról, mert a beteg-

séget okozó gyógyszerek között kiterjedten használt gyógyszercsoportok szerepelnek.

Az akut tubulointersticiális nephritis az alapbetegség hatásos kezelésére vagy a kiváltó gyógyszer elhagyása után általában gyorsan és az esetek egy részében teljesen meggyógyul. Számos alkalommal viszont, ha a gyógyulás nem következik be vagy nem kellő ütemű, a kortikoszteroid-terápia is indokoltá válhat. A kezelést kezdetben rövid ideig adott nagy adagokkal (1000 mg 3-4 alkalommal), vagy mindjárt kisebb dózisokkal (80–120 mg naponta). A kezelés általában 3–6 hónapig tart. Rövidebb idő esetén gyakoriak a relapsusok. Ezekben az esetekben a megismételt kortikoszteroid-terápia változatlanul hatásos. Ha a kortikoszteroid-kezelés bevezetését követően 2–4 héten belül nem mutatkozik hatás, nem indokolt a terápia folytatása. Nem-szteroid gyulladáscsökkentők okozta betegség esetén kevésbé hatásos a szteroidkezelés. A kortikoszteroid-terápiát kombinálhatjuk ciklofoszfamid adásával. Bakteriális infekciók okozta tubulointersticiális nephritis esetén a hatékony antibiotikumterápia vezet a betegség gyógyulásához. Az esetek egy részében minden igyekezetünk ellenére sem tudjuk megelőzni a krónikus veseelégtelenség kialakulását. Több tényező befolyásolhatja azt, hogy az akut tubulointersticiális nephritis gyógyul-e, vagy súlyos tünetek visszamaradásával idültté válik; a betegség során számos prognosztikai jelentőségű tünet és elváltozás észlelhető.

A fertőzés okozta és az idiopathiás akut tubulointersticiális nephritis eseteiben a kialakult veseelégtelenség majdnem mindig reverzibilis, illetve az idiopathiás formában jól reagál a szteroidkezelésre. Ha gyógyszerek okozzák a betegséget, úgy a veseelégtelenség az esetek 30–35%-ában krónikussá válik. Nagyobb ez az arány (50–55%), ha a kiváltó gyógyszer nem szteroid gyulladáscsökkentő készítmény. Súlyosabb a betegség lefolyása és nagyobb a krónikus veseelégtelenség kialakulásának valószínűsége, ha a beteg a diagnózis felállítása előtt több mint egy hónapig szedte a gyógyszert és a szubakut kép – szemben az akuttal – rosszabb prognózist ígér. Rossz a betegségnél prognózisa, ha a szövettani képen a granulomaképződés dominál, tubulusatrophia, kifejezett sejtes infiltráció és hegesedés észlelhető.

2. táblázat. A tubulointersticiális nephritis etiológiája

Infekciók

- akut pyelonephritis
- szepszis és egyéb szisztémás infekciók

Gyógyszerek

- antibiotikumok és kemoterapeutikumok
- analgetikumok és nem-szteroid gyulladáscsökkentők
- diuretikumok
- antikonvulzív szerek
- egyéb gyógyszerek

Szisztémás betegségek, malignus kórképek

- SLE
- Sjögren-szindróma
- sarcoidosis
- myeloma multiplex
- malignus lymphomák

Idiopathiás akut tubulointersticiális nephritis

Irodalom

1. **Kiss I (szerk):** Glomerulonephritisek vizsgálata és kezelése A Magyar Nephrologiai Társaság Szakmai Irányelve. Hypertonia és Nephrologia, 2008
2. **Rose BD:** Clinical characteristics of glomerular disease. In: Scientific American Medicine, Rubinstein, E, Federmann DD, Scientific American, New York, 1989, section X (IV): 1.
3. **Kakukk Gy (szerk):** Klinikai nephrológia. Medicina Könyvkiadó, Budapest, 2004.
4. **Ferenczi S:** Elsődleges tubulointersticiális nephritis. LAM 2004; 14(2): 114-121.

AZ IDÜLT VESEBETEGEK GONDOZÁSA

Dr. Tislér András

Semmelweis Egyetem I. Belgyógyászati Klinika, Budapest

A krónikus vesebetegség (KVB) korai diagnózisának és gondozásának jelentősége az elmúlt évtizedben került kezdetben a nefrológiai majd az általános orvosi figyelem középpontjába. Ezt nemcsak annak a ténynek a felismerése magyarázza, hogy a KVB a felnőtt lakosság mintegy 10%-át érinti, hanem az is, hogy a KVB nagyon gyakori kardiovaszkuláris szövődményei ezeket a betegeket a leginkább veszélyeztetett csoportok közé emelik. Emellett a vesebetegség progressziójának megelőzésével – vagy legalábbis annak késleltetésével – az egészségügyi költségvetést jelentősen terhelő dialíziskezelés is elkerülhető, illetve késleltethető.

A krónikus vesebetegség meghatározása, stádiumai

Krónikus vesebetegségről akkor beszélünk, ha

- a glomeruláris filtrációs ráta (GFR) 60 ml/min/1,73 m² alatt van, vagy
- ennél magasabb GFR esetén a vesék funkcionális-strukturális károsodása mutatható ki, és
- a fenti eltérések 3 hónapos különbséggel is kimutathatók.

Vesekárosodásra utalhat például proteinuria-albuminuria jelenléte, kóros vizeletüledék-lelet, vesebiopszia eredménye, illetve olyan radiológiai lelet, amely kisebb vesét vagy policisztás veséket írt le. E definíció és a GFR értéke alapján a KVB 5 stádiumát különböztetjük meg (1. táblázat), amelyek gyakorisága a felnőtt lakosság körében végzett reprezentatív felmérések alapján 10–15%. A stádiumbeosztás lehetővé teszi a renális és kardiovaszkuláris kockázat egységes megítélését, és egyben meghatározza az egyes stádiumokban szükséges gondozási teendőket is.

A KVB stádiumbeosztásának egyik sarokköve a GFR megítélése. Erre a szérumkreatininszint önmagában – figyelembe véve, hogy annak értéke a GFR

mellett az izomtömegtől és a renális tubuláris szekréciótól is függ – nem alkalmazható. A rendelkezésre álló módszerek közül a GFR becslésére a kreatininszintet, a kort, a nemet is figyelembe vevő képletek alkalmazása javasolt. A Cockcroft–Gault-képlet (GFR = [140 – kor] × testsúly/kreatinin, férfiak esetén az érték szorozva 1,25-tel) mellett az ún. MDRD egyenlet (Modification of Diet in Renal Disease nevű vizsgálatból) használata a leginkább elterjedt. A KVB időben történő felismerését hivatott szolgálni az a törekvés, hogy a hazai laboratóriumok automatikusan közöljék a szérumkreatininérték mellett az MDRD képlettel származtatott becsült GFR-értéket is.

A KVB felismerése és gondozása nemcsak a vesebetegség progressziójának lassítását, hanem a veseelégtelenséghez társuló szövődmények kialakulásának elkerülését is lehetővé teszi. Ez utóbbiak között a vesebeteget érintő szív-érrendszeri megbetegedéseknek van kitüntetett szerepe. A szív-érrendszeri megbetegedések kockázatának exponenciális növekedése már a vesebetegség korai, 2.-3. stádiumában megfigyelhető, és dializált betegek között a kardiovaszkuláris eredetű halálozás gyakorisága, a kortól függően 10–100-szor nagyobb, mint a hasonló korú átlagnépességben. A KVB-ben szenvedő betegeket érintő kardiovaszkuláris kockázat jelentőségét talán az a tény jelzi legjobban, miszerint a betegek jelentős része azelőtt meghal szív-érrendszeri eredetű megbetegedésben, mielőtt alapbetegsége a végstádiumú veseelégtelenségbe progrediálna. A gyakori szív- és érrendszeri szövődmények háttérben álló okok összetettek, de alapvetően két tényezőre vezethetők vissza:

- krónikus vesebetegek között gyakrabban fordulnak elő, illetve kifejezettebbek az olyan hagyományos rizikótényezők, mint az idősor, a dohányzás, a magas vérnyomás, a dyslipidaemia, a diabetes, a balkamra-hipertrofia,

1. táblázat. Az idült vesekárosodás stádiumainak meghatározása

Stádium	Definíció
1. Vesekárosodás normális glomeruláris filtrációval	Proteinuria + GFR ≥90 ml/min/1,73 m ²
2. Vesekárosodás csökkent glomeruláris filtrációval	Proteinuria + GFR 60–89 ml/min/1,73 m ²
3. Középsúlyos	30–59 ml/min/1,73 m ²
4. Súlyos	15–29 ml/min/1,73 m ²
5. Veseelégtelenség	<15 ml/min/1,73 m ²

- emellett a vesebetegség súlyosságával párhuzamosan a veseelégtelenségre specifikusan jellemző nem-hagyományos rizikófaktorok is egyre nagyobb szerepet kapnak. Ezek közé tartozik többek között a proteinuria, az anaemia, a kalcium- és foszforháztartás zavarával összefüggő csonttérterek és érfali kalcifikáció, a krónikus gyulladás, a fokozott oxidatív stressz és a hyperhomocysteinaemia.

A krónikus vesebetegségben szenvedők gondozásának céljai

A krónikus vesebetegség gondozásának céljai a következők:

- a vesebetegség progressziójának csökkentése,
- a veseelégtelenség szövődményeinek és ezek között a szív-érrendszeri események veszélyének csökkentése,
- előrehaladott stádiumban a veseptlő kezelésre való felkészülés,
- valamint a krónikus vesebetegségre ráépülő gyors vesefunkció-romlást okozó „acute-on-chronic” veseelégtelenség veszélyének csökkentése.

A vesebetegség progressziójának és a kardiovaszkuláris szövődmények rizikófaktorai nagyon hasonlóak, így a fent részletezett hagyományos és nem hagyományos kockázati tényezők befolyásolásával a két cél párhuzamosan elérhető. Az erre vonatkozó, legmagasabb szintű bizonyítékokra épülő szakmai ajánlások kialakítását nehezíti, hogy kevés speciálisan a krónikus vesebeteg-populációt érintő nagy intervenció vizsgálatot végeztek és gyakran csak egyéb nagy tanulmányok krónikus vesebetegre vonatkozó alcsoport-analíziseire, illetve megfigyeléses vizsgálatokból levont következtetésekre kell az ajánlásokat építeni.

A tradicionális rizikótényezők között a magas vérnyomás oka és egyben következménye is a KVB-nek. A betegek gondozása során a 130/80 Hgmm (1 gramm/nap feletti proteinuria esetén 125/75 Hgmm) alatti vérnyomás elérése a cél. Ebben az antihipertenzív gyógyszerek széles tárháza áll rendelkezésre, ugyanakkor diabetes vagy proteinuria esetén ACE-bénítók (intolerancia esetén angiotenzinreceptor-blokkolók) alkalmazása szükséges. Emellett a 3. stádiumú vesebetegségtől kezdve – figyelembe véve, hogy ilyenkor a thiazid típusú szerek hatékonysága már nem megfelelő – csúcs hatású diuretikumok antihipertenzív céllal történő alkalmazása is indokolt. A cukorbetegség kezelésében a célok a diabetesben általánosan elfogadott értékekkel azonosak ($HbA_{1c} < 6,5\%$, 2-es típusban $< 7\%$), ugyanakkor a terápiában a gyógyszerek és az inzulin megváltozott farmakokinetikája, és ezzel összefüggésben a mellékhatások (pl. hypoglykaemia) elkerülése igényel figyelmet. Metformin 3. stádiumú betegségtől kezdve ellenjavallt a laktacidózis nagyon ritka, de

potenciálisan halálos kimenetelű esetleges szövődménye miatt. A szulfanilureák közül elsősorban a gliquidon, a glipizid és a gliclazid alkalmazandók. A repaglinid dóziscsökkentés nélkül, míg a nateglinid csak dóziscsökkentéssel alkalmazható. A glitazonok alkalmazása során elsősorban a gyakori folyadékretencióra kell figyelmet fordítani, míg a gliptinek csak csökkentett adagban alkalmazhatók. A glucobay alkalmazásáról előrehaladott veseelégtelenségben kevés adat áll rendelkezésre. Figyelembe véve, hogy az inzulin metabolizmusában a vese alapvető szerepet játszik, az alkalmazott inzulindózisoknak a vesebetegség stádiumától függő 25–50%-os csökkentése indokolt. A dyslipidaemia kezelésével kapcsolatos vizsgálatok közelmúltban között Cochrane metaanalízise szerint a sztatinek hatékonyak a kardiovaszkuláris eredetű mortalitás csökkentésében a betegség 1–3. stádiumában. Ugyanakkor ennél előrehaladottabb vesebetegség esetén nincs támogató adat a sztatinkezelés előnyeiről, sőt dializált betegek között két nagyobb vizsgálat is negatív eredménnyel zárult, ami arra utalhat, hogy előrehaladott veseelégtelenségben a sztatinkezelés vagy túl késői, vagy ezek a szerek nem alkalmasak a jelentős részben a nem-hagyományos rizikófaktorok által okozott események megelőzésére. A KVB-ben javasolt életmódbeli és diétás tanácsok, mint a testsúlycsökkentés, a dohányzás elhagyása, a rendszeres fizikai aktivitás, az alkoholfogyasztás csökkentése, a konyhasóbevitel megszorítása elsősorban a kardiovaszkuláris kockázat csökkentését szolgálják. A vesebetegség progressziójában a dohányzásnak és a súlyos elhízásnak egyértelmű szerepe van. Progresszív vesebetegségben a fehérjebevitel megszorítása (0,7–0,8 g/kg/nap) a vesebetegség romlását mérsékelheti, de ennél szigorúbb diéta esetén figyelmet kell fordítani a malnutrició elkerülésére, például az esszenciális aminosavak ketoanalógokkal történő pótlásával.

A nem-hagyományos rizikófaktorok között a proteinuria mind a vesebetegség progressziójának, mind a szív-érrendszeri eseményeknek előjelzője, és a proteinuria csökkenése a fenti szövődmények veszélyének csökkenésével jár. A fehérjeürítés mértékének befolyásolására irányuló beavatkozások a gondozás részét képezik. A proteinuria szűrésére és követésére a 24 órás vizeletgyűjtés helyett a reggeli vizeletminta fehérje- és kreatininkoncentrációja hányadosának meghatározása is elegendő, hiszen a napi kreatininürítés lényegében állandó, így a hányados értékéből a napi ürítés mértéke is következtethető. 100 mg/mmol fehérje-kreatinin hányados a vizeletben, az izomtömegtől függően, mintegy 1 g/nap proteinuriának felel meg és proteinuriával járó vesebetegségben az ennél az értéknél kisebb ürítés elérése a cél. Az albuminürítés mértéke szintén kifejezhető a vizelet albumin/kreatinin hányados formájában. A microalbuminuria (30–300 mg/nap) mértékének mintegy 3–30 mg albumin/mmol kreatininkoncent-

ráció felel meg. A proteinuria, illetve albuminuria csökkentésében a szigorú vérnyomáskontroll mellett a renin-angiotenzin rendszer mind teljesebb bénításának van fontos szerepe. Ebben az ACE-bénítők és az angiotenzinreceptor-blokkolók mellett az aldosteronreceptor-antagonisták, illetve a legújabb adatok szerint a direkt renininhibitorok is rendelkezésünkre állnak. A KVB-t kísérő anaemia hátterében nemcsak eritropoetinhány állhat, hanem gyakran a vörösvértestek csökkent élettartama, funkcionális vagy abszolút vashiány, krónikus gyulladás, fertőzések, illetve hyperparathyreosis is kimutatható, ezek az eritropoetinkezelés hatékonyságát csökkentik. Az eritropoetinkezelés során nem cél az anaemia teljes korrekciója, csak a hemoglobintarték 110–120 g/l között tartása, ugyanis ennél nagyobb célértékek esetén gyorsulhat a vesebetegség progressziója, illetve nőhet a kardiovaszkuláris események valószínűsége. A KVB-t kísérő ásványianyagcsere-zavart a laboratóriumi eltérések mellett csontelváltozások és a csontrendszeren kívüli kalcifikációk jellemzik. A laboratóriumi eltérések közé a vesebetegség progressziójával kialakuló hyperphosphataemia, növekvő kalcium-foszfát szorzat, a 25-OH-D-vitamin csökkent 1-alfa hidroxilációja, valamint a hyperparathyreosis tartoznak. Ezekkel párhuzamosan a csontokban jelentkezhethet mind lassú (adinamiás csontbetegség), mind gyors (pl. osteitis fibrosa) átépüléssel járó eltérés, amelyek a magas kalcium-foszfát szorzattal együtt a lágyszövetek, ezen belül kitüntetett jelentőséggel az erek falának kalcifikációjához vezethetnek. Az intima mellett a mediát is érintő, sok szempontból a normális csontosodásra emlékeztető érfali kalcifikáció egyik következménye az erre a betegcsoportra nagyon jellemző csökkent érfali tágulékonyág, ami a gyorsult aorta pulzushullám-terjedési sebességen és fokozott hullám-visszaverődésen keresztül növeli a centrális pulzusnyomást, hozzájárulva ezáltal a kardiális és központi idegrendszeri események kialakulásához. A gondozás során a betegség 3.-4. stádiumában a foszforbevitel megszorítása (800–1000 mg/nap), kalciumtartalmú foszfátkötők és aktivált D-vitamin a terápia lehetőségei. Dializált betegek között a fentiek kiegészülhetnek nem kalciumtartalmú foszfátkötők (sevelamer, lanthan) alkalmazásával, a dialízis dózisának optimalizálásával, valamint a mellékpajzsmirigy kalciumszenzor receptorainak érzékenységét növelő kalcimimetikumok (cinacalcet) adásával. Sajnos egyelőre nem rendelkezünk olyan egyértelmű randomizált klinikai vizsgálatból származó adattal, miszerint a fenti terápiás módok a szív-érrendszeri események csökkenésével is járnának.

A KVB-ben szenvedő betegek veséinek funkcionális tartalékai kimerültek, érzékenyebbek a potenciálisan nefrotoxikus hatásokra, a vesekeringés autoregulációs képességei csökkentek, és ezek következtében a betegek hajlamosabbak a vesefunkció ráépülő gyors romlását okozó ún. „acute-on-chronic” veseelégtelenség kialakulására. Ezt nemcsak nefrotoxikus gyógyszerek (pl. kontrasztanyagok) okozhatják, hanem akár nem-szteroid gyulladáscsökkentők vagy ACE-gátlók is olyan esetekben, amikor a vesék perfúziós nyomása csökkent (pl. hypotonia, hypovolaemia pl. hányás, hasmenés, túlzott diuretízálás, sepsis esetén). Ezt az magyarázza, hogy ha csökken a perfúziós nyomás, akkor a vese a glomeruláris filtrációt az afferens arteriolák tágításával (vazodilatátor hatású prostanoidinok) és az efferens arteriolák angiotenzin-II-függő vazokonstriktójával tartja fenn. Nem-szteroid gyulladáscsökkentők, illetve ACE-gátlók ezt az adaptációs mechanizmust gátolják, elősegítve az „acute-on-chronic” veseelégtelenség kialakulását. A potenciálisan nefrotoxikus hatású anyagok kerülésével, illetve megfelelő dozírozásával valamint a vese megfelelő perfúziójának fenntartásával csökkenthető a ráépülő heveny vesefunkció-romlás a gondozás során.

Nefrológiai beutalás

A KVB korai felismerése és megfelelő gondozása a családorvosok, belgyógyászok és nefrológusok együttes munkájával érhető el. A KVB 1–3. stádiumaiban a gondozás az alapellátásban is kivitelezhető. Nefrológiai szakellátásra történő utalás ugyanakkor indokolt a következő esetekben:

- 30 ml/min/1,73 m² alatti glomeruláris filtráció;
- progresszíven romló vesefunkció esetén ennél korábbi stádiumban is;
- akut vagy „acute-on-chronic” veseelégtelenség;
- a KVB szövődésményei esetén;
- olyankor, amikor a korábban részletezett gondozási célok (vérnyomás, proteinuria, anaemia stb.) nem érhetőek el.

Irodalom

1. http://www.nephrologia.hu/info.aspx?sp=17&web_id=&tmi=1289
2. <http://www.ndt-educational.org/guidelines.asp>
3. http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/guidelines_commentaries.cfm#guidelines
4. Levin A, Hemmelgarn B, Cullerton B és mtsai.: Guidelines for the management of chronic kidney disease. Can Med Ass J 2008; 179: 1154-1162.

BIOLÓGIAI KEZELÉS A BELGYÓGYÁSZATBAN

Dr. Miheller Pál

Semmelweis Egyetem II. Belgyógyászati Klinika, Budapest

Szélesebb értelemben minden olyan kezelést biológiai kezelésnek nevezünk, mely az immunrendszer működésének befolyásolásával a fertőző vagy egyéb betegség leküzdésére készíti a szervezetet. Az immunrendszer működését befolyásoló készítményeket biológiai választ módosító (biological response modifier – BRM) szereknek is nevezzük. E kifejezés szinonimáiként alkalmazhatjuk az immunterápiás, bioterápiás, biológiai kezelésre alkalmas szerek kifejezéseket is. A fentiek mellett még tágabb értelmezésben idesorolhatók a sejt- vagy génterápiás eljárások is.

Szűkebb értelemben biológiai kezelésnek nevezük a monoklonális antitestekkel, növekedési faktorokkal és vakcinákkal történő kezelést. A definícióból adódóan a legkorábban biológiai kezelést a védőoltások bevezetésekor alkalmazták, mintegy 200 évvel ezelőtt. *Edward Jenner* fedezte fel, hogy a himlős tehének sebeitől nyert váladék megvéd a himlő ellen. Az első daganat-vakcinációt mintegy száz évvel ezelőtt *William Coley* New York-i sebész vezette be, amikor észlelte, hogy egyes daganatos betegségek klinikai javulást mutatnak, ha a beteg bizonyos bakteriális fertőzésen átesett. Élő baktériumokat és toxinokat injektálva a betegekbe a daganatos betegségek javulását érte el. A módszer *Coley-toxin* néven vált ismertté, és alkalmazták évtizedeken át.

A növekedési faktorok alkalmazása a humán gyógyászatban szintén régóta elismert kezelési lehetőség. Cadaver eredetű növekedési hormon kezelést az 1950-es évek végétől alkalmaznak emberekben, 1985-től pedig rekombináns technikával előállított növekedési hormonál kezelik a hormonhiányos betegeket.

A hajás sejtes leukaemia kezelésébe az 1980-as években bevezették be az interferont, ami a kezelési eredményeket jelentősen javította. Később az interferonkezelést sikerrel alkalmazták a krónikus myeloid leukaemia, az AIDS-hez köthető Kaposi-sarcoma és a szeméremtáji szemölcsök kezelésben is.

A biológiai kezelés fejlődésének gyakorlati vonzatai azonban kétségtelenül az utóbbi évtizedekhez fűződnek. A belgyógyászati szubdiszciplínák közül a gasztroenterológiában hoztak gyökeres változást a biológiai készítmények. Az új gyógyszerek célpontja elsőként a Crohn-betegség (Crohn's disease – CD) volt. A cA2 nevű tumornekrózis faktor-alfa (TNF) elleni antitestet 1993-tól vizsgálták. Azóta a gyógyszer infliximab (IFX) – Remicade® – néven vált ismertté. Manapság az infliximab mellett újabb és újabb TNF-antagonisták, illetve egyéb hatáspontú biológiai

szerek jelennek meg a CD és a colitis ulcerosa (ulcerative colitis – UC) kezelésére.

Biológiai szerek a gasztroenterológiában

Számos, a közelmúltban, nagyszámú betegen végzett tanulmány eredményei igazolják, hogy a biológiai kezelés bevezetése előtti időszakban alkalmazott, úgynevezett hagyományos kezelési módszerek hatékonysága nem közelíti meg a kívánatos szintet. Fokozottan igaz ez az állítás a fenntartó kezelésre.

*Cosnes és mtsai*¹ több mint 2000 Crohn-beteg 25 éves körlefolyasának adatait dolgozták fel. A vizsgált időintervallumban a biológiai kezelési lehetőségek még nem álltak rendelkezésre. Azt tapasztalták, hogy 20 éves betegségfolyás során kezdetben a könnyebben kezelhető gyulladós forma a kezelés ellenére 70%-ban sipolyokkal szövődött penetráló formájúvá, 18%-ban pedig műtetre vagy invazív endoszkópos beavatkozásra szoruló, szűkülettel szövődött formájúvá alakul. Ismert adat, hogy a kezelt CD-betegek csaknem háromnegyede legalább egy alkalommal életében műtéten esik át, és az operált betegek kb. felének újabb műtetre vagy műtétekre kell számítaniuk.² A hosszú távú betegségfolyás tekintetében a kezelés első évében elért remisszióknak igen nagy jelentősége van a CD további lefolyasá szempontjából. Az első évben remisszióba kerülő betegek esetében ritkábban kell számítaniuk a betegség fellángolására. A hagyományos kezeléssel remissziót elérő betegeknél várhatóak újabb fellángolások – az évek múlásával egyre gyakrabban. A CD természetes lefolyasá nem ismert, hiszen az orvosi etikai normák sohasem engedték meg, hogy az ilyen betegek állapotát kezelés nélkül kövessük. Emiatt az egyes gyógyszerek hatékonyságát csak egy másik szerhez mérhetjük, és nem tudhatjuk, hogy a természetes lefolyasát vajon tényleg befolyásolják-e.

Colitis ulcerosa klinikai lefolyasát is számos tényező befolyásolja. Ilyen a betegség kiterjedése – mely az évek során csak mintegy 30%-ban változik. A társuló primer szklerotizáló cholangitis (PSC) kialakulása a betegség lefolyasát enyhítheti, de a vastagbélrák kialakulási gyakoriságát növeli. Skandináv betegcsoport adatainak elemzésekor azt észlelték, hogy az utóbbi tíz évben diagnosztizált betegségek későbbi életkorban kezdődnek, gyakrabban fordul elő közöttük a csak a végbelet érintő proctitis, enyhébbek a tünetek is. Ennek ellenére nem csökkent a műtetre

szoruló betegek száma,³ ami ilyenkor a teljes vastagbél eltávolítását jelenti.

Folyamatos kezelési nehézséget jelentett IBD esetén az emésztőrendszeren kívüli tünetek és a colectomián átesett betegek pouchitisének kezelése is. A korábban alkalmazott gyógyszerek ezekben az esetekben alig voltak hatékonyak.

Az említett nehézségek és a kezelés hatékonyságával szemben támasztott egyre nagyobb elvárás teremtett igényt új, hatékonyabb kezelési modalitások kifejlesztésére. Az új gyógyszerek fejlesztéséhez kellő alapot szolgáltatott a molekuláris biológiai ismeretek és a biotechnológia rohamos fejlődése. A következőkben néhány, a gyógyszerek hatásmechanizmusának megértéséhez szükséges kórtani alapismeret kerül ismertetésre.

A gyulladós bélbetegségek kórtanával kapcsolatos biztos állítás, hogy részben genetikailag meghatározott egyéneknél, valamilyen környezeti tényező hatására kialakuló, a gyulladós folyamatokat elősegítő és gátló mediátorok egyensúlyának megbomlásával járó szervspecifikus immunbetegségről van szó. Bár számos genetikai hajlamosító tényező ismert, és sok környezeti tényezőről feltételezzük a részleges kóroki szerepet, jelenleg nem tudunk olyan mutációt vagy ágenszt megnevezni, mely egyértelműen és kizárólagosan a betegség kialakulásához vezet. Az említett mutációkat és polimorfizmusokat, illetve az epidemiológiai kutatások által feltárt környezeti tényezőket az irodalom részletezi. A jelenleg alkalmazott biológiai kezelési lehetőségek főleg a gyulladást elősegítő vagy gátló mediátorok egyensúlyába avatkoznak be, ezért a kórtan e részével foglalkozunk részletesebben.

A kórtani folyamat csaknem minden lépéséhez köthető egy-egy biológiai szer. Legtöbb tapasztalatunk a már évek óta klinikai alkalmazásban lévő infliximabbal van, mely a gyulladós folyamat egyik fő mediátorát, a TNF- α -t próbálja semlegesíteni. Az anti-TNF- α csoportba tartozik még a teljesen humán adalimumab, a pegilált formájú CDP870 és a csak rheumatóid arthritisben hatékony etanercept. Néhány más anti-TNF molekulának egyelőre nem találták meg a helyét a lehetséges terápiás arzenálban.

Az immunrendszer működésének fontos lépése a sejtek differenciálódása bizonyos ingerek hatására. Az IBD kórtánában is nagy jelentősége van a naiv T-sejtek Th1 vagy Th2 szubpopulációba sorolódásának. A CD-vel szorosan összefüggő Th1 populáció elszaporodását hivatottak gátolni az úgynevezett Th1-polarizáció-inhibitorok. Ebbe a csoportba tar-

toznak az IL-2, IFN- γ , IL-12 és IL-18 hatását gátló antitestek.

A megfelelő T-sejt szubpopuláció aktivitása speciális biológiai módszerekkel befolyásolható. Ilyen módszer pl. bizonyos, a T-sejt-funkcióhoz elengedhetetlen differenciálódási clusterek (CD4, CD3) gátlása, vagy bizonyos kostimulatorikus faktorok RNS-e átíródásának megakadályozása.

A már az adott szubpopulációba tartozó aktív T-sejtek gátlása újabb lehetséges terápiás pont az IBD kezelésében. Az antiinflammatorikus citokinek hatásának erősítésére elvileg alkalmas biológikumok az anti-IL-10- és anti-IL-11 antitestek. Bár teoretikusan ezek a szerek jó gyógyszerré válhatnak, a gyakorlati eredmények még váratnak magukra.

Az aktív T-sejteknek a betegség kialakulásához el kell jutniuk a bélfalba, amit eltérő hatékonysággal akadályoznak az adhéziós molekula elleni szerek. Ezek közül a natalizumab kevésbé, a vedolizumab jobban szelektív a gyomor-bél rendszeri homing tekintetében.

A felsorolt csoportok hatékonyságát újabb módszerekkel próbálják erősíteni. Ilyen géntechnológiai eljárás az, amikor a kívánt hatás helyén nem megfelelő koncentrációt elérő biológikumot vírus- vagy plazmid-vektor segítségével juttatják a megfelelő anatómiai helyre. A rekombináns fehérjeelőállítás további érdekes példái a növekedési faktorok alkalmazása IBD-ben.

Láthatjuk tehát, hogy a kórtani ismeretek növekedése és a gyógyszeripar fejlődése robbanásszerű változást hozott az IBD kezelésének elvi és gyakorlati lehetőségeiben egyaránt. Valószínűleg a közeljövőben nem számíthatunk olyan szerre, mellyel a betegség gyógyítható lesz, de az egyes szerek kombinálása, a biológikum célzott kiválasztása tovább javíthatja a terápiás eredményeket.

Irodalom

1. Cosnes J, Cattan S, Blain A, Beaugerie L, Carbonnel F, Parc R, et al.: Long-term evolution of disease behavior of Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2002; **8**: 244-250.
2. Bernell O, Lapidus A, Hellers G: Risk factors for surgery and postoperative recurrence in Crohn's disease. *Ann Surg* 2000; **231**: 38-45.
3. Jess T, Riis L, Vind I, Winther KV, Borg S, Binder V, et al.: Changes in clinical characteristics, course, and prognosis of inflammatory bowel disease during the last 5 decades: a population-based study from Copenhagen, Denmark. *Inflamm Bowel Dis* 2007; **13**: 481-489.

SZÍVBETEGSÉG ÉS TERHESSÉG

Dr. Rónaszéki Aladár

Fővárosi Önkormányzat Péterfy S. Utcai Kórház-Rendelőintézet és Baleseti Központ, Kardiológiai Osztály, Budapest

A szívbeteg várandós nő gondozása és kezelése az egyik legszebb, de egyben az egyik legnehezebb és legfelelősségteljesebb feladat is. Egyszerre kell figyelembe vennünk az anyai és magzati szempontokat. Etikai okokból érthető módon nem rendelkezünk olyan klinikai tanulmányokkal és evidenciákkal, melyre támaszkodhatnánk. Az összegyűlt klinikai és terápiás tapasztalatokra, élettani és kóreltani ismeretekre kell hagyatkoznunk, valamint a gyakorló orvosi józan ítélőképességre.

Egyre több kongenitális vagy szerzett szívbetegségben szenvedő nő éri meg a fogamzástól kezdve. Előzetesen ismert kardiális eltérés nélkül is 1–4%-ban szívbetegség komplikálja a terhességet. A kardiológus felelősségteljes feladatai közé tartozik, a szülésszel karöltve, felvilágosítást adni arról, hogy a szívbeteg nő vállalkozhat-e a terhességre, és ha igen, akkor ezzel mekkora kockázatot vállal saját vagy magzata szempontjából. Ugyancsak a kardiológus feladata a várandós állapot során ismertté váló vagy klinikai tüneteiben progrediáló szívbetegség megfelelő kezelése lehetőleg úgy, hogy az a magzat állapotát se károsítsa. A szülésszel egyetértve a kardiológus tanácsot adhat a szülés módjára és a peripartum időszak esetleges kezelésére vonatkozóan is.

A terhesség normális élettanának ismerete nagyban hozzásegít a szívbeteg terhesek várható klinikumának értékeléséhez és terápiás megközelítéséhez.

Fiziológiás változások várandós állapotban

Jelentős hemodinamikai változások következnek be a terhesség idején (már az ötödik héttől kezdődően, és

a maximumot a második trimeszter végén elérve), a vajúadás és szülés alatt, valamint a post partum periódusban (1. táblázat). A hemodinamikai állapot változása klinikai tüneteket okozhat szívbetegség esetén. A vérvo-lumen 40–50%-kal növekszik normális terhesség alatt, melyben szerepet játszik az ösztrogén mediálta renin–angiotenzin–aldoszteron tengely aktiválódása is. A vérvo-lumen növekedése nagyobb mértékű, mint a vörösvérsejt-összvo-lumené. Ez a hemoglobin-koncentráció csökkenéséhez vezet („terhességi anaemia”). A perctérfogat 30–50%-kal nő az alapérték fölé. Maximuma a második trimeszter végén észlelhető, és ettől kezdve a szülésig nem változik. A perctérfogat-növekedést a következő tényezők hozzák létre:

1. megnövekedett preload a nagyobb vérvo-lumen következtében;
2. csökkent afterload a kisebb szisztémás vaszkuláris rezisztencia miatt;
3. 10–15/perccel megnövekedett szívfrekvencia.

A pulzusvo-lumen növekszik az első és második trimeszterben, de csökken a harmadik trimeszterben, mivel a megnövekedett uterus nyomja a vena cavát. A terhesség direkt hatása a szív kontraktilitására nem egyértelműen tisztázott.

A vérnyomás tipikus esetben csökken, általában 10 Hgmm-rel az alapérték alá a második trimeszter végére. A csökkenést a szisztémás vaszkuláris rezisztencia esése okozza, melyet hormonális változások váltanak ki, illetve a kis rezisztenciájú uteroplacentalis érrendszer. A vajúadás és szülés idején a hemodinamikai ingadozások jelentősek lehetnek. Minden uteruskontrakció alatt 300–500 ml vér jut a szisztémás keringésbe, ami emeli a pulzus- és perctérfo-

1. táblázat. Normális hemodinamikai változások terhesség alatt

Hemodinamikai paraméterek	Változás a normális terhesség alatt	Változás a vajúadás és szülés alatt	Változás a post partum periódusban
Vértérfogat	↑ 40–50%	↑	↓
Szívfrekvencia	↑ 10–15/perc	↑	↓
Perctérfogat	30–50%-kal ↑ az induló értékhez képest	további 50%-kal ↑	kezdetben ↑ (a preload↑) később ↓ (a diurézissel)
Vérnyomás	↓ 10 Hgmm	↑	visszatér az eredeti értékre
Pulzustérfogat	↑ az első és második trimeszterben; enyhén ↓ a harmadik trimeszterben	↑ (300–500 ml/kontrakció)	↓
Szisztémás vaszkuláris rezisztencia	↓	↑	visszatér az eredeti értékre

gatot. Vajúdás és szülés alatt az átlagvérnyomás nő, melyben a fájdalom, illetve a feszültség kapcsán kialakuló szimpatikus tónusfokozódás is szerepet játszik. A szülés során keletkező vérvesztés (mely átlagosan 300–400 ml vaginális szülésnél és 500–800 ml császármetszésnél) ugyancsak változtatja a hemodinamikai helyzetet. Hemodinamikai hatása a post partum időszakban a vena cava uterus általi kompressziójának megszűnése is, ami megnövekedett vénás visszafolyást, fokozódó perctérfogatot és bőséges diurézist jelent. A terhesség előtti hemodinamikai helyzet általában 3–4 héttel a szülés után áll vissza. A hemo-

dinamikai változások jórészt magyarázzák a terhesség alatt előforduló tüneteket.

Normális terhesség is gyakran jár fáradtsággal, nehézlégzéssel, csökkent fizikai teljesítőképességgel, perifériás oedemával és juguláris vénatágulattal. A legtöbb várandós nőnél hallható fiziológiás szisztolés zöreje a megnövekedett véráramlás miatt és harmadik szívhang a volumenterhelés következtében. Az EKG elektromos tengelye balra mozdul, főleg a harmadik trimeszterben, mikor az uterus a rekeszizmot felfelé nyomja. A rutin mellkasröntgen kerülendő, különösen az első trimeszterben. Az echokardiográfia felbecsülhetetlen értékű szívbeteg terhes esetén, vagy fogamzás előtt, a diagnózis és a követés szempontjából. Terhesség idején normálisan is kissé megnövekedett balkamra-tömeget és -dimenziókat láthatunk.

2. táblázat. Anyai szívbetegségek és a kardiális szövődmény kockázata terhességben

Kis rizikó

- Pitvari septumdefektus (kis bal-jobb shunt-volumennel)
- Kamrai septumdefektus (kis bal-jobb shunt-volumennel)
- Nyitott ductus arteriosus (kis bal-jobb shunt-volumennel)
- Aszimptomatikus aortastenosis alacsony átlaggradienssel (<50 Hgmm) és normális balkamra-funkcióval (ejkciós frakció >50%)
- Aortaregurgitáció normális balkamra-funkcióval és NYHA I. vagy II. stádiummal
- Mitrális prolapsus (enyhe/mérsékelt mitrális regurgitáció és normális balkamra-funkció)
- Mitrális regurgitáció normális balkamra-funkcióval és NYHA I. vagy II. stádium
- Enyhe mitrális stenosis (mitrális billentyű area >1,5 cm², átlaggradiens <5 Hgmm) súlyos pulmonális hypertonia nélkül
- Enyhe/mérsékelt pulmonális stenosis
- Helyreállított acianotikus kongenitális szívbetegségmaradvány kardiális diszfunkció nélkül

Közepes rizikó

- Nagy bal-jobb shunt-volumen
- Coarctatio aortae
- Marfan-szindróma normális aortagyökkel
- Enyhe/mérsékelt aortastenosis
- Súlyos pulmonális stenosis
- Előzményben peripartum cardiomyopathia reziduális kamrai diszfunkció nélkül

Nagy rizikó

- Eisenmenger-szindróma
- Súlyos pulmonális hypertonia
- Komplex cianotikus szívbetegség (Fallot-tetralógia, Ebstein-anómália, truncus arteriosus, nagyér-transzpozíció, tricuspidalis atresia)
- Mérsékelt/súlyos mitrális stenosis
- Marfan-szindróma aorta, illetve aortabillentyű involválásával
- Súlyos aortastenosis tünettel vagy tünetek nélkül
- Aorta és/vagy mitrális billentyűbetegség mérsékelt/súlyos balkamra-diszfunkcióval (ejekciós frakció <40%)
- NYHA III–IV. stádium bármely valvuláris, cardiomyopathiás vagy egyéb etiológiával
- Előzményben peripartum cardiomyopathia perzisztáló BK-diszfunkcióval
- Balkamra-diszfunkció (ejekciós frakció <40%)

Kockázatbecslés előzetes szívbetegség esetén

A szívbeteg nő terhessége előtt kapjon felvilágosítást a fogamzásgátlásra, illetve az esetleges terhesség anyai és magzati kockázatára vonatkozóan, valamint betegsége potenciális hosszú távú morbiditása és mortalitása tekintetében. A New York Heart Association (NYHA) funkcionális osztályozása gyakran használt a kimenetel prediktoraként. A NYHA III–IV. stádiumban a mortalitás elérheti a 7%-ot, a morbiditás pedig 30% fölötti. Az ilyen állapotban lévő nőt a terhességről határozottan le kell beszélni. A következő négy rizikófaktor mutatja a várandós nő kardiális komplikációinak valószínűségét:

1. előzetes kardiális esemény;
2. cyanosis vagy súlyos funkcionális osztály;
3. balszívfél-obstrukció;
4. szisztolés balkamra-diszfunkció.

Egy 252 szívbeteg várandós nőt vizsgáló tanulmány az alábbi öt faktort találta prediktívnek az anyai kardiális komplikációk szempontjából.

1. Előzetes kardiális események (szívelégtelenség, TIA [tranzienis ischaemiás attack]), stroke a terhesség előtt).
2. Előzetes arrhythmia (szimptomatikus tartós tachyarrhythmia vagy bradyarrhythmia, mely kezelést igényel).
3. NYHA funkcionális osztály >II vagy cyanosis.
4. Valvuláris és/vagy kiáramlási pálya obstrukció (aortabillentyű area <1,0 cm², mitrális billentyű area <1,5 cm² vagy balkamra-kiáramlási pálya csúcsgradiens >30 Hgmm).
5. Szívizom diszfunkció: LVEF (left ventricular ejection fraction) <40% vagy restriktív cardiomyopathia vagy hipertrófiás cardiomyopathia.

Kongenitális és szerzett, illetve a terhesség alatt bekövetkező szívbetegségek

A kongenitális és szerzett illetve a terhesség alatt bekövetkező szívbetegségek kis, közepes vagy nagy rizikójú csoportba sorolhatók (2. táblázat).

A 2. táblázatban jelzett nagy rizikójú állapotok fokozott anyai és magzati mortalitással járnak, ezért ilyenkor a terhesség nem ajánlott, illetve létrejöttkor annak megszakítása tanácsolható. Kivételt képez a mitrális stenosis, amely ballonplasztikával kezelhető.

A fiatal nők komplikáció nélküli, kis shunt-volumennel járó secundum típusú pitvari septumdefektussal vagy izolált kamrai septumdefektussal rendszerint jól tolerálják a terhességet. A nyitott ductus arteriosus nem növeli az anyai kardiális komplikáció kockázatát, ha a shunt-volumen kicsi és az arteria pulmonalis nyomása normális.

Billentyűbetegségek

Regurgitációs billentyűbetegségek

A regurgitációs billentyűbetegségben szenvedő nők a terhességet általában jól viselik. A vérvolumen növekedés a regurgitáció mértékét fokozná, azonban a szisztémás vaszkuláris rezisztencia csökkenése és az emelkedett szívfrekvencia a regurgitáció csökkenésének irányában hat. Komolyabb regurgitáció esetén a kongesztív tünetek a 3. trimeszterben jelentkeznek.

Mitrális regurgitáció

Krónikus mitrális regurgitáció leggyakrabban reumás szívbetegség vagy myxomatosus degeneráció következménye, és általában jól tolerált a terhesség alatt. Az újonnan keletkező pitvarfibrilláció vagy súlyos hypertonia hirtelen rontani tudja a hemodinamikai állapotot. Akut mitrális regurgitáció (pl. inéhruptura) hirtelen tüdőödémához vezethet. Súlyos mitrális regurgitációban szenvedő nő terhessége előtt javasolt a műtéti megoldás. Mitrális prolapsus kis mitrális regurgitációval nem okoz nehézséget terhesség alatt.

Aortaregurgitáció

Fiatal nők aortaregurgitációját reumás eredet, kongenitális bicuspidalis vagy deformált aortabillentyű, infektív endocarditis vagy kötőszöveti betegség okozhatja. Az aortaregurgitáció általában jól tolerált terhesség alatt. Súlyos aortaregurgitációban szenvedő nőt a fogamzás előtt célszerű megoperálni. A bicuspidalis aortabillentyű regurgitációval vagy anélkül is az aortadisszekció fokozott veszélyét rejti, amelyre figyelni kell.

A mitrális vagy aortaregurgitáció által okozott szívelégtelenség kezelése digoxinnal, diuretikumokkal és vazodilatátorokkal (hydralazin, nitrát, dihidropiridin típusú kalciumcsatorna-blokkoló) történik. Az ACE-gátlók, ARB-k ellenjavallottak. Béta-blokkolók általában biztonsággal adhatók terhességben, bár magzati bradycardiáról és fejlődésbeli elmaradásról is van adat.

Stenotikus billentyűbetegségek

Stenotikus billentyűbetegségeknel a terhesség során megemelkedő perctérfogat és szívfrekvencia meredeken képes megnövelni a transzvalvuláris gradienst. Súlyos mitrális és aortastenosisban ez már a 2. trimeszterben gondot okozhat.

Mitrális stenosis

A mitrális stenosis gyakran okoz hemodinamikai állapotromlást, főleg a harmadik trimeszterben, a vajúadás és szülés alatt. A fiziológiásan megnövekvő vérvolumen- és szívfrekvencia-fokozódás a bal pitvari nyomás emelkedéséhez vezet, pulmonális pangást vagy tüdőödémát okozva. A pitvarfibrilláció kialakulása mitrális stenosis esetén terhességben gyors dekompenzációt okozhat. Kamrafrekvencia csökkentésre digoxin és béta-blokkoló adható, a diuretikum pedig mérsékli a vérvolumen és a bal pitvari nyomást. Az elektromos kardioverzió azonnal és biztonságosan elvégezhető. A pitvarfibrilláció kialakulása a stroke kockázatát növeli és antikoaguláns terápia megkezdése indokolt. Enyhe mitrális stenosis óvatos gyógyszeres terápiával jól kezelhető a terhesség alatt. Súlyosabb mitrális stenosis esetén fogamzás előtt műtét javasolt, vagy elkésett esetben akár a terhesség alatt indokolt lehet a perkután ballonos valvuloplasztika. Legtöbb beteg mitrális stenosisban választhatja a vaginális szülést. Ugyanakkor a kongesztív szívelégtelenség tüneteivel járó súlyosabb mitrális stenosis esetén hemodinamikai monitorozás indokolt Swan-Ganz-katéter segítségével a vajúadás és szülés alatt, valamint néhány órán keresztül a post partum periódusban is. A vajúadás és szülés idején az epidurális anesztézia jobban tolerált hemodinamikai szempontból, mint az általános.

Aortastenosis

Leggyakoribb oka fiatal nőkben a kongenitális bicuspidalis aortabillentyű. Enyhe vagy mérsékelt aortastenosis megtartott balkamra-funkcióval általában jól tolerált terhesség alatt. Súlyos aortastenosis (area < 0,7 cm², átlaggradiens >50 Hgmm), ezzel szemben jelentősen növeli az anyai és magzati kockázatot. A jellegzetes tünetek, fulladás, angina pectoris vagy syncope, rendszerint a második trimeszter végén vagy a harmadik trimeszter elején jelentkeznek. Súlyos aortastenosisban még a fogamzás előtt a billentyűhiba korrekciója szükséges. Terhesség alatt diagnosztizált súlyos aortastenosisban perkután ballonos valvuloplasztika végzendő még a vajúadás és szülés előtt. Spinális és epidurális anesztézia indokolt a vajúadás és szülés alatt annak jótékony vazodilatátor hatása miatt. A mitrális stenosishoz hasonlóan itt is hemodinamikai monitorozás végzendő a pulmonális artériába vezetett katéterrel.

A mechanikus műbillentyűket hemodinamikai szempontból a terhes nők jól tolerálják. Mivel azonban a terhesség egy hiperkoaguláns állapot, így a műbillentyű-trombózis veszélye ilyenkor még jelentősebb és a megfelelő antikoaguláns terápia igen fontos.

Marfan-szindróma

A Marfan-szindrómás betegek 80%-ában mutatható ki kardiális érintettség. Közülük a mitrális billentyű prolapsusa jelentős inzulficienciával mitrális billentyűplasztika indikációját jelenti a terhesség előtt. A leggyakoribb halálok a disszekció, amely főként a 3. trimeszterben és a post partum időszakban fordul elő. A fogamzás előtt echokardiográfiás vizsgálat szükséges a szívről és a teljes aortáról. 4 cm feletti aortagyök-átmérő már 10%-os disszekciókockázatot jelent. Ezeket a betegeket le kell beszélni a terhességről. Ha az aortagyök >4,7 cm, elektív műtét javasolt. Ez lehetővé teszi ugyan a szövődéymenyes terhességet, de 6–8 hetenként echokardiográfiás ellenőrzés szükséges a terhesség alatt és a post partum 6. hónapig. A terhes marfanos beteg folyamatos kardiológiai ellenőrzést igényel. A szülés módja 4-5 cm feletti aortagyök esetén császármetszés. A terhesség alatt bekövetkező aorta ascendens disszekció esetén akut műtét indikált. A műtét lényege a composit graftimplantáció. A magzat túlélése érdekében a szívmotor alkalmazása előtt javasolt a császármetszés.

Cardiomyopathiák

Peripartum cardiomyopathia

Peripartum cardiomyopathia (PPCM) a bal kamra szisztolés diszfunkciójának (echokardiográfiával igazolt) idiopathiás kialakulása a terhesség utolsó hónapja és a terhesség utáni öt hónap alatti periódusban anélkül, hogy előzetesen kardiális diszfunkció lett volna. Az incidencia az Egyesült Államokban 3-4 ezer élveszülésre 1 PPCM. A pontos etiológia ismeretlen, bár vírusmyocarditist és immuneredetet is lehetségesnek vélnék. PPCM esetén a 36. gesztációs hét előtt ritkán alakulnak ki tünetek, szemben az előzetesen meglévő szívbetegséggel, ahol a tünetek általában a második trimeszter végén keletkeznek. Legrosszabb indulatú formája rögtön néhány nappal a szülés után jelentkezik, fulmináns lefolyású, inotrop szerek adását, „ventricular assist device” alkalmazását, sőt esetenként transzplantációt igényel.

A PPCM tipikus tünetei a fáradtság, terhelésre fuladás, orthopnoe, nem specifikus mellkasi fájdalom, perifériás oedema, hasi diszkomfort és disztenió. A PPCM kezelése hasonló a más etiológiájú dilatatív cardiomyopathiák terápiájához. Digoxin, diuretikumok és hydralazin biztonsággal használhatók a terhesség és a szoptatási periódus alatt. Béta-blokkolók javíthatják a balkamra-funkciót és biztonságosnak

mondhatók terhességben, bár magzati bradycardiáról és fejlődési elmaradásról is van adat. Az ACE-gátlók, ARB-k ellenjavallottak. Tekintettel a terhességgel összefüggő hiperkoagulabilitásra, antikoaguláns terápia mérlegelendő a nagyon tágult és diszfunkciós bal kamra esetén. Ha a konvencionális terápia nem eredményes, a szívatültetés lehetősége is felmerülhet PPCM-ben éppúgy, mint más etiológiájú dilatatív cardiomyopathiákban. A PPCM prognózisa változó. 50–60%-ban visszatér a normális szív nagyság és funkció a szülést követő hat hónapon belül. A többi esetben perzisztál a kamrai diszfunkció, vagy tovább romlik a beteg állapota. A PPCM mortalitása 10–50%. PPCM után perzisztáló balkamra-diszfunkcióban történő ismételt terhesség igen nagy kockázatot jelent az anyai morbiditás és mortalitás szempontjából. Ilyen esetekben a nőt le kell beszélni a következő terhességről.

Dilatatív cardiomyopathia (DCM)

Az előzetesen nem ismert DCM tünetei általában a terhesség vége felé jelentkeznek. Amennyiben a DCM nem ismert, de gyanú van rá (családban DCM vagy PPCM előfordult), az echo a terhesség vállalása előtt feltétlen indokolt. Tágult bal kamra és csökkent ejekciós frakció (<50%) esetén a terhesség vállalása semmiképp nem ajánlható. DCM-ben a csökkent kontraktilis funkció további romlása várható, és ez a hypervolaemiás állapottal együtt komoly klinikai progressziót, sőt életveszélyt jelenthet. Amennyiben a terhesség bekövetkezett, gyakran a terhesség megszakítását javasolják. Ha ezt nem fogadja el a beteg, igen szoros kontroll, hospitalizálás szükséges.

Hypertrophiás cardiomyopathia (HCM)

HCM-ben súlyos diasztolés diszfunkció esetén fokozott kongesztív veszély várható főleg a peripartum időszakban, és ez hospitalizációt igényel. Béta-blokkoló, kis dóziszú diuretikum adása szóba jön. Pitvarfibrilláció esetén LMWH adandó. Friss pitvarfibrillációban DC kardioverzió végzendő. Szimptomatikus kamrai arrhythmia esetén a béta-blokkoló mellett ritkán szükség lehet amiodaronra (a magzati hypothyreosis okozó hatása ellenére). HCM-ben gondos kezeléssel a terhesség vállalható, és normális szülés ajánlható a béta-blokkoló folytatása mellett. A szisztémás vazodilatáció feltétlenül kerülendő.

Terhesség és antitrombotikus kezelés

A trombózzal fenyegető állapotok kezelése terhességben is elengedhetetlen mind az anya, mind a magzat érdekében. A terápiaiban használt gyógyszerek ugyanakkor típusuktól és az alkalmazás időzítésétől függően változó mértékű kockázatot jelentenek a magzat szempontjából. Az orvos számára komoly

felelősség az ilyen helyzetek megfelelő értékelése, és a lehető leghatékonyabb kezelése. Az eddigiekben összegyűlt és publikált klinikai és terápiás tapasztalatok jelentős segítséget nyújtanak. Az antikoagulálás terhesség idejéhez igazodó, változó stratégiájáról többféle ajánlás is született.

Az antikoagulációt igénylő állapotok kezelése terhességben speciális szempontok figyelembevételével történik. Ezen belül kiemelten kell tárgyalni a komoly tromboziszveszélyt jelentő műbillentyűvel rendelkező várandós nők terápiáját.

Számos állapot igényli terhesség idején az antikoaguláns terápia megkezdését és/vagy fenntartását (3. táblázat).

A terhesek antikoaguláns terápiájában használt három gyógyszer-csoport: a nem frakcionált heparin, a kis molekulású heparin (LMWH) és a kumarin-derivátumok (warfarin, acenokumarol).

A nem frakcionált heparin nem lép át a placentán, és ezért a magzat szempontjából biztonságosnak tekinthető, nem teratogén. Használata ugyanakkor anyai osteoporosist, vérezést, thrombocytopeniát és/vagy trombózt (HITT-szindróma – Heparin-Induced Thrombocytopenia and Thrombosis) okozhat. A nem frakcionált heparin-val történő antikoagulálás a mechanikus műbillentyűk tromboembóliás eseményeinek magasabb incidenciájával jár. Nem frakcionált heparin terhesség alatt intravénásan vagy szubkután alkalmazható. Szubkután adva a javasolt induló dózis 10000 egység naponta kétszer. A szubkután bejuttatott nem frakcionált heparin kellő hatékonysága műbillentyűs betegben kétséges. A megfelelő nem frakcionált heparin adagolás az aktivált parciális tromboplastinidő (aPTT) alapján történik (a kontrollszint 2-3-szorosa). Sokszor nagy adag szükséges a megfelelő aPTT eléréséhez a terhességben tapasztalt hiperkoaguláns állapot következtében. A peripartum időszakban, gyorsan felfüggeszthető hatása miatt, a sürgősségi események veszélyével is számolva, az UH választása célszerű. A parenterális UH-infúziót le kell állítani 4 órával a császármetszés előtt. Protamin-sulfáttal hatása felfüggeszthető.

Kis molekulású heparin (LMWH) kiszámíthatóbb antikoaguláns hatást eredményez, és kevésbé okoz HITT-szindrómát. Hatása az anyai csontsűrűségre nem tisztázott. LMWH szubkután adható rendszeres laboratóriumi kontroll nélkül. Adatok vannak LMWH mélyvénás trombózisban történő eredményes alkalmazásáról is terhesség alatt. A mechanikus műbillentyű esetén terhességben alkalmazott LMWH-kezelés biztonságosságáról és hatékonyságáról még mindig csak korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre. Javasolt, hogy műbillentyű esetén az LMWH beadása után 4 órával mért anti-Xa-érték 1–1,2 E/ml legyen. Úgy tűnik az LMWH terápia dózisa alkalmazása mellett is nagyobb a műbillentyű-trombózis veszélye, mint kumarinkezelés során. További tapasztalatszerzés szükséges.

3. táblázat. Antikoagulációt igénylő állapotok terhességben

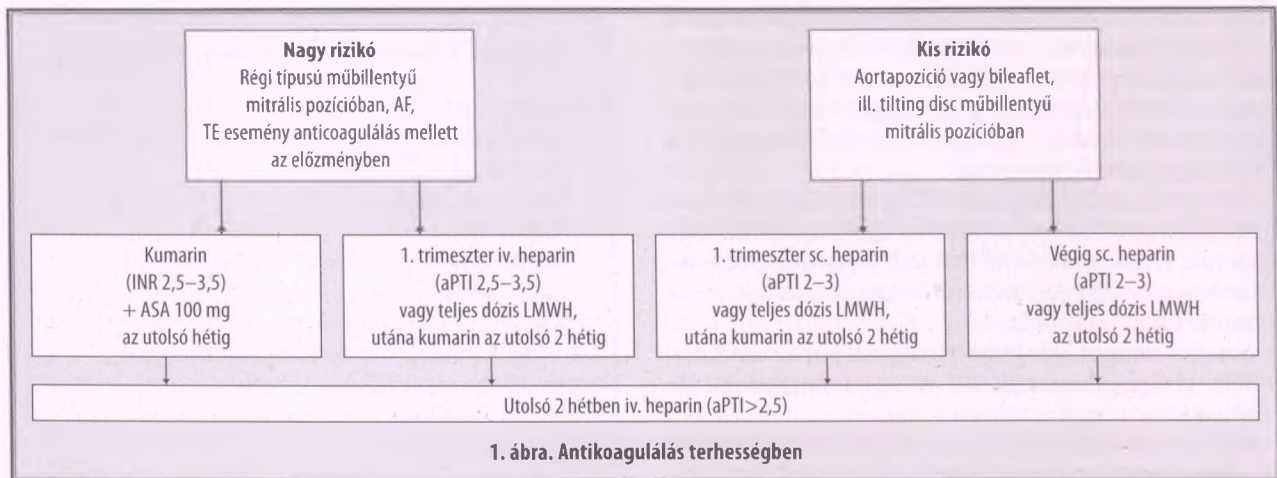
Mechanikus műbillentyű
Örökletes antikoaguláns-hiányos állapotok:
• Faktor V (Leiden)-hiány
• Protrombingén-mutáció
• Protein-C-hiány
• Protein-S-hiány
• Antitrombin III-hiány
Előzetes vénás tromboembóliás esemény
Akut mélyvénás trombózis vagy tromboembólia terhesség alatt
Antifoszfolipid-antitest szindróma
Krónikus pitvarfibrilláció
Eisenmenger-szindróma

A kumarin-derivátumok (warfarin, acenokumarol) szabadon átjutnak a placentán és károsíthatják a magzatot, ugyanakkor biztonságosak a szoptatási időszakban. A kumarin-embriopathia (magzati csont- és porcképződési eltérések) incidenciája 4–10%; és kialakulásának veszélye a 6–12. gesztációs hét alatt a legnagyobb. Második és harmadik trimeszterben alkalmazva esetenként magzati központi idegrendszeri eltéréseket, vézéseket észleltek. Friss adatok alapján a kumarinembriopathia kockázata kicsi azoknál, akik <5 mg napi warfarindózist kapnak, mely <2–2,5 mg acenokumarolnak felel meg.

A hatodik American College of Chest Physicians (ACCP) konszenzuskonferenciája három lehetséges stratégiát jelölt meg a várandós állapotban történő antikoaguláns terápiára (1. ábra).

1. Folyamatos kumarinterápia, melynek abbahagyása csak a szülést megelőzően történik. Az anyai szempontból ez a legbiztonságosabb, de az első trimeszterben a kumarin-embriopathia veszélyét hordozza.
2. A kumarin-embriopathia elkerülése érdekében a kumarin helyettesítése a 6. és 12. hét között nagy dózisu nem frakcionált heparinnal (aPTI 2-3) vagy LMWH-val (anti-Xa-érték 1–1,2 E/ml). Ilyenkor ebben az időszakban az anyai műbillentyű trombózis veszélye kissé fokozottabb.
3. Nagy dózisu nem frakcionált heparin (aPTI 2-3) vagy LMWH (anti-Xa-érték 1–1,2 E/ml) alkalmazása végig a terhesség folyamán.

Bármely stratégiát is választjuk, a szülést megelőzően legalább 10–14 nappal a kumarinszármazék elhagyandó és nem frakcionált heparinnal helyettesítendő (aPTI 2-3), hogy a kumarin a fetális keringésből a szülés idejére teljesen kiürüljön. A szülés alatt a heparinhatás protamin-sulfáttal felfüggesztendő. A post partum 2-3. napon a kumarinszármazék visszahagyható. Vérzés előfordulásakor, vagy kumarinszármazékkal terápiásan antikoagulált terhes nő váratlan sürgős szülése esetén a kumarinhatás friss fagyaszt-



tott plazmával, a heparinhatás protamin-szulfáttal felfüggeszthető. A K-vitamin adását lehetőség szerint inkább kerülni kell, mivel a szülést követően a kumarinszármazékkal történő antikoagulálás K-vitamin-hatásban rendkívül nehéz.

A műbillentyű-trombózis veszélyét több faktor befolyásolja:

1. A mechanikus műbillentyű típusa. A régi típusú első generációs „ball and cage” (pl. Starr-Edwards) vagy második generációs „single tilting disc” (pl. Bjork Shiley) műbillentyűknél a trombózisveszély nagyobb, mint az újabb „bi-leaflet” (pl. CarboMedics) billentyűknél.
2. A műbillentyű pozíciója. Mitrális pozícióban lévő műbillentyű hajlamosabb trombózisra, mint az aortapozícióban lévő.
3. A műbillentyűk száma. Több műbillentyű nagyobb trombózisveszélyt jelent.
4. A terápiás INR-érték eléréséhez szükséges kumarinszármazék mennyisége. Ha a terápiás (INR: 2-3) érték csak >5 mg warfarinnal, illetve >2–2,5 mg acenokumarollal érhető el, akkor a trombózisveszély nagyobb.
5. Előzetes embóliás események előfordulása megnövekedett trombózisveszélyre utal.

Mindhárom említett terápiás stratégia használható, de a legtöbben heparint alkalmaznak az első trimeszterben és a 35. hét után, kumarinszármazékot pedig a második trimeszterben és a harmadik trimeszter kezdeti szakaszán. A műbillentyű-trombózis erősen megnövekedett veszélye esetén dönthetünk az anyai szempontból biztonságosabb kumarinterápia mellett már az első trimeszterben is, amennyiben a terápiás érték (INR: 2-3) már <5 mg warfarinnal, illetve <2–2,5 mg acenokumarollal elérhető. Ilyenkor további védelmet jelent 100 mg aspirin együttes adása. Az aspirin egyébként terhességben biztonsággal adható.

Mindent egybevetve a terhes nő antikoagulálás kezelése nehéz lehet, mert valamennyi gyógyszeres stratégia eltérő kockázatot is hordoz magában. Tervezett terhesség esetén a kumarin, nem frakcionált

heparin és LMWH kockázatának és előnyének gondos mérlegelése segíti a beteget és az orvost a legmegfelelőbb antikoaguláns stratégia megválasztásában. Nem tervezett terhességnél sajnos előfordul néha, hogy a terhesség ténye csak az első trimeszter második felében derül ki, és emiatt a tartósan szedett kumarinszármazék potenciális embriopathiát okozó hatása nem teljesen megelőzhető.

Műbillentyűs terhes nő antibiotikus endocarditis-profilaxist igényel függetlenül a szülés módjától.

Infektív endocarditis

Szerencsére az infektív endocarditis terhességben ritka, de ha kialakul, akkor a láz és a strukturális eltérések gyakrabban okoznak szívelégtelenséget a nagyobb térfogat miatt. Az antibiotikumválasztásnál és -adagolásnál a magzati szempontokat is szem előtt kell tartani (pl. gentamicin túlzott plazmaszintje magzati sükettséget okoz). A sebészi kezelés nem kellekethet, ha súlyos akut hemodinamikai szövődmény alakul ki, vagy nem reagáló toxikus betegről van szó (pl. virulens *Staphylococcus*). Ha a magzat életképes, természetesen kiemelendő a szívűtét előtt.

Az endocarditis antibiotikus profilaxisának indikációi azonosak a terhesség nélküli indikációkkal sebészi szülésnél és szívűtétnél. Normális szülésnél csak a műbillentyű és az anamnézisben szereplő endocarditis jelent profilaktikus javallatot.

Coronariabetegség

Akut szívinfartus terhességben ritka (0,01%). Ha előfordul, akkor általában a harmadik trimeszterben következik be többnyire 33 év fölötti nőknél, akik halmozott kardiovaszkuláris kockázattal rendelkeznek. Coronariaszűkület, in situ coronariatrombózis és coronariadisszekció gyakoribb, mint a klasszikus obstruktív aterosclerosis. Kongenitális coronariarendellenesség vagy autoimmun arteritis trombusképződés (Kawasaki) is előfordul, bár nagyon ritkán. Az

akut szívinfartus diagnóza és kezelése terhességben is követi az általános népeségre érvényes módszertani ajánlásokat, de a gyógyszeres kezelésben módosításokat kell figyelembe venni. A trombolízis növeli az anyai vérzés kockázatát, ezért ha egy mód van rá, akut infartusban PCI alkalmazandó. Kis dózisú aszpirin és nitrát biztonságosnak tekinthető. A béta-blokkolók, kalciumcsatorna-blokkolók általában biztonságosak. Rövid távú heparinkezelés nem mutatott megnövekedett anyai és magzati mellékhatást. ACE-gátlók, ARB-k és sztatinok kontraindikáltak terhességben. Hydralazin és nitrát alkalmazható az ACE-gátlók helyettesítésére. Tünetekkel járó súlyosabb coronariabetegség a terhesség vállalása előtt megoldandó. Coronaria bypass műtét vagy perkután coronariaintervenció (PCI) után panaszmentes esetben a terhesség vállalható. Ha elektív PCI-ra a terhesség alatt kell sort keríteni, azt lehetőleg a második trimeszterben végezzük megfelelő sugárvédelemmel. Terhes nők előzmény nélkül bekövetkező hirtelen erős mellkasi fájdalom esetén mindig gondoljunk aortadisszekció lehetőségére is.

Arrhythmiai terhességben

Pitvari és/vagy kamrai extraszisztolék nem jelentenek veszélyt az anyai vagy magzati kimenetel szempontjából, és nem igényelnek antiarrhythmias kezelést. Paroxizmális szupraventrikuláris tachycardiák (SVPT) megszüntetése vagusstimulációval, adenzinnal történhet, hemodinamikai instabilitás esetén DC kardioverzió végzendő. SVPT gyakori ismétlődése esetén profilaxisra béta₁-szelektív béta-blokkoló alkalmazható, intractábilis esetben rádiófrekvenciás abláció is végezhető, de lehetőleg csak az első trimeszter után, kellő sugárvédelemmel. Pitvarfibrilláció és pitvarlebegés szerencsére elég ritka terhességben. A kezdet után 24 órán belüli észlelésnél DC kardioverzió történhet. Tartós pitvarfibrillációban a kamrafrekvencia csökkentésére digoxin és béta-blokkoló biztonságosan alkalmazható. Antikoaguláns terápia kötelező (LMWH). Megfelelő előkészítés után elektromos kardioverzió is biztonságosan elvégezhető a terhesség bármely szakaszában. Kamrai tachycardiában amiodaron végső esetben adható, ha a hemodinamikai instabilitás főtális hipoperfúzió veszélyével jár. Az amiodaron főtális koncentrációja csak 20%-a az anyainak, Hosszú távú használata 9%-ban okozhat újszülöttkori hypothyreosist, hyperthyreosist, golyvát. Életveszélyes kamrai arrhythmiai esetén ICD-implantációra kerülhet sor terhességben is. Szimptomás bradycardia miatt pacemakerimplantáció indikált.

Összegzés

A gyakorlat szempontjából alapvetően kis és nagy kockázati állapotokról beszélhetünk szívbeteg terhes nők esetében.

Kicsi a rizikó, ha az alábbiak közül valamennyi feltétel teljesül:

- Tünetmentesség vagy minimális tünetek.
- Jó kamrafunkció.
- Nincs hemodinamikai következménnyel vagy potenciális életveszéllyel járó ritmuszavar.
- Nincs jelentős kamrai be- vagy kiáramlást nehezítő obstrukció.
- Nincs számottevő pulmonális vagy szisztémás hypertonia.
- Nem szükséges antikoaguláns kezelés.

Nagy a rizikó, ha az alábbiak közül bármelyik előfordul:

- Határozott tünetek.
- Csökkent kamrafunkció.
- Hemodinamikai következménnyel vagy potenciális életveszéllyel járó ritmuszavar.
- Jelentős kamrai be- vagy kiáramlást nehezítő obstrukció.
- Számottevő pulmonális vagy szisztémás hypertonia.
- Szükséges antikoaguláns kezelés.

Kis rizikó esetén nem feltétlenül szükséges speciálisan képzett centrum által történő gondozás, elegendő csupán a konzultáció lehetőségének megteremtése. Nagy rizikójú szívbeteg terhes nőknél viszont feltétlenül indokolt a követés speciálisan képzett centrumban, és esetenként már a 20. héttől történő hospitalizáció.

A szívbeteg terhes nők eredményes kezelése sok egészséges újszülöttel örvendezteti meg családok sokaságát, és az egyik legszebb orvosi sikerélményt jelenti.

Irodalom

1. Anticoagulation in prosthetic valves and pregnancy consensus report panel and scientific roundtable discussion. Anticoagulation and enoxaparin use in patients with prosthetic heart valves and/or pregnancy. *Clinical Cardiology Consensus Reports* Atlanta 2002; 1-20.
2. Bonow RO, Carabello B, de Leon AC Jr, et al.: Guidelines for the management of patients with valvular heart disease: Executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patients with Valvular Heart Disease). *Circulation* 1998; **98**: 1949-1984.
3. Chan WS, Anand S, Ginsberg JS: Anticoagulation of pregnant women with mechanical heart valves. *Arch Intern Med* 2000; **160**: 190-196.
4. Cotrufo M, De Feo M, De Santo LS, et al.: Risk of warfarin during pregnancy with mechanical valve prostheses. *Obstet Gynecol* 2002; **99**: 35-40.
5. Elkayam U: Pregnancy through a prosthetic heart valve. *J Am Coll Cardiol* 1999; **33**: 1642-1645.
6. Elkayam U, Tummala PP, Rao K, et al.: Maternal and fetal outcomes of subsequent pregnancies in women with peripartum cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2001; **344**: 1567-1571.

7. **Elkayam U:** Pregnancy and cardiovascular disease. In: Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine, 6th ed. Braunwald E, editor. Philadelphia PA: WB Saunders; 2001; 2172-2191.
8. Expert consensus document on management of cardiovascular diseases during pregnancy. Eur Heart J 2003; 24: 761-781.
9. **Ginsberg JS, Greer I, Hirsh J:** Use of antithrombotic agents during pregnancy. Chest 2001; 119: 122S-131S.
10. **Hirsh J, Fuster V, Ansell J et al.:** American Heart Association/American College of Cardiology Foundation Guide to warfarin therapy. Circulation 2003; 107: 1692-1711.
11. **Hung L, Rahimtoola S:** Prosthetic heart valves and pregnancy. Circulation 2003; 107: 1240-1246.
12. **Laurent P, Dussarat GV, Bonal J, et al.:** Low molecular weight heparins: a guide to their optimum use in pregnancy. Drugs 2002; 62: 463-477.
13. **Lydakis C, Lip GY, Beevers M, Beevers, DG:** Atenolol and fetal growth in pregnancies complicated by hypertension. Am J Hypertens 1999; 12: 541-547.
14. **Meschengieser SS, Fondevilla CG, Santarelli MT et al.:** Anticoagulation in pregnant women with mechanical heart valve prostheses. Heart 1999; 82: 23-26.
15. **Rowan JA, McCowan LME, Raudkivi PJ et al.:** Enoxaparin treatment in women with mechanical heart valves during pregnancy. Am J Obstet Gynecol 2001; 185: 633-637.
16. **Sadler M, McCowan L, White H et al.:** Pregnancy outcomes and cardiac complications in women with mechanical bioprosthetic and homograft valves. BJOG 2000; 107:245-253.
17. **Siu SC, Sermer M, Harrison DA, et al.:** Risk and predictors for pregnancy-related complications in women with heart disease. Circulation 1997; 96: 2789-2794.
18. **Siu SC, Sermer M, Colman JM, et al.:** Prospective multicenter study of pregnancy outcomes in women with heart disease. Circulation 2001; 104: 515-521.
19. **Skaluba SJ, Berkson DM:** Peripartum cardiomyopathy: case report and literature review. Congest Heart Fail 2001; 7: 88-92.

A CUKORBETEGSÉG ÚJ KEZELÉSI ELVEI

Dr. Paragh György

Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum, I. Belgyógyászati Klinika, Anyagcsere Betegségek Tanszék

A fejlett nyugati országokban és hazánkban is nő a diabetes mellitus incidenciája. A diabeteshez társuló anyagcsere-változások fokozzák a kardiovaszkuláris kockázatot, ezért törekedni kell arra, hogy minél korábban elérjük azokat a vércukor- és HbA_{1c}-értékeket, melyek optimális anyagcsere-állapotot biztosítanak. A 2-es típusú diabetes kezelésének első eleme az étrend és a fizikai aktivitás. Amennyiben az életmódbeli változtatással nem érjük el a kívánt célértékeket, akkor a kezelést per os antidiabetikummal, első lépésben többnyire metforminnal egészítjük ki, de az újabb ajánlások szerint a metforminkezelés a diabetes felismerésétől elkezdhető. A metforminkezelés eredménytelensége esetén a per os antidiabetikus szerek kombinációja, vagy az inzulin+metformin adása jön szóba. A jelen összefoglaló különösen hangsúlyozza az inkretinek szerepét a szénhidrátháztartás egyensúlyának biztosításában.

A diabetes mellitus incidenciája a fejlett nyugati országokban nő. Hazánkban az ismert cukorbetegség gyakorisága 5–5,5%-ra becsülhető, ami azt jelenti, hogy kb. félmillió magyar állampolgár szenved cukorbetegségben. A cukorbeteg 90%-a 2-es típusba tartozik. A 2-es típusú diabetes kialakulása egyre fiatalabb életkor felé tolódik el. Az előbb említett adatok arra utalnak, hogy hazánkban is komoly, a lakosság jelentős részét érintő népegészségügyi problémával állunk szemben. Ennek jelentőségét az adja, hogy a diabetes mellitus kardiovaszkuláris major rizikótényező és ezen kívül fokozza a felnőttkori vak-ság, a krónikus veseelégtelenség kialakulását. A nem traumás eredetű lábamputáció vezető oka. Diabetes mellitusban 2-4-szeresére nő a cerebrovaszkuláris betegségek gyakorisága. Tíz diabeteses betegből nyolc kardiovaszkuláris esemény következtében hal meg. Ezek együttesen azt eredményezik, hogy 5–10 évvel csökken a diabeteses betegek várható élettartama.¹ A korábbi nagy tanulmányok azt igazolták, hogy 1-es és 2-es típusú diabetes mellitusban is a HbA_{1c} csökkentésével jelentős mértékben csökkenthetjük a mikro- és makrovaszkuláris szövődményeket.^{2,3} 1%-os HbA_{1c}-csökkenés a diabetezzel összefüggő halálozás relatív kockázatát 21%-kal, a szívizom-infarctus kockázatát 14%-kal, a mikrovaszkuláris szövődményekét 24%-kal, míg az amputáció vagy perifériás érbetegség miatt halálozását 43%-kal csökkentette.³ Az előbb említett adatok arra utalnak, hogy a szoros vércukorkontroll jelentős mértékben csökkentheti a diabeteshez társuló szövődményeket. A mindennapi gyakorló

orvos számára fontos meghatározni azokat a terápiás célértékeket, amelyek a diabeteses betegeknél irányt mutatnak a kezelésük során. Az ADA és az EASD éhomi vércukornak 5–7,2 mmol/l-es értéket, az IDF 6 mmol/l alatti értéket, posztprandiális vércukornak az ADA és az EASD 10 mmol/l alatti, az IDF 7,8 mmol/l alatti értéket, HbA_{1c} vonatkozásában az ADA/EASD 7% alatti, IDF/MDT 6,5% alatti célértéket fogalmazott meg. A Magyar Diabetes Társaság 2009. évi szakmai irányelvében célértékként a HbA_{1c} 6,5%, éhomi preprandiális vércukor 6 mmol/l alatti, posztprandiális vércukor 7,5 mmol/l értékkel szerepel.⁴ Minél nagyobb százalékban érik el betegeink az előbb megadott célértékeket, annál jobb anyagcsere-állapot alakul ki, és így a korábban említett makro- és mikrovaszkuláris szövődmények gyakorisága is jelentős mértékben csökkenhet.

A célértékek elérését segítik az utóbbi években megfogalmazott irányelvek mellett a terápiás algoritmusok is. A diabetes mellitus kezelése során a lehetőségeket két csoportra oszthatjuk: nem gyógyszeres és gyógyszeres formákra. A nem gyógyszeres kezelés két fontos eleme a megfelelő étrend és a rendszeres fizikai aktivitás. Az étrend magában foglalja a makro- és mikrotápanyagú élelmi rostok, élvezeti szerek, szénhidrátpótszerek és helyettesítők alkalmazását. Kerülni kell a gyors vércukor-emelkedést okozó ételeket. A napi szénhidrát- és energiafelvételt több alkalomra kell szétosztani. Háromnál többszöri étkezés esetén az egyes étkezések szénhidrát-tartalmát fő és köztes étkezések között érdemes elosztani. A napi energiabevitelt az életkor, testmagasság, a napi fizikai aktivitás függvényében kell meghatározni. A súlyfelesleggel rendelkezőknél a testsúly fenntartását biztosító energiamennyiségnél kevesebb energiát kell bejuttatni. A táplálék 50–55%-a összetett, nagy rosttartalmú szénhidrát, 15–20%-a fehérje és 25–30%-a zsír legyen. A zsírok bevitelénél a telített zsírok bevitelére 7%-nál kisebb legyen, többszörösen telítetlen zsírsavak bevitelére 10% legyen. A rostbevitel naponta nagyobb legyen, mint 30 g.

A fizikai aktivitás mértékét, intenzitását, időtartamát, formáját és gyakoriságát egyénre szabottan kell meghatározni. Általában fokozatosan növekvő, kezdetben legalább háromszori, közepes intenzitású, alkalmanként 25 percig tartó fizikai aktivitást javasolunk, amit fokozatosan heti 5–7 alkalomra, időtartamát 25–40 percre lehet növelni. A fizikai aktivitás 70–80%-ban dinamikus, 20–30%-ban statikus gyakor-

latokból álljon. A terhelés alatti pulzusszám a szubmaximális pulzusszám 50–80%-át érje el.

Gyógyszeres kezelés

A 2-es típusú diabetesben szenvedők orális diabetikus kezelését akkor indokolt elkezdni, ha az étrendi és életmódbeli változások nem vezetnek eredményre, ami azt jelenti, hogy három hónap elteltével sem érjük el a 7% alatti HbA_{1c}-értéket. Az első választandó szer a metformin. Abban az esetben, ha az éhomi vércukor 13,9 mmol/l felett van, a random mért vércukor ismételtén 16,7 mmol/l-nél nagyobb, a HbA_{1c}-szint meghaladja a 10%-ot és ketonuria, vagy a cukorbetegségre jellemző tünetek vannak jelen, inzulinkezelés javasolt, melyről néhány hét múlva (a glukotoxicitás megszűnése után) a beteget a diétás és fizikai aktivitás mellett metforminkezelésre lehet állítani. Metformin ellenjavallata vagy intolerancia esetén tia-zolidinon vagy szulfanilurea lehet az első választandó szer.⁵ A diabetes mellitusban használt gyógyszereket két nagy csoportra oszthatjuk:

1. a vércukorcsökkentő hatásukat az inzulinhatás javítása révén fejtik ki: acarbose, metformin, tia-zolidinonok;
2. az inzulinválasztást serkentő szerek: étkezési vércukor-szabályozók (glinidek), szulfanilureák, inkretin hatásmechanizmusú szerek.

Ezenkívül az előbb említett szerek kombinációi is alkalmazásra kerülnek, így pl. rosiglitazon+metformin, rosiglitazon+szulfanilurea, vildagliptin+metformin, sitagliptin+metformin kombináció.

Az ajánlásokból is látható, hogy az életmód-változtatás mellett az első terápiás ajánlás a metformin, mely a 2-es típusú diabetesben kialakult inzulinrezisztencia mérséklése révén javítja a szénhidrát-anyagcserét, csökkenti a májból történő glukózképződést, elősegíti a sejtek fokozott glukózfelvételét.⁵ Ennek a kedvező hatásnak megfelelően a metformin a leggyakrabban használt per os antidiabetikum mind monoterápiában, mind kombinációs kezelésben.^{6,7} A metformin a májból történő glukózképződésen kívül némi testsúlycsökkentő hatással is rendelkezik.^{6,7,8} A metformin tartós alkalmazása mellett annak ellenére, hogy javul az inzulinrezisztencia és csökken a máj glukózképződése, megfigyelhető az inzulinszekrécióért felelős béta-sejtek számának fokozatos csökkenése.⁹ Ennek következménye, hogy a kezelés ellenére tovább romlik a betegek szénhidrát-anyagcseréje, és a megfelelő célértékek eléréséhez ilyen esetben már nem elég csak egy gyógyszer alkalmazása, hanem az antidiabetikus szerek kombinációja szükséges.^{9,10,11,12,13,14} A ma rendelkezésre álló per os antidiabetikus készítmények közül az alfa-glükózidáz-gátlók a glukóz bélből való felszívódását befolyásolva, a prandiális glukóz-regulátorok a korai inzulinszekréció fokozásával, a szulfanilureák az inzulinszekréció fokozásával, a tia-zolidinonok és a metformin az inzulinrezisztencia

csökkentésével érik el a szénhidrát-anyagcsere javulását. Az inzulinrezisztencia mellett megfigyelhető a béta-sejtek kimerülése. Akkor, amikor diagnosztizáljuk a diabetes mellitust, már csak a béta-sejtek funkciójának 50%-a észlelhető. Ezért a normoglykaemia tartós biztosítása érdekében olyan szerek alkalmazása szükséges, melyek képesek a béta-sejtek funkcióját és ezáltal azok inzulinszekretáló képességét megőrizni.^{15,16,17}

Az inkretinek szerepe a vércukor-szabályozásban

Az előzőek alapján az ideális orális antidiabetikumra jellemző az, hogy csökkenti a hyperglykaemiát és biztosítja a célértékek elérését, csökkenti az inzulinrezisztenciát és a máj glukózképződését, megőrzi a béta-sejtek funkcióját és helyreállítja az inzulinválasztás első fázisát, nem növeli a testtömeget és nem fokozza a hypoglykaemia rizikóját és ezenkívül jól tolerálható. Ezen kritériumoknak az előbb említett gyógyszerek közül egyik sem felel meg. Ezért intenzív kutatások folytak annak érdekében, hogy az ideális per os antidiabetikus készítményt megtalálják. Ezen kutatások eredményeként jöttek rá arra, hogy a tápcsatorna L-sejtjei a glukagon-szerű peptid-1-et (GLP-1), míg a duodenum K-sejtjei a GIP-et (glukózfüggő inzulinotrop polipeptid) termelik. Ezek glukózfüggő módon stimulálják a béta-sejtek inzulinválasztását, serkentik a béta-sejt-proliferációt, a GLP-1 ezenkívül csökkenti az alfa-sejtek glukagonválasztását és a táplálékfelvételt is, valamint lassítja a gyomor ürülését.^{18,19} Nauck és mtsai kimutatták, hogy a GLP-1-infúzió a plazma glukózsztíjét csökkenti, az inzulinsztíjt növeli, míg a plazma glukagonsztíjtét (szekréción) csökkenti.²⁰ Zander és mtsai 6 hétig folyamatosan alkalmazva a GLP-1-infúziót szignifikáns éhomi vércukorszint-csökkenést észleltek.²¹ A GLP-1 vércukorfüggő módon fokozza az étkezés után az inzulinbioszintézist és -szekréción, egyúttal az α -sejtek glukagonszekréciónját gátolja, lassítja a gyomorürülést, jóllakottság-érzést eredményez a hypothalamusban, valamint állatkísérletekben a β -sejtek apoptózisát gátolva a működő β -sejt-tömeget megőrzi. A GLP-1-analógokkal ellentétben a DPP-4-gátlóknak nincs klinikailag jelentős hatása a gyomorürülésre, a jóllakottság-központra, valamint a testsúlyt nem csökkentik, hanem testsúly-semlegesnek tekinthetők.

Hogyan hatnak az inkretinek? Milyen módon befolyásolják a glukóz-háztartást? A táplálékkal felvett élelmiszerek a lebontásuk során a duodenumba, a jejunumba és az ileumba, majd a vastagbélbe kerülve fokozzák a GLP-1 és a GIP szekréciónját, melyek féléletideje rövid, 1 perc. Ugyanis a szintén a bélcsatornában lévő DPP-4 (dipeptidil-peptidáz-4) enzim lebontja azokat. Amíg intaktak az előbb említett hormonok, fokozzák a béta-sejtek inzulinszekréciónját, ezáltal csökkentik a vércukorszintet, fokozzák a

sejtek perifériás glukózfelhasználását, és csökkentve a glukagontermelődést gátolják a májból a glukóz kiáramlását.^{22,23} Ez a szabályozó mechanizmus biztosítja a szénhidrát-háztartás egyensúlyát. Mivel az inkretineknek rövid a felezési ideje és diabetesben csökken a termelődésük, a cél az lenne, hogy valamilyen formában növeljük a plazmaszintjüket. Egyik lehetőség az, hogy a lebontásukért felelős enzim, a DPP-4 működését gátoljuk, elősegítve ezen hormonoknak a tartósabb jelenlétét a keringésben, így fokozva a hatásukat (sitagliptin, vildagliptin, alogliptin, saxagliptin). A másik lehetőség, hogy szintetizálnak olyan peptideket, amelyek ugyanazokon a receptorokon hatnak, ahol a GLP-1. Ilyen pl. a liraglutid, exenatid (az ún. inkretinmimetikumok). A DPP-4-gátlók alkalmazása lehetővé teszi, hogy az étkezés során felszabaduló GLP-1 és GIP szintje kétszeresére megemelkedjen, és a hatásuk tartósabb legyen. Ezzel a tartós hatással biztosítani tudják, hogy a béta-sejtek az adott vércukorszinthez igazodva megfelelő mértékben termeljenek inzulint, ugyanakkor ez a hatás nem meríti ki a béta-sejteket, hanem elősegíti azok további működését és funkciójuk megőrzését.^{24,25,26,27,28}

A kérdés az, hogy ezek a szerek milyen mértékű vércukorcsökkenést tudnak kiváltani? Létre tudnak-e hozni olyan mértékű HbA_{1c}-szint csökkenést, amellyel elérik a betegek a kívánt célértéket? Összehasonlítva a különböző orális antidiabetikumokat megállapítható, hogy a metformin, tiazolidindionok, szulfanilureák 1–1,5%-os a DPP-4-gátlókkal 0,5–0,8%-os HbA_{1c}-csökkenés érhető el. Ennek értéke függ a kiindulási vércukorértéktől, nagyobb kiindulási vércukorérték esetén kifejezettebb a hatásuk.⁵

Metforminnal kezelt betegekben kimutatták, hogy a hozzáadott sitagliptin további 1%-os HbA_{1c}-csökkenést hoz létre.²⁹ A sitagliptin igen szelektív DPP-4-gátló.³⁰ Olyan orális, napi egyszer alkalmazható DPP-4-gátló, mely csökkenti a glukózkoncentrációt azáltal, hogy emeli a GLP-1 és GIP plazmaszintjét, és vércukorszinttől függő módon serkenti az inzulinkináramlást, csökkenti a glukagonelválasztását 2-es típusú diabeteses betegekben.³¹

Inkretin + metformin kombináció előnyei

A korábban felvetett ideális *per os* antidiabetikum kritériumainak jelenleg egyik gyógyszer sem felel meg, ezért a más krónikus betegségeknél is alkalmazott kombinációs kezelések kerülnek előtérbe, melyekben a különböző hatásmechanizmusú gyógyszerek együttes alkalmazásával a fő hatás erősödik, ugyanakkor a nem kívánt mellékhatások gyakorisága nem növekszik. Klinikai tanulmányokban a sitagliptint a folyamatban lévő metforminkezeléshez adva azt találták, hogy segítette a β-sejtek funkciójának megőrzését 2-es típusú diabeteses betegekben.^{32,33,34} Ugyanakkor ezekben a betegekben úgy normalizálta a vércukorszintet, hogy nem nőtt a hypoglykaemia gyakorisága és kedvező hatást gyakorolt a lipidprofilra.³⁴ Az LDL/HDL arány előnyösen alakult. Ennek azért is van jelentősége, mert a korábban alkalmazott orális antidiabetikumok mellett a magyarországi felmérések alapján a betegek 27%-a számolt be hypoglykaemiáról.⁴ A szulfanilureák és a tiazolidindionok alkalmazása mellett a betegek jelentős részénél megfigyelhető a súlygyarapodás.³⁵ A DPP-4-gátlók metforminnal történő kombinálása olyan lehetőséget ad számunkra, melyben így közel ideális *per os* antidiabetikum-kombinációt tudunk biztosítani a betegek számára, hiszen javítja a vércukorszintet, úgy, hogy megőrzi a béta-sejt-funkciót, egyúttal meggátolja az inzulint elválasztó képesség kimerülését, és ezt a hatást úgy fejt ki, hogy a betegek hypoglykaemia-gyakorisága, illetve a testsúlya sem nő.

Jelenleg mintegy 7 millió cukorbeteg szed a világon a DPP-4-gátlót.^{36,37,38,39} Az eddigi tapasztalatok kedvezőek, de ahhoz, hogy végleges véleményt tudjunk kialakítani szükségesek azok a multicentrikus, prospektív, randomizált vizsgálatok, melyek egyértelmű evidenciákat adnak majd a klinikai végpontokat illetően.

Irodalom

(Az irodalomjegyzék hozzáférhető a szerkesztőségben.)

SZEMLÉLETVÁLTÁS A GYULLADÁSOS REUMATOLÓGIAI KÖRKÉPEK KEZELÉSÉBEN

Dr. Kiss Emese

Semmelweis Egyetem, III. Belgyógyászati Klinika, Reumatológiai Tanszék, ORFI részleg, Budapest

A reumatológián belül jelentős helyet foglalnak el a gyulladással járó ízületi megbetegedések. Ide sorolhatók többek között a reumatoid arthritis (RA), a szeronegatív spondarthritis csoportjába tartozó spondylitis ankylopoetica (SpA) és az arthritis psoriatica (AP). Ezeknek az immunmediált gyulladással járó mozgásszervi betegségeknek a patogenezisééről egyre bővebb ismeretekkel rendelkezünk. Ez lehetővé tette a jelenlegi gyulladásgátló kezeléseknél sokkal szelektívebb és hatékonyabb terápiák célpontjainak kijelölését. A biológiai kezelések bevezetése forradalmasította a gyulladással járó reumatológiai körképek kezelését.

A reumatoid arthritis (RA) krónikus, destruktív, reumatoid faktor (RF) pozitív sokízületi gyulladás, amely jellegzetes deformitásokkal, majd az ízületi funkciók károsodásával, a betegek mozgáskorlátozottságával, munkaképességének csökkenésével jár. A mozgásszervi eltéréseken túl kialakulhat pleuritis, pericarditis, intersticiális tüdőbetegség, vasculitis, polyneuropathia, sicca szindróma, amyloidosis és számos egyéb extraartikuláris manifesztáció. Ismert, hogy RA-ban gyakoribbak egyes daganatfejlések, azok az atherosclerosis következtében a szív-érrendszeri betegségek, illetve szisztémás osteoporosis alakul ki. A várható élettartam kb. 5–7 évvel rövidebb. A RA előfordulása 0,5–1%, nőkben 6–7-szer gyakoribb. A biztos diagnózis felállításához az Amerikai Reumatológiai Társaság (ACR) kritériumai közül legalább négynek jelen kell lennie:

1. reggeli ízületi merevség >1 órán át,
2. legalább 3 ízület gyulladása ≥ 6 hete (PIP, MCP, csukló, könyök, térd, boka MTP),
3. kéz kisízületi érintettsége (csukló, MCP, PIP közül legalább 1),
4. szimmetrikus érintettség,
5. reumatoid csomók,
6. RF-pozitivitás,
7. radiológiai elváltozások (sávos osteoporosis, marginális eróziók).

Az ACR-kritériumok azonban a mindennapi gyakorlatban nem mindig nyújtanak segítséget. Vegyünk egy példát! A népesség 5%-ában kimutatható a RF, a hiánya viszont nem zárja ki a RA jelenlétét, vagyis a RF nem elég specifikus. Sokkal specifikusabb és korábbi marker a filagrin (AFA) vagy egyéb citrullinált peptid ellen irányuló (aCCP) autoantitest. Ráadásul az AFA/aCCP negatív prognosztikai marker is.

Hasonlóan kedvezőtlen kimenetelt jelez az eróziók jelenléte. A hagyományos röntgenfelvétel nem elég érzékeny. MRI-vizsgálattal igazolták, hogy eróziók már korán kimutathatók. Igazolt tény, hogy az eróziók kialakulása az első néhány évben exponenciálisan növekszik. Szoros összefüggés van a gyulladással járó aktivitással, az eróziók és a funkcionális károsodás között. A gyulladással járó aktivitást leggyakrabban a DAS28 elnevezésű pontrendszerrel jellemezzük, amely figyelembe veszi a gyulladással járó laborparamétereket (vvt-süllyedés és CRP) mellett 28 ízületre vonatkoztatva a duzzadt és nyomásérzékeny ízületek számát és vizuális analóg skála segítségével a beteg megítélését betegség súlyosságáról. A radiológiai progresszió mérésére jelenleg a módosított Sharp scoret használjuk, amely a kéz és láb meghatározott ízületein a részcukletek és az eróziók számát, nagyságát pontozza. A funkcionális állapotot a HAQ indexszel jellemezzük, amely 8 kérdéskört (mint pl. öltözködés, étkezés, tisztálkodás stb.) érint aszerint, hogy ezt nehézség nélkül, kis vagy nagy nehézség árán tudja a beteg kivitelezni, illetve hogy az adott tevékenységhez segédeszköz használatára, vagy más személy segítségére szorul-e. Az eddigi vizsgálatok azt mutatják, hogy sok esetben, még ha sikerül is a klinikai aktivitást csökkenteni, a radiológiai progresszió nem áll meg. Ezért nagyon fontos az a szemléletváltás, amely a RA kezelésével kapcsolatban kialakult. Ennek lényege, hogy minél előbb kap a beteg megfelelő agresszív kezelést, annál nagyobb esélye van arra, hogy a gyulladást és a betegség aktivitását csökkentve minimalizáljuk az irreverzibilis destruktív és funkcióvesztés mértékét.

A RA kezelésében gyógyszeres és nem-gyógyszeres kezelési lehetőségeink vannak. A gyógyszerek között vannak tüneti szerek és az ún. betegségaktivitást módosító antireumatikus készítmények (DMARD). A tüneti szerek közé tartoznak a szteroid és a nem-szteroid gyulladásgátlók (NSAID). A NSAID-k közül bármely adható, természetesen figyelembe kell venni azok renális, hepaticus, gasztrointesztinális (GI), kardiavaszkuláris és egyéb mellékhatásait. 65 éves kor felett, illetve nagy GI kockázat esetén, ha nincs ellenjavallat a szelektív COX-2-gátlókat kell előnyben részesíteni. Nemrég jelent meg tanulmány az etoricoxib hatékonyságára és biztonságosságára vonatkozóan RA-ban naproxenhez és diclophenachoz hasonlítva. A szteroid ma is a leghatékonyabb

gyulladásgátló. A RA aktív periódusaiban lokálisan a leginkább érintett ízületbe, vagy szisztémásan adható. Természetesen törekedni kell arra, hogy szteroidot a lehető legrövidebb ideig adjunk az ismert mellékhatások miatt. Lokális alkalmazás során kerülni kell az ugyanazon ízületbe történő gyakori szteroidadást, mert gyorsítja a porc és a csont destrukcióját. A DMARD-ok közé tartoznak az arany sók, a sulphasalazin, az antimaláriás szerek, a methotrexat (MTX) és a leflunomid. Szisztémás manifesztaáció esetén immunmoduláns kezelés indokolt, úgymint azathioprin, ciklofoszfamid vagy ciklosporin A. Terápiarefrakter betegekben beszámoltak a hemopoetikus őssejt-transzplantáció kedvező hatásáról is. A DMARD-ok közül legkedvezőbb cost/benefit aránnyal a MTX és a leflunomid rendelkezik. A MTX mellett a beteg figyelmét fel kell hívni a gyógyszer hetente esedékes bevételéről! Valamennyi DMARD mellett kötelező meghatározott gyakorisággal a lehetséges mellékhatások monitorozása. A nem-gyógyszeres kezelések között meg kell említenünk a fizioterápiát számos eljárását, illetve szükség esetén a műtéti beavatkozásokat, elsősorban az endoprotézisek behelyesztését.

Korábban a RA kezelésben azt az elvet követték, hogy először a legkevésbé érélyes készítményeket alkalmazták, majd ezek eredménytelensége esetén váltottak más típusú kezelésre. Ezt egy piramisal jellemezték, melyben a kezelés alapját a betegek felvilágosítása és a fizioterápia alkotta, szükség esetén analgetikumot kapott a beteg. Második lépésben NSAID-t alkalmaztak. Emellett olykor ún. „szteroid-lökéskezelést”, illetve intraarticularis injekciókat adtak. Ha a beteg állapota tovább romlott, akkor kezdték el a DMARD-ot. Ha az egyik készítmény hatástalannak vagy nem kellően hatékonynak bizonyult, másik DMARD-ot adtak (switch), vagy a már meglévő mellé újabbat indítottak (ad to, step-up).

A jelenlegi álláspont az, hogy a DMARD-kezelést mielőbb meg kell kezdeni, mert ettől várható a betegség aktivitásának, valamint a következményes morfológiai és funkcionális károsodás mértékének csökkenése, az esetek egy részében akár remisszió is. Így született meg a korai arthritis fogalma, amelynek pontos definíciója ugyan a nemzetközi irodalomban sem fogalmazódott meg, de az intézkedés helyes sorrendje azonban igen. Így pl. az Európai Reuma Elleni Liga (EULAR) ajánlása szerint ha egynél több ízület, főként ha kisízületek szimmetrikus gyulladása legalább 6 héten keresztül fennáll, vagy ismételten jelentkezik, még ha a RA definitív diagnózis nem is állítható fel, a beteget legkésőbb 3 hónapon belül reumatológushoz, leginkább reumatológiai centrumba, ún. korai arthritis centrumba kell irányítani, és a DMARD-kezelést – ezen belül elsőként a MTX-ot vagy leflunomidot – megfelelő ellenőrzés mellett haladéktalanul meg kell kezdeni. Nem minden korai arthritisből lesz RA, egy kis hányad reaktív

arthritis vagy szisztémás autoimmun kórkép bevezető fázisa, de az előbb kiemelt két DMARD ezen kórképekben is adható. A TICORA vizsgálat (Tight Control for Rheumatoid Arthritis) azt igazolta, hogy ha szoros ellenőrzés alatt tartjuk a beteget (ugyanazon kezelőorvos, havonta történő DAS28-, HAQ-monitorozás mellett meghatározott kezelési terv alapján irányítja a beteget), szignifikánsan nagyobb a jó terápiás választ adók és a remisszió aránya, adott idő múlva jelentősen kisebb a Sharp score és kifejezettebb a funkció javulása.

A DMARD-oknál is hatékonyabb, a gyulladás egy meghatározott lépését szelektíven gátló biológiai terápiák felfedezésére, kidolgozására és gyakorlati alkalmazására a RA patogenezisének megismerése nyújtott lehetőséget. Didaktikusan ezt a folyamatot három fő lépésre oszthatjuk:

- a.) iniciáció (genetikai hajlam, pl. HLA-DR4 és környezeti tényezők, pl. infekciók, dohányzás),
- b.) centrális szak (antigénprezentáció, kostimuláció, sejtaktiváció, citokin-, kemokintermelés, antitesttermelés, sejt migráció és adhézió, angiogenezis),
- c.) effektor fázis (pannusképződés, porcdestrukció, lokális csontreszorpció).

Ezt a komplex immunbiológiai folyamatot, melyben monocyták, macrophagok, különféle funkciójú T-sejtek, B-sejtek, dendritikus sejtek, fibroblastok és más sejtfeleségek vesznek részt, több lépésében is eredményesen gátolhatjuk biológiai úton előállított ún. biológiai terápiás (BT) szerekkel; monoklonális antitestekkel vagy szolúbilis receptorokkal. Ezek közül elsőként a tumornekrózis faktor-alfa (TNF-alfa) gátlását alkalmazták. A TNF-alfa mind a centrális, mind az effektor fázisban kulcsfontosságú szerepet tölt be. Jelenleg három TNF-alfa-gátló; két monoklonális antitest (influximab/Remicade és a teljesen humán adalimumab/Humira) és egy szolúbilis receptor (etanercept/Enbrel) van forgalomban. Lehetőség van a hatékony antigénprezentációt és sejtaktivációt biztosító kostimulációs molekulapárok gátlására is. Ezek közül a B7 (CD80/86) molekulához kapcsolódó gátló hatást kifejtő CTLA-4 immunglobulin fúziós protein (abatacept/Orencia) áll rendelkezésre. A TNF-alfa mellett egyéb citokinek hatását is blokkolhatjuk. Ilyen készítmény pl. az IL-1-receptor-antagonista (anakinra/Kineret) és a jelenleg legújabb IL-6-receptor-antagonista (tocilizumab/Actemra). A B-sejtek nemcsak a RF (IgG elleni IgM vagy IgA) és anti-filagrin antitest termelése révén, hanem mint antigénprezentáló és citokint termelő sejtek is aktív szerepet töltenek be a RA patogenezisében. A B-sejtek többféle módon is blokkolhatók. Jelenleg a felszínükön lévő CD20-molekulát gátló monoklonális antitestre (rituximab/MabThera) vonatkozóan rendelkezünk kedvező tapasztalatokkal. Új lehetőséggel kecsegtet a RANKL-ot specifikusan gátló monoklonális antitest (denosumab), amely a lokális csontreszorpciót gátol

va az eróziók kialakulását és a radiológiai progressziót állíthatja meg. A patogenezisben említett számos más lépés gátlására vonatkozóan is folynak kutatások. Természetesen a biológiai terápia nem veszélytelen, ezért csak akkreditált arthritis-centrumokban,

1. táblázat. A Rheumatoid arthritis diagnosztizálásának és kezelésének jelenlegi ajánlása (vázlat)

Arthritis: intraartikuláris vagy szisztémás szteroid max. 1 hónapig

- Megfigyelés

Arthritis ≥ 6 hete: reumatológiai szakvizsgálat:

- Anamnézis: családi kórelőzmény, fertőzések, foglalkozási ártalom
- Fizikális vizsgálat: poliartikuláris, kiegészítőket érintő, szimmetrikus arthritis
- Labor: We, CRP, RF, anti-CCP, ANA, vérkép, kémia, infekt. szerológia
- Rtg: összehasolító kéz- és lábfelvétel (sávos osteoporosis, erózió)
- Stratifikáció, rizikó/prognózis felmérés, DAS28, HAQ

Korai, agresszív DMARD-kezelés (heti 20–25 mg MTX vagy napi 10–20 mg leflunomid) <3 hónapon belül!!!

Kontroll 1–3 hó: DAS28

- >5,1 kifejezett aktivitás
- 3,2 – 5,1 közepes aktivitás
- <3,2 enyhe aktivitás
- $\leq 2,6$ remisszió

Az aktivitási score csökkenése

- 1,2 jó terápiás válasz;
- 0,6 – 1,2 mérsékelt javulás;
- <1,2 rossz terápiás válasz

Döntés a további kezelésről

- Változatlan terápia
- DMARD-váltás vagy kombináció

Kontroll 3 hó: Terápiás válasz értékelése (DAS28)

- Funkcionális állapot értékelése (HAQ)
- Radiológiai progresszió (módosított Sharp score)
- Laboratóriumi kontroll (mellékhatások monitorozása)
- Döntés a további kezelésről
 - Változatlan terápia
 - DMARD-váltás vagy kombináció
 - Biológiai terápia – 1. lépcsőben TNF-alfa-gátló (TNFI)
- TNFI-feltételeinek felmérése
 - 2 irányú mellkas-rtg, tuberkulinteszt, pulmonológiai vélemény
 - kardiológiai status (NYHA III/IV szívelégtelenség)
 - HBV-, HCV-szerológia
 - immunszerológia: ANA, adsDNS

Kontroll 3 hó: Teendők ua., mint előbb + immunszerológiai kontroll

- Döntés a terápiáról
 - ua., mint előbb +
 - TNFI dózisának emelése, beadási intervallum rövidítése
 - vagy váltás másik TNFI-re
 - vagy váltás B-sejt-gátló kezelésre
- B-sejt-gátló kezelés feltételének felmérése
 - ua., mint TNF-gátló esetén +
 - oltási status felmérése, sz. e. HBV-, pneumococcus-vakcina beadása (6 héttel a kezelés megkezdése előtt)

Kontroll 3 hó: ua.

megfelelően kiválasztott, elővizsgált és rendszeresen követett betegnek adható a Reumatológiai és Fizioterpiás Szakmai Kollégium irányelvei alapján abban az esetben, ha legalább 2 DMARD kombinációja sem kellően hatékony (DAS28 csökkenése <1,2), vagy súlyos mellékhatás miatt egyik DMARD sem adható. Feltétele a biztos diagnózis. A beteget nemcsak a kezelés megkezdése előtt, de a későbbiek során is rendszeresen ellenőrizni kell tumorok, fertőzések (elsősorban tbc és hepatitis) irányában. A jelenlegi gyakorlat szerint elsőként valamely TNF-gátló választható. Ha az nem kellően hatékony, akkor válthatunk másik TNF-gátlóra, vagy B-sejt-depletáló kezelésre. A terápia hatékonyságát háromhavonta dokumentálni kell. A TNF-gátlókkal végzett randomizált kontrollált tanulmányok azt igazolták, hogy leghatékonyabb a MTX-tal kombinált TNF-gátló kezelés. Egy év alatt a MTX-ra vagy kombinált DMARD-ra nem reagáló betegek 30–50%-ában nemcsak javulás, hanem remisszió is elérhető! Mindez azért fontos, mert kimutatták, hogy ha sikerül a betegség aktivitását TNF-alfa-gátló kezeléssel minimális szinten tartani, akkor szignifikánsan csökkenthető a rokkantak aránya, csökken az endoprotézis-igény és kevesebb beteg hal meg. Ha a TNF-gátló kezelések sem hoznak kellő eredményt, vagy elveszítik hatékonyságukat, a B-sejt-gátló rituximab az esetek jelentős hányadában még mindig képes jelentős javulást vagy akár remissziót létrehozni, és az ismételt ciklusok további javulást eredményezhetnek. Nemcsak emiatt, hanem a relapszus veszélye miatt is a BT-kat hosszú ideig kell alkalmazni.

A TNF-gátlókkal RA-ban elért eredmények felvetették annak lehetőségét, hogy más gyulladásoos reumatológiai kórképekben is kedvező hatásuk lehet. Ezek közül a spondylitis ankylopoetica (SpA) és az arthritis psoriatica (AP) patogenezisében igazolódott a TNF-alfa kóroki szerepe. Ráadásul e két betegség egyikében sem állt rendelkezésünkre hosszú távon kellően hatékony terápia. A SpA a gerinc ízületeinek ismeretlen eredetű gyulladása, amely csontos ankylosis kialakulását, a gerinc elmerevedését okozza. Radiológiaiailag kockacsigolya, illetve bambusznád-gerinc képében mutatkozik. Ritkábban a perifériás ízületeket is érintheti. Gyakori az entesopathia. Számos extraszkeletális manifesztáció kísérheti, úgymint uveitis anterior, ingerületvezetési zavar, aorta-insufficiencia, erythema nodosum. Nem ritka gyulladásoos bélbetegség társulása. Szoros összefüggés mutatható ki a HLA B27 jelenlétével. A lakosság 0,5–1%-át érinti, fiatal férfiakban gyakrabban manifesztálódik. A diagnózis felállítása a módosított New York-i kritériumok alapján történik: radiológiai vizsgálattal kétoldali II. fokú vagy egyoldali III./IV. fokú sacroileitis, legalább 3 hónapja fennálló, nyugalomban éjjel fokozódó derékfájdalom, a lumbális gerincmozgások beszűkülése, a mellkas légzési kiterésének csökkenése. Ezek közül legalább egy radiológiai és egy klini-

kai tünetnek jelen kell lennie. A SpA kezelésében ma is alapvető a gyógytorna és a fizioterápia. A gerinc érintettsége esetén NSAID-ok adhatók. Ezek közül az etoricoxib hatékonyságát és biztonságosságát igazolták aktív kontrollos tanulmányban. Perifériás ízületi érintettség kezelésére a RA-ben is alkalmazott DMARD-ok adhatók. Ezek viszont nem hatnak a gerinctünetekre. A NSAID-ok és DMARD-ok eredménytelensége esetén javasolható szintén szigorúan szabályozott feltételek mellett biológiai terápia, jelen esetben valamely TNF-gátló. Az ellenőrzés a továbbiakban az RA-ban leírtakkal azonos. Az aktivitás követésére a BASDAI, míg a funkcionális változás mérésére a BASFI indexet használjuk.

Az AP a psoriasisához társuló krónikus gyulladásos mozgásszervi elváltozások összefoglaló neve. Öt típusa ismert:

1. a DIP ízületeket érintő forma (dactylitis, kolbászujj, lehet erozív is),
2. arthritis mutilans (röntgenképen jellegzetes a pencil in cup jelenség),
3. szimmetrikus polyarticularis, RA-szerű,
4. aszimmetrikus, poli-, de inkább oligoartikuláris forma (ez a leggyakoribb, kb. 70%) és
5. SpA-szerű forma (sacroileitisszel, axiális tünetekkel).

Nem ritka másodlagos amyloidosis kialakulása bőr-, vese-, GI tünetekkel. Gyakoriak a szemészeti szövődmények (iritis, iridocyclitis, episcleritis), a gyulladásos bélbetegséggel való társulás, enteropathiák, kardiális szövődmények. A psoriasis gyakorisága 1% körüli, és a psoriasisos betegek 20–30%-ában vannak mozgásszervi tünetek. Asszociáció áll fenn a HLA B27 hordozással, de a kapcsolat nem olyan erős, mint SpA-ban. A monitorozás és a kezelés a klinikai megjelenéstől függően azonos, mint RA-ban vagy SpA-ban. AP-ban is minden korábbi kezelésnél jobb eredményeket lehet elérni TNF-gátló terápiával. AP-ban próbálkozás folyik más jellegű BT-k alkalmazásával is (pl. adhéziós molekulák és kemokinek, citokinek gátlása).

Összegzésként elmondható, hogy a RA, SpA és AP súlyos, progresszív gyulladásos reumatológiai kórképek. Korai diagnózis szükséges, és ez többnyire lehet-

séges is. A korai arthritis maximum 3 hónapon belül már kezelendő még biztos diagnózis hiányában is. Elkülönítendő a rossz prognózisú kórfarmák. Negatív prognosztikai tényezők esetén még korábban meg kell kezdeni a kezelést. Korai szakban adható szteroid, de lehetőleg csak átmenetileg és rövid ideig, illetve a klinikai képtől függően lehetőleg lokálisan. A korai DMARD-kezelés visszafordíthatja, de mindenképpen lassítja a progressziót. A DMARD-ok közül a MTX és leflunomid részesítendő előnyben. Az első DMARD hatástalansága esetén mielőbb váltsunk más készítményre, vagy kezdjünk kombinációt. Ha így sem kapunk kellő terápiás választ, minél korábban kezdjünk biológiai terápiát. TNF-alfa-gátló mindhárom kórképben alkalmazható, hatékony és biztonságos. RA-ben is ez az első választandó csoport. Második lépésben adhatunk egyéb hatásmechanizmusú BT-t, a jelenlegi gyakorlat alapján rituximabot. Fontos, hogy BT-t csak annak indikációjára és a kezelés követésére szakmailag felkészült arthritis-centrumban kapjanak a betegek. A BT biztonságossága megköveteli a betegek megfelelő felvilágosítását és az egyéb társszakkal (pulmonológia, immunológia, kardiológia, infektológia stb.) való szoros együttműködést.

Irodalom

1. Combe B, Landewe R, Lukas C, Bolosiu HD, Breedveld F, Dougados M, Emery P, Ferraccioli G, Hazes JM, Klareskog L, Machold K, Martin-Mola E, Nielsen H, Silman A, Smolen J, Yazici H: EULAR recommendations for the management of early arthritis: report of a task force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2007; **66**(1): 34-45.
2. Kiltz U, van der Heijde D, Mielants H, Feldtkeller E, Braun J; PARE/EULAR patient initiative group: ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis: the patient version. *Ann Rheum Dis* 2009; **68**(9): 1381-1386.
3. Kristensen LE, Gülfe A, Saxne T, Geborek P: Efficacy and tolerability of anti-tumour necrosis factor therapy in psoriatic arthritis patients: results from the South Swedish Arthritis Treatment Group register. *Ann Rheum Dis* 2008; **67**(3): 364-369.

A SZISZTÉMÁS AUTOIMMUN BETEGSÉGEK KEZELÉSI LEHETŐSÉGEI – 2009

Dr. Fekete Béla

Semmelweis Egyetem, III. Belgyógyászati Klinika, Budapest

A leggyakrabban előforduló – kiemelten belgyógyászati vonatkozású – szisztémás autoimmun kórképek kezelésével kapcsolatos alábbi összeállítás szervesen kapcsolódik e betegségek diagnosztikájával foglalkozó előadáshoz. Az ajánlott terápiás eljárások elsősorban a Harrison's Principles of Internal Medicine 17. kiadásának (2008) és a 2006-ban megjelent Klinikai Immunológia (szerző Czirják László) megfelelő fejezetein alapulnak, de figyelembe vetttem néhány megalapozott terápiás közlemény adatait is. A tárgyalt betegségekre vonatkozó, hazai gyakorlatban is ajánlható biológiai, illetve kísérletes gyógymódokat az adott kórképeknél megtalálja az olvasó.

1. Szisztémás lupus erythematosus (SLE) kezelése

1.1. Leggyakrabban használt gyógyszerek, dózisek

1.1.1. Glukokortikoidok-GC (prednizolon, methylprednizolon – MP): 0,5–2 mg/tskg/nap kezdő dózis, illetve 0,07–0,3 mg/tskg/nap fenntartó dózis; súlyos esetekben 1000 mg/nap iv. MP (állapottól függően, napokig)

1.1.2. Ciklofoszfamid (CY): 15–20 mg/tskg/hó 6 hónapon át (+ húgyhólyag-védelem Mesna alkalmazásával)

1.1.3. Azathioprin (AZ): 2–3 mg/tskg/nap

1.1.4. NSAID, szalicilátok (maximális dózisek)

1.1.5. Dehidroepiandrosteron (Prasterone): 100–200 mg/nap (GC-függő osteoporosisban, de csökkenti az IL-10-szintet is)

1.1.6. Mikofenolát mofetil – MMF: lupus nephritisben 1,5–3 mg/tskg/nap (hatásos, de Magyarországon erre nincs törzskönyvezeve)

1.2. Lupus nephritis proliferatív (WHO III, IV, V) formáinak kezelése

1.2.1. Glukokortikoidok (GC):

- 0,5–2 mg/tskg/nap 4–6 hétig, vagy

- 1000 mg/nap 3-szor, majd 0,5–1 mg/tskg/nap 4–6 hétig; dóziscsökkentés az aktivitás függvényében; fenntartódózis: 5–10 mg/nap vagy 10–20 mg/másnaponta (hónapokig, évekig); relapszus esetén átmeneti dóziszemelések
- GC-kezelést befolyásoló tényezők figyelembevétele(!)

1.2.2. Ciklofoszfamid a fenti GC-kezeléssel kombinálva

- 15–20 mg/tskg/ CY iv. havonta, 6 hónapig, majd még két negyedévi dózis
- a GC+CY indukciós kezelést követően, opcióként (CY helyett), AZ (2-3 mg/tskg/nap) 2 évig;
- Ciklosporin-A (2,5–5 mg/tskg/nap): GC-rezisztens cytopenia esetén ajánlott
- Mikofenolát mofetil (plusz GC): 2–3 g/nap kb. 1 évig (hatásos, de hazánkban erre nincs törzskönyvezeve)
- Methotrexat (MTX): nephritisben nem vált be (SLE-s arthritisben javasolt)
- Leflunomid: vizsgálat alatt (hatásosnak ígérkezik)

1.3. Antifoszfolipid szindróma – APS

- tromboembóliás epizód esetén: heparin, LMW heparin (utóbbi előnyösebb), majd meghatározatlan ideig kumarinszármazékok (INR: 3.0!)
- katasztrofális APS (CAPS) esetén: infekciókontroll, antikoagulánsok, plazmaferézis, IVIG-kezelés;
- NB: az aPL – és lupus antikoaguláns (LA) szintjei nem függenek szorosan össze a trombózis kockázatával
- kísérleti fázisban lévő kezelés: rituximab (kb. 90%-ban hatékony)

1.4. Mikrovaszkuláris trombotikus krízis (hemolysis + thrombocytopenia + mikrovaszkuláris trombózis (vese, agy és más szövetek))

- plazmacsere vagy
- plazmaferézis
- GC és/vagy citosztatikumok nem hatásosak

1.5. Lupus dermatitis

- UV-fény elleni védelem (napvédők: legalább 15 SPF, de optimális a 30+)
- helyi „bőrkímélő” GC: arera közepes, egyéb területeken nagyobb dózisok
- retinoidok
- szisztémás GC (kiterjedt, viszkető, bullosus, ulceráló formák)
- hidroxichloroquin, MTX, AZ, dapson, thalidomid, helyi takrolimus

1.6. SLE és terhesség (normális fertilitás, 2-3-szoros vetélési ráta, amely összefügg a betegség aktivitásával, valamint az aPL és a nephritis jelenlétével)

- mérsékelt betegségaktivitás esetén: minimálisan szükséges GC-dózisok
- relapszus esetén: „agresszív” GC-kezelés, szülés előrehozása, illetve aborus (a relapszus rizikóját a vese, szív és agy érintettsége fokozzák)
- anti-Ro esetén: foetalis kardiális monitorozás
- aPL jelenléte esetén: LMWH + kis dózisú aspirin

1.7. Preventív kezelések SLE-ben

- influenza- és pneumococcus-vakcináció
- osteoporosis megelőzés
- hypertonia, arteriosclerosis, obesitas, hyperglykaemia és dyslipidaemia kontrollja

1.8. Újabb kezelési lehetőségek főként refrakter esetekben (részben experimentális):

- Anti-CD20, anti-CD22 (a CD20 és CD22 B-sejt-antigének gátlása): 90%-ban hatékony
- Edratide (a T-sejt-receptor és a macrophag/dendritikus sejt közötti interakció gátlása)
- CTLA4-Ig (a CD28-B7 kapcsolat gátlása)
- Anti-BLYS TAC1-Ig (a B-lymphocytá-stimulátor és a B-sejt-maturációs antigén, valamint a proliferációt indukáló ligand közötti kapcsolatok gátlása)
- LJP394 (Abatimus csökkenti az anti-dsDNS szintjét; nephritis fellángolását gátolhatja); autológ HSCT (főként non-mieloablatív ciklofoszfamid és ATG kondicionáló előkezelés után): kb. 65%-ban előnyös klinikai hatások; mortalitás 5–12%. Prospektív tanulmány folyamatban van

2. Sjögren-szindróma kezelése

2.1. Száraz szem

- helyi stimuláció (ciklikus adenzin monofoszfát, ciklosporin-A)

- szisztémás stimuláció (3×5 mg pilocarpin, 3×30 mg cevimelin)
- nedvesítés (műköny, elektrolitok)
- ductus nasolacrimalis elzárása, lágy kontaktlencse, corneatranszplantáció
- elkerülendő: dohányfüst, száraz, szeles levegő, antikolinerg szerek, diuretikumok

2.2. Száraz száj

- szájhygiéné minden étkezés után, fluoridos fogápolás
- nedvesítés: gyakori vízivás, öblögetés
- helyi stimuláció: cukormentes rágógumi, pasztilla
- orális candidiasis: helyi nystatin, clotrimazol

2.3. Parotiszduzzanat

- lokálisan nedves meleg alkalmazása
- antibiotikumok, analgetikumok
- állandósult, kemény duzzanat esetén lymphoma kizárása

2.4. Extraglanduláris manifesztációk

- arthritis: hydroxychloroquin (200–400 mg/nap) vagy methotrexat – MTX (7,5–25 mg/hét) plusz GC (<10 mg/nap)
- Raynaud-jelenség: kezelés, mint szisztémás sclerosisban
- renális tubuláris acidosis: bikarbonát adása
- vasculitis: standard kezelések
- lymphoma: standard kezelések
- experimentális kezelések: rituximab (anti-CD20 monoklonális antitest): kedvező klinikai hatások (kb. 90%-ban), csökkenő RF-szint, kevés mellékhatás; HSCT: társuló neurovasculitisben hatásos volt

3. Szisztémás sclerosis (SSC) kezelése

3.1. Leggyakrabban használt gyógyszerek

- d-penicillamin: ajánlható (125 mg/másnaponta; nagyobb dózis nem előnyös)
- ciklofoszfamid: tüdő- és bőrmanifesztációkban hatásos lehet
- kondicionáló immunszuppresszió (teljestest-irradiáció, ciklofoszfamid és anti-thymocytá globulin) után autológ HSCT-transzplantáció (CD34+ szelektált sejtek): 64%-os 5 éves progressziómentes állapot (javuló WHO funkcionális státusz), illetve 23%-os mortalitás (fázis 2 tanulmány, 34 beteg). További tanulmányok folyamatban (nonablátív kondicionálás, jobb betegválogatás, csökkenő – 4% alatti – terápiafüggő halálozás, hasonló hatásosság)

- glukokortikoidok indikációi: korai bőr tünetek oedemás fázisa és/vagy ízületi és íngyulladás (<10 mg/nap); myositis, pericarditis: 20–30 mg/nap (gyorsan csökkentendő, MTX/AZ hozzáadása szóba jön); NB.15 mg/nap fölötti tartósabb adagolás veszélye: szklerodermás renális krízis
- fotoferézis: havonta 2 alkalommal 12 hónapig: a bőr-score szignifikáns javulása (még kevés tapasztalat)
- számos próbálkozás (chlorambucil, azathioprin (AZ), ciklosporin, MTX, 5-FU, colchicin, INF- α , INF- γ , relaxin, minocyclin, thalidomid, etanercept, thrombocytellenes terápia) eddig eredménytelen maradt

3.2. Raynaud-szindróma

- elkerülendő: hideg, huzat, légkondicionálás, amfetamin, ergotamin, béta-blokkolók
- előnyös: tartós nifedipin, nitroglicerín-paszta, sildenafil, losartan, ketanserín, szerotonin re-uptake gátlók, iloprost, alprostadil, endotelin-1-receptor-antagonisták, pentoxifyllin, ganglionblokkád, cervicalis és/vagy digitális szimpatektómia, arteria ulnaris revaszkularizáció
- bőrápolás: hidrofil krém, olajos fürdő, torna, masszáz, ujjvédő, fekélyek kezelése, calcinosis (warfarin)

3.3. Reflux oesophagitis, dysphagia, malabsorptio: antibiotikum (kéthetente rotálva), iv. hyperalimentáció

3.4. Intesztinális pszeudoobstrukció: oktreatid

3.5. Arthritis: NSAID, GC, fizioterápia

3.6. Alveolitis: CY, GC (korai esetek), N-acetylcystein

3.7. Tüdőinfekciók: antibiotikum, pneumococcus-, influenza-vakcinálás

3.8. Pulmonális hipertónia: oxigén, antikoaguláció, Ca-csatorna-blokkoló, prosztaciklin (epoprostenol), transzplantáció, endotelin-1-receptor-blokkoló (Bosentan)

3.9. Renális hipertenzív krízis: propranolol, clonidin, minoxidil, ACE-gátlók, dialízis; a transzplantáció legtöbbször nem opció!

4. Eosinophil fasciitis: perzisztáló esetekben kis vagy közepes dózisú GC

5. Polymyositis (PM), dermatomyositis (DM) kezelése

- GC: 0,5–3 mg/tskg/nap 1 hónapig, majd csökkentés (~5 mg másnaponta)

- AZ: 2–3 mg/tskg/nap vagy MTX: 7,5–25 mg/hét (mérsékelt súlyos esetekben)
- CY: 2–3 mg/kg/nap (súlyos esetekben, pulmonális érintettségben)
- Ciklosporin-A: 5 mg/tskg/nap, majd 2,5–3 mg/tskg/nap
- IVIG: juvenilis DM, refrakter esetek
- Refrakter esetekben: rituximab, mikofenolát mofetil, takrolimus, HSCT (különösen anti-Jo1-pozitív tüdőmanifesztáció esetén)
- Fizioterápia, gyógytorna: passzív átmozgatás, inak melegítése, ülés és állás 'újratanulása', orthesis (Achilles-ín), nyakrögzítő, légzési fizioterápia, izometriás gyakorlatok, korai aktív torna, izotóniás torna

6. Kevert kötőszöveti betegség kezelése: Mint a szindrómát képező betegségek kezelése

7. Szisztémás vasculitisek kezelése

7.1. Wegener-granulomatosis (WG)

7.1.1. Indukciós kezelés (kb. 3-4 hónap)

- GC: 1 mg/tskg/nap, max. 80 mg/nap; súlyos esetben 250–1000 mg MP iv. napokig)
- CY: 2 mg/tskg/nap po., vagy 15–20 mgts/kg iv. kéthetente – havonta) hasonló hatékonyságú; utóbbi alkalmazás előnye a ritkább infekció és leukopénia, hátránya a több relapszus
- MTX és AZ: közel azonos remissziós ráta 6 hónapra, de később több relapszus (nephritisben jobb a CY)
- Mikofenolát mofetil (MMF): 2–3 g/nap (hatásos, de hazánkban erre nincs törzskönyvezve)
- Alemtuzumab (CAMPATH-1H), infliximab, rituximab: hatásosnak ígérkező experimentális kezelések
- Autológ HSCT (jó eredmények, de kevés eset)

7.1.2. Fenntartó kezelés formái

- a beteg a remisszió elérése után még minimum 1 évig kap CY-t (1,5–2,0 mg/tskg/nap po., vagy 15–20 mg/kg/hó iv. dózisban)
- 3-4 hónapos CY-al végzett indukciós kezelés után AZ-ra lehet (0,5–3 mg/tskg/nap) átváltani, és legalább 1-2 évig adni. A 3. hónapban történt váltás ugyanolyan eredményt ad, mintha a betegek a megfigyelési időszakban (18 hónapig) CY-t szedtek volna
- előzetes eredmények alapján valószínűleg ugyanilyen jó lesz a MMF-ra való váltás is. Jelenlegi javallata: AZ-kezelés alatt bekövetkező relapszus
- hólyagtoxicitás (és hólyagrák) megelőzésére: i.v. CY esetén: 2-merkaptotanszulfonát (MESNA) + hiperhidráció

7.2. Óriás sejttes arteritis: GC 40 – 60 mg/nap, 1 hónap után csökkentés, majd kezelés a minimális szükséges dózissal kb. 2 évig

7.3. Polyarteritis nodosa: mint Wegener-granulomatosis (WG)

7.4. Mikroszkopikus polyangiitis: mint WG

7.5. Churg–Strauss-szindróma: GC, súlyosabb esetekben: mint WG

7.6. Takayasu-arteritis: GC 40–60 mg/nap, esetleg MTX-tal kombinálva, angioplastica

7.7. Henoch–Schönlein-purpura: GC 1 mg/tskg/nap; glomerulonephritisben plazmacsere +CY

7.8. Idiopathiás kután vasculitisek (a kezelések általában nem kielégítő): antigénstimulus megszüntetése, szisztémás vasculitis kezelése, GC (1 mg/tskg/nap), MTX, AZ, Dapson, NSAID, kolchicin (CY – súlyosabb mellékhatás-profilja miatt – általában nem ajánlott)

7.9. Esszenciális kevert cryoglobulinaemia: INF- α + ribavirin (HCV+ esetekben), GC, plazmacsere; rituximab (87%-ban hatásos)

7.10. Behçet-szindróma: helyi GC, thalidomid (100 mg/nap), aszpirin (325 mg/nap), INF- α , colchicin, szisztémás GC, AZ, ciklosporin A, etanercept (96%-ban hatásos); HSCT (jó hatás, de kevés eset)

8. Polychondritis recidivans

- GC: 40–60 mg/nap (csökkentés után fenntartódózis: 10–15 mg/nap)
- intralezionális GC
- Dapson
- refrakter esetekben: citotoxikus gyógyszerek, rituximab (86%-ban hatásos)
- szívbillentyűműtét, tracheostomia

9. Rheumatoid arthritis és rokon kórképek (külön előadás keretében)

A fenti vázlatos kezelési ajánlások részletesebben megtalálhatók a bevezetőben említett forrásmunkákban. Fontos hangsúlyozni, hogy a legtöbbször szeszélyes lefolyású autoimmun kórképek csaknem minden esetben megkövetelik a terápiás eljárások individualizálását. Ez utóbbinak azon kell alapulnia, hogy a kezelés alatt folyamatosan figyelemmel követendő az alapbetegség alakulása, a szövődmények fellépése, a gyógyszer-interakciók és -mellékhatások, továbbá, állandóan mérlegelendő a terápiás haszon és kockázat viszonya.

IMMUNPATOLÓGIAI BETEGSÉGEK ELKÜLÖNÍTŐ KÓRISMÉJE

Dr. Gergely Péter

Semmelweis Egyetem, Központi Immunológiai Laboratórium, Budapest

Az immunrendszer betegségei különféle formákban jelentkezhetnek. Az immunrendszer hiányos működése (= immunhiányos állapot, immundefektus) többnyire visszatérő és súlyos fertőzésekben nyilvánul meg. Az immunrendszer gyulladásos betegségei (= autoimmun betegségek és immunpatológiai gyulladásos kórképek) nagyon változatos formákban jelentkeznek. Az allergia viszonylag jól ismert betegségeket okoz. Az immunrendszer daganatai a malignus betegségekre jellemző vonások mellett speciális immunológiai következményekkel – pl. immundefektussal, autoimmunitással – járnak. A fentebb említett formák gyakran társulnak egymással. A mindennapos gyakorlatban elsősorban az ismeretlen eredetű gyulladásos betegségek esetén merül fel a gyakorló orvosokban az „immunológiai betegség” lehetősége (1. táblázat). A terjedelem korlátai miatt a továbbiakban csak ezek differenciáldiagnosztikai lehetőségeit tekintem át.

Az autoimmun betegségek felismerése nem mindig könnyű feladat. A szerteágazó tünetek és eltérések miatt a definitív szisztémás formákra ún. klasszifikációs kritériumok állnak rendelkezésünkre, melyek a diagnózis megállapítására nem mindig alkalmasak. Egy példával illusztrálva: a klasszikus (azaz évek óta fennálló) rheumatoid arthritis (RA) diagnózisa a régi (1987-es) ARA-kritériumok alapján megállapítható, mert a 7 kritériumból 4 biztosan megtalálható. Ugyanakkor a fél-egy év óta fennálló polyarthritis – melyből egy év múlva definitív RA lesz – sokszor nem meríti ki ezeket a kritériumokat.

Az alábbiakban lépésenként áttekintjük a diagnosztikai teendőket

1. „Immunbetegség” gyanúja esetén a legfontosabb feladat annak eldöntése, vajon egyetlen szerv gyulladásos (és/vagy szövetszövetpusztulással, pl. fibrózissal járó) betegségéről vagy szisztémás (több szervre, szervrendszerre lokalizált) betegségről van-e szó? Ezt már a gondos kikérdezés és a betegvizsgálat alapján sejteni lehet. De ha ezek alapján csak egyetlen szerv (pl. bőr vagy ízület) érintettsége állapítható is meg, a rutin laboratóriumi, illetve képalkotó vizsgálatok általában segítenek eldönteni a kérdést.
2. Fontos megállapítani a gyulladást. A gyulladás jelei: láz vagy hőemelkedés, gyulladt bőr, ízület stb., gyorsult We, emelkedett CRP, leukocytosis, esetleg thrombocytosis. (Figyelem: SLE-ben a

1. táblázat. Tünetek és leletek, melyek alapján a gyakorló orvosban felmerül az immunpatológiai betegség gyanúja

- Autoantitestek, pl. antinukleáris antitest (ANA), extrahálható nukleáris antigének (ENA) elleni antitestek jelenléte
- Hosszan tartó láz, hőemelkedés mellett infekció/daganatos betegség nem igazolható
- Hosszan tartó gyulladásos tünetek (arthritis/artralgia, myalgia), laboratóriumi eltérésekkel (gyorsult We, gamma-globulin-szaporulat, emelkedett CRP)
- Különös tünetek együtállása, pl. arthritis és bőrtünetek vagy neuritis, vese- és tüdőérintettség együtt stb.

gyulladást nem kíséri leukocytosis, a leukopenia, illetve jelentős lymphopenia viszont gyakori).

3. A vizsgálatok alapján megállapítható szervi érintettség:

a.) Bőrtünet:

- Exanthema: szisztémás lupus erythematosus (SLE) – többnyire jellegzetes, az arcon: vesperilio, ujjakon: livedo vasculitis, lupus pernio; szubakut kután lupus erythematosus (SCLE) – végtagokon, törzsen; diszkoid lupus erythematosus (DLE) – jellegzetes alakú és küllemű, hegesen gyógyuló exanthemák.
- Purpura: Sjögren-szindróma, bőr leukocytoclastikus vasculitis, szisztémás vasculitisek (vigyázat: nem lehet thrombocytopeniás eredetű!).
- Egyéb vasculitis (lupus pernio, körömágyvasculitis, stb): SLE, myositisek, szisztémás vasculitisek.
- Raynaud (kétfázisú): sclerodermák, SLE. Szisztémás tünetek hiányában: idiopathiás (de ha ANA, Scl-70, illetve anti-centromer-pozitív), a fenti betegségek első tünete lehet!
- Acrosclerosis, ujjbegy hegekkel, esetleg gangraenával – lokalizált sclerodermára jellemző.
- A kéz ízületei feletti bőr jellegzetes elváltozása a Gottron-tünet vagy Gottron-papula, mely dermatomyositisben észlelhető.

b.) Arthritis:

- Deformáló: RA (és rokon betegségek, pl. arthritis psoriatica stb.) – jellegzetes ízü-

leti elhelyezkedés, látható duzzanat és fájdalom, képpalkotó eljárással korán jelentkező osteoporosis és porc/csontruktúra (ízületi rés beszűkülése, eróziók).

- „Kolbászszzerűen” duzzadt ujjak: kevert kötőszöveti betegség (MCTD), posztinfekciós arthritisek.
- Nem deformáló arthritis/artralgia (gyakran csak reggeli ízületi merevség, és fájdalom jól látható duzzanat nélkül): szinte valamennyi szisztémás autoimmun/gyulladásos betegség kísérője lehet, nem patognosztikus.

c.) Izmok:

- Izomgyengeség: myositisek (a váll- és medenceöv izmainak állandó gyengesége); myasthenia gravis (gyengeség, mozgásra jelentkező fáradás különféle izmokban).
- Myalgia: gyakori, szinte minden szisztémás autoimmun betegségben előfordul, de nem patognosztikus.

d.) Tüdő:

- Köhögés, dyspnoe: fibrotizáló alveolitis esetén fontos elkülöníteni a rendszerbetegségektől. A szisztémás scleroderma, Sjögren-szindróma, RA gyakran okoz tüdőelváltozást, de az alapbetegség tünete dominálnak. Alapbetegség hiányában az „idiopathiás” tüdőfibrosis/alveolitis diagnózis állapítható meg. Alveolitis gyanúja esetén nagy felbontású CT (HRCT) és légzésfunkciós vizsgálatok – beleértve a CO-diffúziós kapacitást is – végzendők!
- Egy- vagy többgócú infiltrátumok: a szisztémás autoimmun betegségek közül az RA, a Wegener-granulomatosis, illetve az eosinophiliával járó Churg–Strauss-szindróma említhető meg. Mivel ilyen képet nagyon sok más betegség is okoz, az elkülönítés sokszor nagyon nehéz. A szövettani vizsgálat többnyire segít a kórismezésben.
- Haemoptoe: nagyon sok betegségben előfordul, a szisztémás autoimmun betegségek közül Wegener-granulomatosisban és a ritka Goodpasture-szindrómában van diagnosztikai jelentősége.
- A pleuritis (esetleg pericarditis) számos szisztémás autoimmun betegségben fordul elő: SLE-ben talán a leggyakoribb, de RA-ban, sclerodermában, szisztémás vasculitisekben is előfordul.

e.) Idegrendszer:

A fejfájás nagyon gyakori. Jellegetes az arteritis temporalisban jelentkező új típusú fejfájás, mely az időskori betegség első tünete lehet. SLE-ben gyakori a „lupusos

fejfájásnak” nevezett tünet, mely agyi vasculitis következménye. Az egyébként ritka agyi vasculitisnek is egyik tünete is lehet.

Fiatalkori stroke, illetve más artériás trombózis mögött érdemes thrombophiliát keresni, beleértve az antifoszfolipid szindrómát (APS-t) is.

Perifériás neuritis nagyon sokféle okból keletkezhet, a degeneratív okok mellett érdemes gyulladásos betegségekre is gondolni (SLE, Sjögren-szindróma, vasculitisek, pl. Wegener-granulomatosis stb.).

f.) Rutin laboratóriumi eltérések

- Vörösvértest-süllyedés (We): a gyulladás egyik leggyakrabban használt fokmérője. Extrém értékeket találunk arteritis temporalisban és polymyalgia rheumaticában, de bármely súlyos gyulladásos betegségben. A fenti betegségekben, valamint arthritisekben a terápia hatékonyságának monitorozására is alkalmas. Sjögren-szindrómában, kiváltképpen a jelentős hypergammaglobulinaemiával járó formákban mindenféle gyulladásos aktivitás nélkül is kóros (akár 100 mm/ó körüli értéket mérhetünk folyamatosan). SLE-ben a We kevésbé alkalmas a betegség monitorozására.
- CRP: Nagyjából ugyanolyan értékű (bár specifikusabb), mint a We. Ha SLE-ben kóros értéket észlelünk, elsősorban interkurrens infekcióra kell gondolnunk.
- Vese (vizeletvizsgálat, vesefunkciók): a proteinuria és a szemcsés cilinderek ürítése glomerulonephritisre utal, a gyors progressziójú formákban a kreatininszint emelkedése és a hipertensio rossz prognosztikus jelnek tekintendő. Az idiopathiás (monoszisztémás) nephritisek mellett SLE-ben és vasculitisekben találkozhatunk ilyen eltérésekkel.
- Májfunkciók: emelkedett transzaminázszinttel nagyon sokféle gyulladásban találkozhatunk, elsősorban a szisztémás vasculitisekben. Az autoimmun májbetegségek különféle típusú májfunctiós eltéréseket okozhatnak. Az AMA-pozitivitás évekkal a primer biliáris cirrhosis manifesztálódása előtt pozitív lehet. Kóros májfunctiós értékek esetén gondolnunk kell a B és C hepatitisvírus jelenlétére, esetleg gyógyszerátalomra is (a metotrexát vagy azatioprin pl. ismert hepatotoxikus).
- Vértkép: a krónikus gyulladás jellegzetesége az enyhe-közepes fokú vashiányos anaemia. Ritkán hemolízis is előfordul (pl. SLE-ben). A legtöbb gyulladásos

betegségben leukocytosist látunk, melynek mértéke nagyjából követi a gyulladás fokát. Kivétel az SLE, ahol leukopenia (és lymphopenia) észlelhető a gyulladás mellett. Sjögren-szindrómában szintén gyakori a leukopenia, de ez így van inaktív állapotban is. A thrombocytopenia elsősorban SLE-ben fordul elő (az ITP-n kívül), és gyakran észlelhető másodlagos antifoszfolipid szindrómában.

- g.) **Hisztológia:** Szinte nincsen olyan immunpatológiai betegség, ahol ne lenne a szövettani vizsgálatnak diagnosztikus értéke. Az alábbiakban csak a legfontosabbakat említem:
bőr: vasculitisek diagnózisa és differenciáldiagnózisa;
- **vese:** glomerulonephritisek diagnózisa, differenciáldiagnózisa, lupus nephritis prognózisának megállapítása;
 - **tüdő** (elsősorban a nyílt biopszia): vasculitisek diagnózisa, differenciáldiagnózisa;
 - **izom:** myositisek diagnózisa, differenciáldiagnózisa;
 - **nyálmirigy:** Sjögren-szindróma diagnózisa;
 - **pajzsmirigy:** Hashimoto-thyreoiditis diagnózisa;
 - **vékonybél-biopszia:** coeliakia diagnózisa stb.
- h.) **Immunológiai laboratóriumi eltérések:** Az immunológiai laboratórium fontos szerepet játszik a betegségek diagnózisában, elkülönítésében és az aktivitás megítélésében. A vizsgálatokat a kórisme megállapításának abban a szakaszában kell kérni, amikor már elképzelés van arról, hogy körülbelül melyik csoportba tartozó betegségről van szó. Nincs „immunológiai” vagy „autoimmun” panel!

Az alábbiakban a leggyakrabban végzett vizsgálatok diagnosztikai jelentőségét tekintem át.

Fontos szabály: az autoantitestek jelenléte klinikai tünetek nélkül nem egyenlő az autoimmun betegséggel!

- **Antinukleáris antitest (ANA):** a legtöbb szisztémás autoimmun betegségben (pl. SLE-ben, Sjögren-szindrómában) pozitív, ilyenkor további vizsgálatra van szükség.
- **Anti-DNS:** a kettősszálú (ds) DNS elleni antitest gyakorlatilag csak SLE-ben fordul elő, az ss-DNS elleni antitest nagyon sok más betegségben is pozitív, nincs diagnosztikai jelentősége.
- **Anti-hisztin antitest:** nagyon sok szisztémás autoimmun betegségben előfordul, elsősorban SLE-ben.
- **Anti-SS-A és SS-B:** leggyakrabban SLE-ben és Sjögren-szindrómában fordul elő, sicca tünetek esetén a pozitív letetnek diagnosztikus értéke van.

- **Anti-Scl-70:** leggyakrabban szisztémás scleroderma-ban észlelhető, de előfordul SLE-ben is.
- **Anti-RNP:** több autoimmun betegségben előfordul. Önmagában diagnosztikai értéke kevés, de az MCTD többi tüneteivel együtt megerősíti a diagnózist.
- **Anti-Sm:** SLE-re jellemző, más betegségben nemigen fordul elő.
- **Anti-Jo-1:** a dermatomyositis vagy polymyositis tüneteivel járó ritka anti-szintetáz szindrómában fordul elő (ami az bőr/izomgyulladás mellett tüdő- és ízületi érintettséggel jár).
- **Anti-centromer antitest:** elsősorban a lokalizált (acroscleroticus) sclerodermára jellemző.
- **ANCA:** a c-ANCA nagyon specifikus Wegener-granulomatosisra, a p-ANCA kevésbé specifikus a ritka mikroszkopikus polyangiitisre. Az ANCA teszt nagyon sok betegségben pozitív lehet, ezért a pozitivitás önmagában kevés információval szolgál.
- **RF:** Az IgM osztályba tartozó RF nagyon gyakran mutatható ki autoimmun betegségekben, de sajnos infekciókban és daganatokban is. A RA jellegzetes tünete mellett észlelhető RF-pozitivitás megerősíti a diagnózist, és a szeropozitivitás általában rosszabb indulatú betegségre utal.
- **CCP:** az anti-flaggrin antitest (ciklikus citrullinált peptid) RA-ra meglehetősen specifikus. Jelenléte az RA rosszabb prognózisú formájára utal.
- **Anti-kardiolipin antitest (ACL), béta-2-glikoprotein elleni antitest (β 2GPI) és lupus antikoaguláns (LA):** az elsődleges és másodlagos antifoszfolipid szindróma (APS) diagnózisához nélkülözhetetlen. Fontos: mind a három vizsgálat elvégzése szükséges! Átmeneti anti-kardiolipin antitest gyakran fordul elő infekciók után.

Daganatos betegségek és autoimmun betegségek kapcsolata

A szisztémás autoimmun betegségeket és a daganatokat gyakran el kell egymástól különíteni, mert néha nagyon hasonló tüneteket okoznak. Ugyanakkor tudni kell, hogy a két betegség gyakran társul egymással. Ismert pl., hogy RA-ban sokkal gyakoribb a nem-Hodgkin-lymphoma, mint más betegpopulációkban. Sjögren-szindrómában is gyakori a másodlagos lymphoma kialakulása. Ugyancsak ismert, hogy a myositisekben a tünetek mögött kb 10%-ban lehet malignus daganatot kimutatni. Lymphomákban viszonylag gyakori az autoimmun reakció, autoantitest-termelés, ami nemritkán klinikai tüneteket is okoz (pl. hemolízis CLL-ben, myasthenia thymomában stb).

Gyógyszerek és autoimmun betegségek

Néhány gyógyszer autoimmun betegséget tud kiváltani (2. táblázat). A gyógyszer okozta autoimmun beteg-

ségek azonban nem gyakoriak. A bőr leukocytoclastic vasculitisei mintegy 10%-ában sikerül kiváltó okként gyógyszert megjelölni, ezek az esetek a gyógyszer elhagyása után többnyire meg is gyógyulnak. Az utóbbi évek felkapott témája a biológiai készítmények, azon belül is a TNF-alfa-gátlók autoimmun reakciót kiváltó hatása. Bár a manifest SLE nagyon ritka, a tünetmentes autoantitest (ANA és anti-DNS) pozitivitás a betegek jelentős hányadában előfordul. Ez nem meglepő, hiszen a prokainamidot (mely ismert mint SLE-t indukáló gyógyszer) szedő betegek döntő többségében ANA-pozitivitás jelentkezik, SLE pedig csak a betegek néhány százalékában alakul ki.

Összefoglalás

A szervspecifikus autoimmun betegségek viszonylag könnyen megállapíthatók, ha konkrét szervi tünetek vannak. Szisztémás autoimmun betegségek gyanúja esetén első feladat a szervi érintettség tisztázása. A rutin vizsgálatok és képalkotó eljárások mellett kiemelkedő (de ritkán perdöntő) szerepe van a speciális immunológiai vizsgálatoknak. A szövetten gyakran szükséges az egyértelmű diagnózis (esetleg prognózis) megállapításához. A legtöbb szisztémás autoimmun betegség megállapítását klasszifikációs kritériumok segítik. Még ezek látszólagos egyértel-

2. táblázat. Gyógyszer okozta autoimmunitás

Gyógyszer	Betegség
Hidralazin	SLE
Prokainamid	SLE
Penicillamin	myasthenia gravis
Alfa-metildopa	autoimmun hemolitikus anaemia
Szulfonamidok	SLE, bőr-vasculitis
TNF- α -gátlók	SLE, sclerosis multiplex

mű utalása esetén is fontos a többi szóba jöhető lehetőség számbavétele és kritikus analízise. Ezek közül kiemelten fontosak a malignus daganatok és az infekciók.

Irodalom

1. **Czirják L (szerk):** Klinikai Immunológia, Medicina, Budapest, 2006
2. **Gergely P:** Immunológiai laboratóriumi diagnosztika. Háziorvos Továbbképző Szemle 2006; **11**: 360-365.
3. **Villalta D et al.:** The laboratory approach to the diagnosis of autoimmune diseases: is it time to change? Autoimmun Rev 2007; **6**: 359-365.

SAVFÜGGŐ KÓRKÉPEK

Dr. Herszényi László

Semmelweis Egyetem, II. Belgyógyászati Klinika, Budapest

A gyomor sósavválasztásának élettani ingere a hisztamin, az acetilkolin és a gasztrin. A savtermelés végső lépcsője a H^+/K^+ ATP-áz, az ún. „protonpumpa”. A savszekréciót fokozó három mediátor (gasztrin, hisztamin, acetilkolin) egymással összefüggésben van. A hatékony savszekréció-gátlás alapvetően megváltoztatta a savfüggő betegségek kezelését. A protonpumpa-gátló (PPI) szerek hatékonyabban csökkentik a gyomorsav-szekréciót, mint a H_2 -receptor-antagonisták (H_2RA). A PPI-szerek szelektíven és irreverzibilisen gátolják a gyomorban a parietális sejt kanalikuláris membránjának szintjén a H^+/K^+ ATP-áz enzimet („protonpompát”), amely a savszekréció folyamatának végső lépcsője. Az alábbiakban áttekintjük a savfüggő betegségekkel kapcsolatos legfontosabb gyakorlati szempontokat.

Gastrooesophagealis reflux betegség (GERD)

A gastrooesophagealis refluxbetegség (GERD) új meghatározása (Montreal definíciója) értelmében a GERD a gyomortartalom visszaáramlásából adódó állapot, amely a betegnek kellemetlenséget okozó tünetek és szövődmények összessége.

A GERD korábbi osztályozása során megkülönböztettünk nem-erozív (NERD) és erozív refluxbetegséget (ERD), külön csoportot képezett a szövődményes ERD (fekély, strictura, Barrett-nyelőcső, nyelőcső-adenocarcinoma). A régi osztályozás morfológiai alapú, endoszkópia-orientált szemléletet tükrözött.

A GERD új osztályozása (Montreal-klasszifikáció) alapvetően tünetorientált beosztás, kevésbé támaszkodik az endoszkópos eltérésekre. Az új klasszifikáció értelmében két nagy tünetcsoportot:

- a.) oesophagealis szindrómát és
- b.) extraoesophagealis szindrómát különböztetünk meg.

Az oesophagealis szindrómán belül tünetekkel járó szindróma és nyelőcsősérüléssel járó szindrómákról beszélhetünk, míg az új klasszifikáció értelmében az extraoesophagealis szindróma bizonyított (egyértelmű) és javasolt (lehetséges) összefüggések alcsoportjait tartalmazza.

1. Oesophagealis szindróma

Tünetekkel járó szindróma

Típusos refluxos szindróma: A típusos refluxos tünetek (epigasztriális égő érzés, savas regurgitáció, szegy-

csont mögötti égő érzés – heartburn) annyira jellegzetesek, hogy rendszerint a tünetek megfelelő értékelése alapján, egyéb kivizsgálás nélkül is felállítható a GERD helyes kórisméje.

Mellkasi fájdalom szindróma: A GERD-asszociált mellkasi fájdalom gyakorlati fontosságát támasztja alá az a tény, hogy a konszenzus ezt a kérdéskört az oesophagealis szindróma főcsoportba sorolta. A GERD-hez társuló mellkasi fájdalom a nem szíveredetű mellkasi panaszok leggyakoribb oka.

Nyelőcsősérülést okozó szindróma

Az oesophagealis szindróma másik nagy alcsoportja az organikus eltéréseket foglalja össze, ahol az endoszkópos kép (és szövettani vizsgálat) alapján ítélik meg a léziók súlyosságát (oesophagitis, strictura, Barrett-nyelőcső, nyelőcső-adenocarcinoma).

2. Extraoesophagealis szindróma

Az extraoesophagealis szindrómán belül bizonyított (egyértelmű) és javasolt (lehetséges) összefüggések alcsoportjait különböztetjük meg.

- *Bizonyított összefüggések:* Ebbe a csoportba az idült köhögés, az idült laryngitis, az asthma bronchiale és a dentális eróziók tartoznak. Ezek az eltérések szoros összefüggést mutatnak a GERD-del.
- *Javasolt összefüggések:* Számos egyéb kórkép esetében (pl. sinusitis, tüdőfibrosis, pharyngitis, recidiváló otitis media, obstruktív alvási apnoe) szintén felmerült a GERD kórélettani szerepe, de az összefüggés nem egyértelmű.

Mi újat hozott a Montreal-definíció és osztályozás?

A GERD új meghatározásának és osztályozásának lehetséges előnyeit az 1. táblázat foglalja össze. Az új osztályozás egyértelművé teszi a GERD diagnózisának szükséges feltételeit. Az új megközelítés a korábbi morfológiai szemléletű, endoszkópia-alapú szemlélet helyett egy merőben új, tünetorientált szemléletet nyújt a mindennapi gyakorlat számára. Nemzetközi adatok arra utalnak, hogy az új szemlélet az alapellátásban és a rutin belgyógyászati gyakorlatban jól alkalmazható: az esetek legnagyobb részében a tünetorientált megközelítés kiválthatja a részletes kivizsgálást.

A GERD kórisméje

A kivizsgálás során az alábbi kérdésekre kell választ keresnünk:

- Valóban reflux okozza-e a tüneteket?
- Milyen fokú a nyálkahártya-károsodás?
- Igazolható-e strukturális elváltozás-szövődmény?

A gyomorégés és a savas regurgitáció annyira jellegzetes tünetek, hogy meglétük esetén akár el is kerülhetnek a diagnosztikus vizsgálatok. Ezt tekintjük tünetvezérelt diagnosztikának. GERD gyanúja esetén az elsődleges vizsgálati módszer az endoszkópos vizsgálat. Az endoszkópia elvégzése kötelező:

- időskorban frissen kezdődő refluxos tünetek;
- „alarm” tünetek (dysphagia, fogyás, anaemia, haematemesis, ismétlődő hányás);
- nem megfelelő terápiás válasz, valamint
- gyakori relapszus esetén.

Barrett-nyelőcső és/vagy dysplasia igazolását követően rendszeres endoszkópos követésre van szükség.

A nyeléses röntgenvizsgálat (báriumos kontraszt özofagográfia) háttérbe szorult, elsősorban dysphagia esetén jön szóba alkalmazása.

A 24 órás pH-monitorozás a GERD kimutatásának érzékeny módszere. Endoszkóposan igazolható reflux vagy típusos tünetek megléte esetén nem szükséges elvégezni. A pH-monitorozás indokolt lehet az endoszkópos negatív reflux (NERD) gyanúja esetén, valamint akkor, ha a panaszok kiváltásában bizonytalan a reflux szerepe.

A nyelőcső-manometria elvégzése csak antireflux műtét előtt indokolt.

A többsatornás intraluminális impedancia (multi-channel intraluminal impedance – MII) a nyelőcső-funkció és a GERD megítélésének modern módszere. Az impedanciavizsgálat segítségével különbséget lehet tenni a folyadék-, illetve a gázreflux között. A beépített pH-mérő lehetővé teszi a savas és nem savas reflux elkülönítését is.

Az ún. PPI-terápiás teszt (ex juvantibus elkezdett PPI adására észlelt kedvező terápiás válasz) sok esetben hasznos, szenzitív, olcsó módszer. Extraoesophagealis manifesztáció gyanúja esetén a diagnosztikus algoritmus során a PPI teszt az első választandó módszer.

Kezelés

A GERD kezelése diétás és életmódbeli változtatásokból, gyógyszeres kezeléssel, valamint sebészeti megoldásból állhat. A kezelés során nemcsak az oesophagitis gyógyulására, hanem a lehető legteljesebb tünetmentességre kell törekedni.

Az életmódbeli tanácsok ajánlásakor fontos szem előtt tartani, hogy a betegek jelentős része nem képes azokat maradéktalanul betartani, önmagukban rendszerint nem elégségesek.

1. táblázat. A gastrooesophagealis refluxbetegség (GERD) Montreal-klassifikációjának előnyei

- A GERD új megközelítése
- A klinikai eredmények egységes értelmezése
- Egyértelművé teszi a GERD diagnózisának szükséges és nélkülözhetetlen feltételeit
- Egységesíti a Barrett-nyelőcső diagnózist
- A régi morfológiai szemléletű, endoszkópia-alapú megközelítés helyett beteg- és tünetorientált szemléletet nyújt
- A gyakorló orvos, belgyógyász számára egyszerűsíti a GERD diagnózist és osztályozását
- Extraoesophagealis kórképek egyértelmű csoportosítása
- Növeli a gyakorló orvos szerepét és felelősségét a GERD kezelésében és a betegek gondozásában

A GERD gyógyszeres kezelése során a nyelőcső perisztaltikájának és a LES működésének prokinetikus szerekkel történő befolyásolása, és a gyomorsav-szekréció savszekréció-gátlókkal történő csökkentése jön szóba.

A jelenleg rendelkezésre álló prokinetikus szerek (metoclopramid, domperidon, baclofen) hatékonysága rendszerint nem megfelelő. A baclofen rutinszerű alkalmazásának határt szabnak a gyakori mellékhatások.

A klinikai gyakorlatban egyértelműen a savszekréció-gátlók alkalmazása terjedt el. A gyógyszeres kezelés során két stratégia ismert. A nemzetközi és a hazai ajánlások a kezdettől fogva PPI-kezeléssel alapuló leépítő („step-down”) stratégiát részesítik előnybe a felépítő („step-up”) stratégiával szemben (amelynek csupán a legutolsó lépcsőjét jelenti a PPI-kezelés).

A jelentős recidívaarány miatt rendszerint fenntartó kezelésre is szükség van. A fenntartó kezelés során a tünetmentességre és a még hatékonyan bizonyuló legkisebb gyógyszerdózisra kell törekedni. A fenntartó kezelés rendszerint megegyezik a „step-down” kezelési stratégiával.

A szövődményes GERD (ulcus, strictura-stenosis, adenocarcinoma) kialakulására az ún. vészjelző („alarm”) tünetek (dysphagia, odynophagia, vérzés, anaemia, fogyás) hívhatják fel a figyelmet.

Atípusos-extraoesophagealis tünetek esetén a helyes diagnózis felállításához nagy segítséget nyújt a PPI-terápiás teszt. Általános terápiás elv, hogy ilyen esetekben dupla dózisz PPI-kezelésre van szükség, a terápia időtartama pedig legalább 3–6 hónap.

A terápiás sikertelenség legfőbb oka a rossz diagnózis. Ilyenkor rendszerint motilitási zavarról (pl. meglassult gyomorürülésről), vagy akár organikus okról (pl. achalasiáról) lehet szó. Idős betegek első alkalommal jelentkező súlyos oesophagitise esetén mindig gondolni kell gyógyszerek (pl. antibiotikumok: doxycyclin, clindamycin; nem-szteroid gyulladásgát-

lő; káliumsó; vas-szulfát; chinidin; biszfoszfonát) által okozott ún. „pill” oesophagitisre. Terápiás sikertelenség esetén a beteg nem megfelelő együttműködését is feltétlenül számításba kell venni.

Súlyos, gyógyszeres kezelésre refrakter GERD esetében, valamint szövődmények megjelenésekor műtéti beavatkozás szükséges. A laparoszkopos anti-reflux műtét azon fiatal betegek körében is egyre inkább el fog terjedni, akik nem vállalják a hosszas, évekig-évtizedekig tartó, költséges gyógyszeres kezelést. A PPI-kezelésre adott korábbi jó terápiás válasz esetén rendszerint nő az antireflux műtét sikeressége.

A GERD kezelésében újabban endoszkópos technikákat is kidolgoztak. A rendelkezésre álló adatok alapján az endoszkópos kezelés esetén az indikációs kör, a biztonságosság, valamint a tartós hatás jelenleg még megválaszolatlan kérdések.

H. pylori-asszociált pepticus fekélyek

A PPI-szerek önmagukban is hatékonyan meggyógyítják a gyomor-, illetve a nyombélfekélyeket. A H₂RA-kezelés során a gyógyulási arány és a tünetmentesség gyorsasága elmarad a PPI-szerekéhez képest. A *H. pylori*-infekció eradikációja nélkül azonban a fekélyek éves recidívája elérheti a 80%-ot. Emiatt minden aktív vagy remisszióban lévő *H. pylori*-asszociált gasztroduodenális fekély esetében el kell végezni az infekció eradikációját. Az utóbbi években kiderült hogy a *H. pylori*-infekció eradikációja önmagában is elégséges a peptikus fekélyek gyógyulásához.

A H. pylori-fertőzés eradikációja

A nemzetközi és hazai konszenzuskonferenciák állásfoglalásai értelmében a *H. pylori* eradikáció feltétlenül indokolt, javasolt, vagy pedig egyéni mérlegelést követően elvégezhető. A legújabb ajánlásokat a 2005-ös évi ún. Maastricht-3 konszenzuskonferencia fogalmazta meg. Az eradikációs kezelések alapját a PPI-alapú hármas kombinációjú kezelések jelentik. A hármas kombinációjú kezelések összehasonlításakor a különböző PPI-szerek azonos hatékonyságúak. A *H. pylori*-fertőzés első vonalbeli kezelését a hétnapos PPI-alapú (PPI+clarithromycin+amoxicillin vagy metronidazol) kombinált terápia jelenti. Az esetek 10–25%-ában ismételt kezelés szükséges. A *H. pylori*-eradikációs kezelés sikerességét minden esetben le kell ellenőrizni. A *H. pylori*-ellenes kezelés sikertelenségének legfontosabb okai: clarithromycin (és/vagy metronidazol)-rezisztencia; a beteg nem megfelelő együttműködése és a gyógyszerhatóanyag farmakogenetikai, farmakokinetikai tulajdonságai. Lehetséges megoldás a szekvenciális kezelés, illetve az újabb antibiotikumok (pl. levofloxacin) alkalmazása.

H. pylori-negatív fekélyek

A *H. pylori*-negatív fekélyek közül a nem-szteroid gyulladásgátlók (NSAID) és az aszpirin (ASA) által okozott fekélyeknek van a legnagyobb gyakorlati jelentősége.

Az NSAID-szedő betegek 30–50%-ában dyspeptiás panaszok jelentkeznek. Az endoszkópos vizsgálatok során a krónikus NSAID-szedők 10–30%-ában peptikus fekélyek (főleg gyomorfekély), 30–50%-ban pedig gyomornyálkahártya-eróziók igazolhatók. A fekélyek jelentős részének nincs igazi klinikai jelentősége (spontán is meggyógyulnak), ezért a felső tápcsatornai súlyos szövődmények aránya jóval kisebb (1–3%). A súlyos szövődmények halálozása eléri a 10%-ot. Az NSAID-szerek nemcsak felső tápcsatornai szövődményeket okozhatnak, hanem a nyelőcső, vékonybél és a vastagbél szintjén is fekélyeket, perforációt, vérzést, szűkületet idézhetnek elő. ASA-szedés mellett a fekélyek prevalenciája meghaladja a 10%-ot. A felső tápcsatornai vérzések kockázata egyértelműen dóziszfüggő, az ASA dózisának növelése exponenciálisan fokozza a kockázatot, de a kis dózisz (100 mg) ASA szedése is 2,5-szeres relatív kockázattal jár. A vérzés kockázata gyakorlatilag független az ASA típusától.

Gasztrointesztinális szempontból fontos gyakorlati kérdés a fokozott kockázatú („high risk”) betegcsoport meghatározása. A kis-átlagos kockázati betegcsoportba azok a 65 év alatti, aszpirint nem szedő betegek tartoznak, ahol a kórelőzményben nem szerepel korábbi felső tápcsatornai esemény. Újabban az NSAID-kezelés mérlegelésekor a gasztrointesztinális kockázat mellett a kardiovaszkuláris kockázatot is figyelembe kell venni.

Az NSAID okozta gastropathia kezelésében döntő tényező a megelőzés. Jelenleg az NSAID-asszociált tápcsatornai szövődmények kockázatát az NSAID-kezelés gondos mérlegelése mellett az újabb, gasztrointesztinális szempontból biztonságosabb NSAID-szerek, valamint a profilaktikus kezelés (gasztroprotekción) alkalmazása révén lehet csökkenteni. A coxibok összességében 50–60%-kal csökkentik a klinikailag jelentős felső GI események-szövődmények relatív kockázatát. Coxib-kezelés indítása előtt a gasztrointesztinális kockázat mellett a kardiovaszkuláris kockázatot is figyelembe kell venni. Krónikus NSAID-szedés esetén a nagy kockázatú („high risk”) csoportban ajánlatos a kiegészítő, profilaktikus kezelés (gasztroprotekción). Az NSAID-asszociált fekélyek gyógyszeres profilaxisa leghatékonyabban a PPI-szerek alkalmazásával érhető el. Az ASA-asszociált gasztroduodenális léziók elsődleges és másodlagos profilaxisában is a PPI kezelés a leghatékonyabb. Az ASA-asszociált fekélyvérzést követően az újrávérzés kockázatát az ASA mellett alkalmazott PPI-védelem jobban csökkenti, mint a ticlopidin- vagy a clopidogrel-monoterápia. A prosztaglandin-analóg misopros-

tol dózisfüggő módon a gyomor- és nyombélfekélyekkel szemben védő hatása van, de alkalmazásának határt szabnak a dózisfüggő mellékhatások, mint pl. a hasmenés, hányás, hasi görcsök.

Az NSAID-asszociált fekélybetegségben a *H. pylori* szerepe bizonytalan. A fekélyes szövődmények szempontjából a *H. pylori* és az NSAID-szedés független rizikótényezőknek tekinthetők, amelyek külön-külön károsítják a gyomornyálkahártyát. Az NSAID-kezelés előtt elvégzett *H. pylori*-eradikáció csökkenti a fekélyek incidenciáját, ezért tartós NSAID-szedés előtt, vagy a nagy kockázatú csoportban érdemes elvégezni az eradikációs kezelést.

Az NSAID-asszociált gastropathia megelőzése céljából az eltérő gasztrointesztinális és kardiovaszkuláris kockázati csoportokat egyaránt figyelembe kell venni. A költséghatékonysági szempontok alapján a kis (átlagos) kockázatú populációban továbbra is a hagyományos NSAID-szerek alkalmazásának van realitása. A nagy kockázatú betegcsoportban a coxi-

bok csökkentik a tápcsatornai szövődmények arányát. A nagy kockázatú betegcsoportban azonban a coxib-kezelés reális alternatívája a hagyományos NSAID-szerrel együtt alkalmazott PPI-alapú gyógyszeres profilaxis. Fokozott szív-érrendszeri kockázat esetén a nem NSAID-típusú fájdalomcsillapítást is mérlegelni kell.

Irodalom

1. **Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P és mtsai.:** The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol* 2006; **101**: 1900-1920.
2. **Hagymási K, Tulassay Z:** A *Helicobacter pylori* eradikációjának legújabb szempontjai és a bakteriális rezisztencia jelentősége. *Orv Hetil* 2008; **43**: 2029-2035.
3. **Herszényi L:** A nem szteroid gyulladáscsökkentő okozta gastropathia. A megelőzés újabb szempontjai. *LAM* 2007; **17**: 275-280.

AZ IBD AKTUÁLIS KÉRDÉSE

Dr. Lakatos Péter László

Semmelweis Egyetem, I. Belgyógyászati Klinika, Budapest

A Crohn-betegség (CD) krónikus gyulladásozós betegség, amely a gyomor-bélrendszer bármely területét érintheti. A betegség patogenezise csak részben ismert, különböző környezeti és host (pl. genetikai-, epiteliális-, immun- és nem immun-) tényezők együttesen vezetnek a krónikus gyulladásozós folyamat elindításában. A betegségre a bél transzmurális gyulladása jellemző, gyakori a lefolyás során az intesztinális – köztük szűkület és fisztula – és extraintesztinális szövödmények megjelenése. A konvencionális terápiás lehetőségek (mesalazin, antibiotikumok, szteroidok és immunmodulánsok) hosszú távú klinikai eredménye a betegek jelentős részében nem megfelelő, a betegség egyes esetekben csak nagy dózisú szteroidkezelésre reagál annak minden ismert mellékhatásával. A hatás időtartama azonban rövid, és már egy év elteltével is kb. a betegek harmadában szteroidrezisztenciával, illetve -dependenciával kell számolni. Mindez természetesen gyakori hospitalizációs igényhez vezet. Az 1990-es évek második felében széles körben hozzáférhetővé váltak a TNF-alfa elleni antitestek előbb Crohn-betegségben, majd colitis ulcerosában. A biológiai kezelés részletei, így a dózisoptimalizálás, együttes terápia, illetve természetesen a mellékhatások, valamint a kezelés abbahagyásának feltételei jelentik ma az IBD aktuális kérdéseit. Kérdés továbbá az is, hogy az új kezelési stratégiák mennyiben teszik lehetővé a betegség természetes lefolyásának megváltoztatását, így pl. szövödmények (perforáció-tályog-szűkület) megelőzését, a sebészeti beavatkozások csökkentését és persze az életminőség normalizálását.

A kezdeti randomizált, kettős vak vizsgálatokban az infúzióban adható infliximab, majd az adalimumab és certolizumab is hatékonyan bizonyult mind a lúminális, mind a fisztulával szövödmött Crohn-betegség terápiajában, mind a remisszió indukciójában, mind annak fenntartásában. Az első multicentrikus, kettős vak, randomizált, kontrollált (RCT) vizsgálatban az infliximab rövid távú hatékonyságát vizsgálták 108 közepes-súlyos aktivitást mutató lúminális Crohn-betegben. A betegek 5, 10, illetve 20 mg/tskg egyszeri infúziós kezelésben részesültek. Az elsődleges végpont a 4. héten mért klinikai válasz volt. A válaszadás aránya 81%, 50% és 64% volt az előbb említett dózissorrendnek megfelelően, ami szignifikánsan jobb volt a placebo-csoporthoz (17%) képest. A 12. héten az infliximabinfúzióval kezelt csoportban a válaszadás még mindig szignifikánsan jobbnak adódott (influximab 41% vs. placebo 12%). Ezt követően vizsgálták az infliximabkezelés hatékonyságát és mellékhatásait fenntartó kezelésként is. Az ACCENT 1 (A

Crohn's Disease Clinical Trial Evaluating Infliximab in a New Long Term Treatment Regimen) tanulmányban 573 CD-beteg részesült fenntartó, 8 hetenként adott infliximabkezelésben az indukciót (0, 2 és 6 hetes infúziók) követően. Az infliximab fenntartó kezelés mind a 30., mind az 54. héten szignifikánsan jobbnak bizonyult a placebohoz képest. A 30. héten a betegek 42, illetve 21%-a volt remisszióban ($p=0,0001$; $OR=2,71$, 95% CI 1,6–4,6) és nem volt különbség az 5 és 10 mg/tskg csoportok között. A hatékonyság idővel csökkent, de még az 54. héten is az infliximabkezelésben részesülő betegek 33%-a volt remisszióban, szemben a placebo-csoportban elért 14%-kal ($p=0,0001$; $OR=3,17$, 95% CI 1,7–5,8). A perianális és enterokután fisztulázó betegek csoportjában (ACCENT2) hasonló séma szerint részesültek a betegek ($n=306$) 5 mg/tskg infliximab- vagy placebokezelésben az indukciót követően. A betegek 69%-a érte el az elsődleges végpontot, azaz a drenáló fisztulák számának (illetve hozamának) 50%-os csökkentését, ők kerültek randomizálásra. Az 54. héten az infliximabkezelésben részesülő betegek 36%-ában észlelték az összes fisztula záródását, szemben a placebo-csoportban a betegek 19%-ával ($p=0,009$; $OR=2,37$, 95% CI 1,2–4,6). A klinikai válasz is hasonló arányban különbözött (46% vs. 19%, $p=0,001$; $OR=2,8$, 95% CI 1,5–5,2). Csökkent a hospitalizációs igény és a sebészeti beavatkozások száma is, az életminőség javulása mellett. A nyálkahártya-gyógyulás mértéke is nagyobb volt a fenntartó kezelésben részesült betegekben (54. héten epizodikus kezelés: 7% vs. fenntartó infliximabkezelés 50%). A nyálkahártya-gyógyulást ugyanakkor csak a betegek egy alcsoportjában vizsgálták.

A szubkután injekció formájában hozzáférhető adalimumabbal szerzett kezdeti kedvező tapasztalatok után nagy esetszámú III. fázisú RCT tanulmányban vizsgálták a szer hatékonyságát. A CLASSIC 1 (Clinical Assessment of Adalimumab Safety and Efficacy Studied as Induction Therapy in Crohn's Disease) vizsgálatba 299 közepes-súlyos aktív lúminális beteget vontak be, akik korábban nem részesültek anti-TNF- α kezelésbe. Három különböző indukciós kezelés hatékonyságát vizsgálták (adalimumab 160 mg/80 mg [$n=76$], 80 mg/40 mg [$n=75$], 40 mg/20 mg [$n=74$] a 0. és második héten) a placeboinjekcióhoz hasonlítva ($n=74$). A 4. héten a két nagyobb dózisú indukciós kezelésben részesült csoportban szignifikánsan nagyobb volt a remisszióba került betegek aránya (adalimumab 40/20 mg 18% [$p=0,36$], 80/40 mg 24% [$p=0,06$], 160/80 mg 36% [$p=0,001$]) a placebokezeléshez képest (12%).

A remisszió előidézéséhez meghatározták a szerzők a szükséges esetszámot is (number needed to treat, NNT), ami adalimumab 160/80 mg esetén 4 (95% CI 3–10) volt. A társvizsgálatban (CLASSIC 2) a CLASSIC 1 vizsgálatba bevont 299 betegből 275 vett részt. A vizsgálat célja a remisszió fenntartása volt. A betegek a CLASSIC 1 vizsgálat végén (4. héten) 40 mg adalimumab kaptak szubkután injekció formájában, majd a 2. héten. A vizsgálat elején és a 4. héten is remisszióban lévő, aktív kezelésben részesülő betegek 74, illetve 83%-a volt továbbra is remisszióban az 56. héten, szemben a placebo fenntartó kezelés esetén talált 44%-kal (adalimumab fenntartó kezelés vs. placebo $p=0,012$; OR=5,18, 95% CI 1,5–17,9. Az életminőség is hasonló mértékben alakult, azaz a remisszióban lévő betegekben nem változott, míg a placebocsoportban romlott. A 4. héten a remissziót el nem érő betegeket is tovább kezelték nyílt vizsgálatban, minden második héten adott 40 mg injekció formájában. Mód volt a dózis emelésére is (hetente). Az így kezelt betegek 46%-a került remisszióba az 56. hétre. A harmadik és egyben legnagyobb esetszámú vizsgálatba a fenntartó kezelés hatékonyságát és biztonságosságát vizsgálták a szerzők. A II. fázisú RCT vizsgálatba (CHARM: Crohn's trial of the fully Human antibody Adalimumab for Remission Maintenance) 854 közepes-súlyos aktivitású (CDAI 220–450) CD-beteget vontak be. A betegek a 0. és 2. héten indukciós adalimumabkezelést kaptak 80, illetve 40 mg injekció formájában. A 4. héten az értékelhető betegek 58%-a (499/778) mutatott klinikai választ (CDAI-csökkenés ≥ 70 pont), ezeket a betegeket randomizálták hetente vagy kéthetente adott 40 mg adalimumab, illetve placebocsoportba. A kezelést 56 héten keresztül folytatták. A remisszió aránya az 56. héten 41, 36 illetve 12% volt (adalimumab vs. placebo $p<0,0001$; OR=4,66, 95% CI 2,8–7,8). Fisztulazáródást legalább két egymást követő viziten az 56. héten a betegek 30, 37, illetve a placebo esetén 13%-ban figyeltek meg ($p<0,027$ a két kezelt csoportban). A hatás független volt a relapszus elején mért CRP-szinttől, és attól, hogy korábban kapott-e a beteg infliximabkezelést. Csökkent a hospitalizációs igény és a sebészeti beavatkozások száma is az életminőség javulása mellett.

A szekvenciális terápia lehetőségét veti fel, hogy az adalimumab infliximab-intolerancia és -hatástalanság esetén is hatékony. Kisebb nyílt vizsgálatokat követően a GAIN (Gauging Adalimumab efficacy in Infliximab Nonresponders) III. fázisú vizsgálatba 325 ilyen aktív Crohn-beteget vontak be, akik a 0. és 2. héten adalimumab- 160/80 mg ($n=159$) vagy placebo- ($n=166$) kezelésben részesültek. Az aktív kezelt betegek a 4. héten szignifikánsan nagyobb arányba kerültek remisszióba (21% vs. 7,2%, $p<0,001$).

A fenti adatok alapján az infliximab és az adalimumab Észak-Amerikában és Európában (Magyarországon is) törzskönyvezték a közepes-súlyos Crohn-betegségben a remisszió indukciójára és fenntartására a konzervatív terápiára nem reagáló esetekben. Érde-

mes megjegyezni, hogy a korábban egyértelműen ellenjavallatot jelentő szűkületes betegség a TREAT regiszter adatai alapján nem jelent ellenjavallatot (lásd részletesen később).

A harmadik anti-TNF antitesttel (certolizumab) az adatok szintén kedvezőek, de egyelőre a kezelés csak bizonyos kötöttségek mellett Amerikában és Svájcban érhető el. Két III. fázisú tanulmányban (PRECISE 1-2-Pegylated antibody fRagment Evaluation in Crohn's disease: Safety and Efficacy) vizsgálták a certolizumab pegol hatékonyságát a remisszió indukciójára és fenntartására. A PRECiSE 1 vizsgálatban a 662 közepes-súlyos aktivitást mutató CD-beteget randomizáltak 400 mg certolizumab pegol vagy placebo kezelésre (a 0., 2., és 4. héten, majd ezt követően 4 hetente 26 héten keresztül). Az elsődleges végpont a 6. és a 26. héten bekövetkező klinikai javulás (CDAI ≥ 100 pontos csökkenés) volt a magas (≥ 10 mg/dl) CRP-szintű betegekben. A klinikai válasz aránya a 6. héten 37% vs. 26% volt, míg a 26. héten 22% vs. 12%, ami mindkét esetben statisztikailag szignifikánsnak bizonyult. A teljes csoportot tekintve (magas és nem magas CRP) a különbség hasonló volt (6. héten 35% vs. 27%, míg a 26. héten 23% vs. 16%). A PRECiSE 2 tanulmányban szintén közepes-súlyos CD-betegeket vizsgáltak ($n=668$) az előbbihez hasonló indukciós séma szerint. A 6. héten azonban csak a klinikai választ mutató betegeket (64%, 428/668) kezelték tovább négyhetente 24 héten keresztül adott 40 mg certolizumab pegollal, illetve placebóval. Az elsődleges végpont a 26. héten mért klinikai válasz és remisszió volt a bevonáskor magas CRP-jű (≥ 10 mg/l, $n=213$) betegekben, illetve a teljes betegpopulációban. A klinikai válasz megmaradása szignifikánsan gyakoribb volt az aktív kezelés esetén a bevonáskor magas CRP-vel rendelkező betegekben (62% vs. 34%, $p<0,001$; OR=3,16, 95% CI 1,8–5,5). A teljes betegcsoportban, tehát az alacsony CRP-s betegeket is értékelve, a klinikai válasz arányában hasonló volt (63% vs. 36%). Érdekes megfigyelés továbbá, hogy a szer hatékonyan bizonyult infliximab-naiv és korábban infliximabkezelésben részesült betegekben, hasonlóan a későbbi WELLCOME vizsgálatához. A rövid betegségtartammal rendelkező betegekben a klinikai válasz jobb volt.

Az esetek egy részében bizonyos időt követően a dózis emelésére (influximabnál 10 mg/tskg/nyolchetenente), illetve az intervallum csökkentésére (adalimumabnál 40 mg/hetente) lehet szükség. Nem mellékes a kérdés gazdasági jelentősége sem. Egy, a közelmúltban a leuveni munkacsoporttól megjelent közleményben az infliximabbal kezelt betegek 64,3%-ában volt kimutatható tartós klinikai válasz, ugyanakkor a betegek 26%-ában legalább egy alkalommal kellett dózist emelni, míg 14%-ban további dózisemelésre vagy az intervallum csökkentésére (off-label alkalmazás) volt szükség. Amerikai biztosítási adatok szerint az infliximab adagját egy, illetve két év után a betegek 30–44%-ában kellett emelni. A másik forrongó kérdés az együtt adott

immunszuppresszív (azathioprin, methotrexat vagy szteroid) szer alkalmazása. Az már évek óta ismert, hogy a szereket együttesen adva az immunogenitás és ezzel együtt az allergiás szövődmények aránya csökken. 2008-as adatok szerint (IMID vizsgálat) 6 hónapig együtt adva a szereket a klinikai hatékonyság 2 év követés során nem különbözött a továbbra is kombinációs kezelésben részesülő, illetve az infliximab-monoterápiában részesülő betegekben. A fent részletezett tanulmányokban (ACCENT I-II, PRECISE I-II és CHRAM) nem volt különbség továbbá az immunmodulátor kezelésben részesülő, illetve az anti-TNF kezelést monoterápiában kapó betegekben a klinikai hatékonyság tekintetében. Ugyanakkor meg kell jegyezni, hogy az együttes kezelést ezekben az esetekben a „klinikai szükség” alapján a kezelőorvos határozta meg, így lehetséges az adatok olyan értelmezése is, hogy a kombinációs kezelés egy klinikailag súlyosabb betegcsoportban hasonlóan hatékony volt, mint az enyhébb betegekben adott monoterápia. Végül a legújabb, még csak kongresszusi összefoglaló formájában közölt tanulmányban (SONIC) rövid betegség-tartam után vizsgálták a kérdést amerikai és európai szerzők 508 betegben. A tanulmány hatalmas előnye, hogy szisztematikusan vizsgálták az endoszkópos hatékonyságot is. A korai immunterápia („top-down stratégia”) 26 és 50 hetes követés során az infliximab-azathioprin (56,8%, illetve 46,2%) kombinációs kezelésben részesülő betegek nagyobb arányban kerültek klinikai remisszióba az infliximab-monoterápiával (44,4% és 34,9%), illetve csak azathioprinnel (30% és 24,1%) kezelt betegekhez képest. Ugyanígy az endoszkópos gyógyulás esélye is hasonló mértékben nagyobb volt a kezdetben endoszkópos aktivitást mutató betegekben. Ugyanígy, egy kanadai tanulmányban (COMMITT) a korábbiakban közölnél hatékonyabbnak bizonyult a szteroid indukciós kezeléssel együtt adott infliximab is 54 hetes kezelés során (56%). Methotrexát hozzáadása az eredményt már nem befolyásolta. A kérdés persze nem eldöntött, a kombinációs kezelés alkalmazásánál figyelembe kell venni a mellékhatásprofil megváltozását is (lásd később).

A mellékhatások is egyre jobban ismertek. Viszonylag hosszú távú adatok az infliximab- és a legújabb közlések szerint az adalimumabkezeléssel kapcsolatban állnak rendelkezésre. A mellékhatások közül kiemelendő, hogy a szer fokozza a fertőzések esélyét (ezen belül is a tuberculosos reaktivációját), illetve infliximab esetén jól ismertek az infúziós reakció részjelenségei (légszomj, retrosternális panaszok, palpitáció, kipirulás, láz, kiütések és ritkábban hypotensio). A szérumbetegséghez hasonló tünetekkel járó késői hiperszenzitivitás ritkább, kb. a betegek 0,2%-ában jelentkezik 5–10 nappal az infúziót követően. Kialakulásában az immunválasznak és a gyógyszerrel szemben képződő antitesteknek tulajdonítanak jelentőséget. A kérdés tisztázására a forgalmazó cég létrehozott egy adatbázist, amiben az infliximabbal kezelt betegek hosszú távú

adatait gyűjtik (TREAT-Crohn's Therapy, Resource, Evaluation, Assessment and Tool). Jelenleg közel 6500 beteg adatai hozzáférhetőek, ami mintegy 15000 beteg-évnek felel meg. Az adatok gondos elemzése során nem találtak szignifikáns kapcsolatot az infliximabkezelés és a súlyos infekció esélye között (HR=1,40, 95% CI=0,95–2,07), a kockázatot inkább a szteroid együttes adásával magyarázták (HR=2,01, 95% CI=1,40–2,90, $p<0,0001$). Az összefüggés azonban az infliximab esetén is csaknem szignifikáns volt. A tuberculosos reaktivációjának esélye ugyanakkor csaknem hatszorosnak adódott. A mortalitás szintén nem különbözött az infliximabbal kezelt és nem kezelt csoportban, ugyanakkor azonban egyértelműen kapcsolatot mutatott a szteroidszedéssel (HR=2,24, 95% CI=1,37–3,66, $p=0,001$). A tumoros megbetegedések (RR=1,1, 95% CI=0,71–1,63) és a lymphoma aránya (RR=1,3, 95% CI=0,36–5,03) sem volt fokozott. Hasonló adatokat közöltek 2009 nyarán az adalimumabbal kapcsolatban is. Aggályos ugyanakkor, hogy egy eddig ritkaságszámba menő lymphoma, a hepatosplenikus T-sejtes lymphoma gyakoribbá válását figyelték meg.

Összefoglalva, az elmúlt években számos tanulmány igazolta az anti-TNF- α kezelés kedvező hatását Crohn-betegségben mind a betegség aktív fázisában, mind a remisszió fenntartásában. Viszonylag hosszú távú adatok elsősorban az infliximabról állnak rendelkezésre. Az egyes szerek között hatékonyságban, immunogenitásban, adagolásban, a bevitel módjában és a mellékhatások vonatkozásában is megfigyelhetők különbségek. Az új szerek néhány vonatkozásban (pl. a szubkután adagolás, kisebb immunogenitás) előnyös tulajdonságokkal rendelkeznek. Az adalimumab bizonyította hatékonyságát az infliximabkezelésre érzékeny, illetve nem reagáló betegcsoportban is, ami felveti a szekvenciális terápia lehetőségét. A korai immunterápia („top-down stratégia”) az adatok alapján biztatónak tűnik a betegség szövődményeinek kivédésében, azonban további hosszú távú adatok szükségesek a mellékhatásprofil még pontosabb megismerésére. További kutatás szükséges a terápia sikerét előrejelző, lehetséges prediktív tényezők azonosítására is. Végül folyamatban vannak olyan tanulmányok, melyek arra keresik a választ, hogy milyen tényezők esetén lehet az anti-TNF kezelést leállítani (GETAID-STORI). A közeljövő másik útját más biológiai szerek jelentik. Több szer már II., III. fázisú klinikai vizsgálatban van.

Irodalom

1. **Lakatos PL, Lakatos L:** A TNF-alfa ellenes antitest terápia Crohn betegségben. *LAM* 2007; **17**: 529-536.
2. **Rutgeerts P, Vermeire S, Van Assche G:** Biological therapies for inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2009; **136**: 1182-1197.
3. **Van Assche G, Vermeire S, Rutgeerts P:** Immunosuppression in inflammatory bowel disease: traditional, biological or both? *Curr Opin Gastroenterol* 2009; **25**: 323-328.

LAPAROSZKÓPIA ÉS ROBOTSEBÉSZET 2009.

Dr. Langer Róbert

Semmelweis Egyetem, Transzplantációs és Sebészeti Klinika, Budapest

A laparoszkópia viharos gyorsaságú elterjedése a sebészet történetében csak a narkózis felfedezéséhez hasonlítható. A pesti egyetem professzora, *Balassa János* lóháton érkezett januárban a La Manche csatornához, hogy az októberben Bostonban először nyilvánosan sikeresen alkalmazott szert, az étert megszerezhesse és februárban Pesten már éternarkózisban operálhasson. Ugyanígy terjedt az 1990-es évek elején a laparoszkópos cholecystectomy is országhatárokon keresztül, és gyakorlatilag elsöpörte a hagyományos cholecystectomiát mint primeren választandó műtétet. Mire prospektív, randomizált összehasonlító klinikai vizsgálatra sor kerülhetett volna, már nem lehetett kivitelezni a vizsgálatot. Az úgynevezett minimál invazív technika robbanásszerűen hódított.

A narkózis felfedezése után, 1882-ben *Carl Langenbuch* végzi az első nyitott cholecystectomiát, és megfogalmazza, hogy nem csak a köveket, hanem azoknak képződési helyét, az epehólyagot is el kell távolítani. 1902-ben Drezdában *Georg Kelling* végzett kutyákon laparoszkópiát,¹ majd az első emberen végzett, dokumentált laparoszkópiát *Hans Christian Jacobaeus* 1910-ben diagnosztikus céllal hajtotta végre.² Ekkor a legnagyobb probléma a fényforrás, hiszen ún. hideg fény még nem állt rendelkezésre. A magyar *Véress János* szintén letette névjegyét az általa kifejlesztett tű révén, amivel ma is a pneumoperitoneumot létrehozuk.³ A technika további fejlődése tette aztán lehetővé több mint 100 évvel az első nyitott cholecystectomy után, hogy az első laparoszkópos epehólyag-eltávolításra sor kerülhessen: *Erich Mühe* 1985-ben végezte az első sikeres laparoszkópos cholecystectomiát, újmagyar néven LC-t.⁴ 1986-ban a Német Sebész Társaság nagygyűlésén ismertette a technikát, és ebben az évben már 94 esetet operáltak különösebb visszhang nélkül. *Philippe Mouret* 1987-ben végzett műtétje szerepel azonban számos irodalmi hivatkozásban azóta is, ugyanis ő Párizsban *Dubois*-nak mutatta be technikáját és ezt követően Európában *Dubois*, *Perissat*, *Cuschieri*, *Nathanson*⁵ és az Egyesült Államokban *McKernan*, *Saye*, *Reddick* és *Olsen*⁶ finomítottak a részleteken, hogy aztán páratlan gyorsasággal indulhasson diadalútjára az új technika. Az 1988-as néhány laparoszkópos cholecystectomy 1993-ra már félmillióra növekedett az Egyesült Államokban. Hazánkban *Ihász és mtsai* tekintették át az első közel 14000 eset tanulságait.⁷ Noha endoszkópos technika korábban is ismert volt a gasztroenterológiában, az urológiában, sőt laparoszkópia a nőgyógyászatban is, de az LC elterjedése for-

radalmasította a minimál invazív eljárásokat világszerte. Ezt követően szinte minden hasi sebészeti műtétnél alkalmaztak már laparoszkópiát, és elterjedt a thoracoscopia, az arthroscopia továbbá az intravazális-intraluminális alkalmazások, adott esetben ezek hagyományos műtéti technikákkal történő kombinációja is.

A hagyományos nyitott sebészeti eljárásokkal szemben számos előnye van a laparoszkópiának, illetve a neminvazív eljárásoknak. A konvencionális technika esetén a nagy feltárás nagy műtéti traumát jelent, a posztoperatív fájdalom nagyrészt a seb nagyságától függ. Káros a hosszú ideig nyitott testüreg a párolgás, száradás miatt, ugyanígy nő az intraoperatív fertőzés lehetősége is. A posztoperatív összenövések a korai szakban ileust okozhatnak, vagy később egy esetleges reoperációkor jelenthetnek gondot. A nagy sebnél a fertőzésveszély és a posztoperatív sérv kialakulása is reális rizikótényező. Mindezek a laparoszkópia esetén jóval kisebb kockázattal jelennek meg.

Visszont a laparoszkópia sem mentes a hátrányoktól, hiszen eleve korlátozott a kézügyesség a mozgáskorlátok és a merev eszközök által. A sebész keze távol van a műtéti területtől, hiányzik a taktilis inger, nem érez ellenállást, és a tremor is felerősödik a hosszú eszközök miatt. Az új, kétdimenziós kép értékelésének elsajátítása hosszú tanulási időt vesz igénybe, ergonómiaiilag is hátrányos a laparoszkópos műtét a kényszertartások miatt.⁸ Igen költségigényes maga a beavatkozás, melyet csak részben kompenzál a rövidebb kórházi tartózkodási idő és rövidebb rehabilitáció, amit legtöbbször képtelenség beszámítani az összköltségbe. Új szövődmenyspektrum jelent meg, hiszen a hasfalban, a trokárok bevezetési helyén kialakult vérzések, sérvek és fertőzések, esetleg biliáris vagy enterokután fistulák, illetve maguk a trokárok által okozott sérülések, az eszközök okozta hősrülések vagy mechanikai sérülések és a beavatkozás közben letört műszerdarabkák, klippek, tűk, epekövek, szövötdarabok, vérömlenyek a hasüregben mind potenciális újabb szövötdmenyforrások, esetleg konverziót tesznek szükségessé. A pneumoperitoneum létrehozása az intra- és perioperatív időszak új szemléletét tette szükségessé a kardiopulmonális szövötdmenyek, a veseelégtelenség, a hypothermia, de a vénás thrombosis vagy a nagyobb véna sérülésekor okozható légembólia és a szubkután emphysema vonatkozásában is.

Mindezen hátrányok azonban úgy tűnik messze felülmúlják az előnyöket, és ezért terjedhetett el a minimál invazív technika az elmúlt másfél évtizedben.

Mára kikristályosodott, hogy epeműtéteknél, mellékveseműtéteknél, rekeszsérv- és antirefluxműtéteknél ez az elsődlegesen választandó megoldás. Inguinális sérv és appendectomia szintén széles körben elterjedt indikációt képviselnek. Bizonyos gyomor-bél műtétek, májműtétek, pancreasműtétek, nephrectomia és a splenectomia bizonyos esetekben, valamint az elhízás elleni műtétek szintén kitűnő indikációt képezhetnek. Lehetséges választás pl. Tenckhoff-katéter beültetése is laparoszkóppal. Nem ilyen egyértelmű azonban továbbra sem az indikáció a nyak minimál invazív beavatkozásainál, a nagy májműtéteknél⁹ és az onkológiai indikáció esetén.¹⁰ A diagnosztikus laparoszkópia, valamint a hibrid megoldások, mint a „hand-assisted” műtétek minden bizonnyal nagyobb biztonságot adnak egy potenciálisan veszélyesebb beavatkozásnak. Ma a paternalisztikus gyógyászat elmúltával sokszor a beteg kényszeríti ki a laparoszkópos megoldást a vélt kozmetikai előny érdekében és nemcsak a sebész döntése, hogy hagyományos vagy laparoszkópos műtétet választ. Azonban etikai kérdés, hogy azért, mert a technikai fejlődés lehetővé teszi egy beavatkozás elvégzését, akkor feltétlen azon a módon kell-e elvégezni, vagy a bevált hagyományos és biztonságos eljárással. Etikai kérdésekre sosincs egyértelmű válasz, nyilván megfelelő garanciákkal és biztonsági intézkedésekkel el lehet végezni bármely beavatkozást, de a beteget fel kell világosítani a veszélyekről és a konverzió lehetőségéről.

A technikai fejlődés azonban nem állt meg a laparoszkópiánál, mert a 21. század elejére elérhetővé vált egy még szofisztikáltabb technika, a robotok segítségével végezhető műtéti beavatkozás. Ez egy merőben új lehetőség, amikor a műtőasztal mellett nem áll sebész, hanem egy székben ülve, komputer által vezérelt karokkal végez távműtétet.

Karel Capek cseh író, a robot szó megalkotója és az ismert sci-fi író, Isaac Asimov alkotta meg a robottörvényeket: a robot az embernek engedelmeskedik, inaktívulódik, ha ártana, embert nem bántathat és legfőbb elve a humanitás.¹¹ A gyógyítást segítő eszközök sorában a fenti elvekkel egyezően az első ilyen készülék a Puma 560, mely később PROBOT™ néven vált ismertté és 3D ultrahangos feje révén megkönnyítette a transzuretrális prostataresekciót 1988-tól. Ezt követte a ROBODOC™, mellyel cementmentes csípőízületi pótlásokat végeztek. 1994-ben került sor az első hasi műtétekre is ebben a kategóriában: az AESOP™ (Automated Endoscopic System for Optimal Positioning) akusztikus parancsok alapján dolgozott.¹² 1998-ban mutatták be a ZEUS™ rendszert, mely valódi mikrosebészeti beavatkozásokat tett lehetővé, pl. coronaria bypass műtétet.¹³ A vezető piaci robot mára a da Vinci™ rendszer lett, melyet 1998 óta alkalmaznak. Mind a da Vinci™, mind a ZEUS™ úgynevezett „master-slave” robot, vagyis három robotkar működik a komputervezérelt, videoasszisztált konzoltól fizikailag távol. A ZEUS™ használatához 3D szemüveg szükséges, a da Vinci™ ezt kettős fényforrással és speciális

chipekkel ellátott kamerával oldja meg. A mozgásszabadságot a szimulációs karok a kart, könyököt és csuklót utánzó 7 szabadságfokban imitálják és révükön a tremor is kiküszöbölhető. A sebész egy ergonomiailag kényelmes helyzetben, monitorfelületen dolgozik, ami hosszabb beavatkozásokhoz is ideális körülményeket jelent. Továbbra sem megoldott azonban a taktilis inger hiánya. Ezek a szofisztikált rendszerek sem képesek pótolni a közvetlen tapintás élményét, de nyilván ez a kihívás is csak idő kérdése, hogy megoldódjon.

Az elmúlt évek egyik legszenzációsabb műtétje az a 2001 szeptemberében ZEUS™ rendszerrel történő beavatkozás volt, melynek során Jacques Marescaux francia sebész New Yorkból nagy sebességű kapcsolat (ATM) segítségével cholecystectomiát végzett egy Strasbourgban műtőasztalon fekvő betegnél.¹⁴ A megelőző állatkísérletek igazolták, hogy a beavatkozás biztonsággal elvégezhető a 14000 km-es távolság ellenére is. Azóta számos alkalmazási területe akadt a robotasszisztált sebészeti beavatkozásoknak, és igazolást nyert, hogy biztonságosan alkalmazható a sebészet széles indikációs körében.¹⁵

A robotasszisztált sebészetnek természetesen szintén megvannak a hátrányai, elsősorban a jelenleg igen nagy költségek, melyek egyértelműen korlátozzák elterjedését. De nem elhanyagolható szempont a műtétek időtartama sem, mert bár maga a beavatkozás a rutin megszerzését követően nyilvánvalóan nem fog sokban különbözni a nyitott műtétől, de a speciális műtéti előkészítés igen időigényes lehet. Igaz, hogy a sebésznek elvileg be sem kell mosakodnia, de a betegnél mégis kell legyen egy team a robotkarok bevezetésére és konverzió esetén a hagyományos műtéti befejezésre. A készülékhez kapcsolódó speciális számítógépes technika és egyéb eszközök a laparoszkópiához hasonlóan messze túlmutatnak a rutin eljárásokhoz szükséges felszereléseken és speciális felkészültséget igényelnek. Ezért sem várható gyors térhódítás a közeljövőben.

Újabb innováció a hegmentes sebészet, melynek során pl. a gyomron, illetve hüvelyen keresztül végeznek beavatkozásokat, mint pl. appendectomiát vagy cholecystectomiát.¹⁶

A laparoszkópia és a robotsebészet jelentősége azonban az innovatív kutatásban és az ezt tükröző irodalmi hivatkozásokon lemérhető: több mint 60000 cikk foglalkozik laparoszkópos sebészettel, csak az összefoglaló közlemények száma közel 8000. De már a robotsebészet medline-os címszavát is közel 2000 közlemény jegyzi 2009 szeptemberében. A modern sebészeti szakorvosképzésben is messzemenően figyelembe kell venni a fent említett változásokat ahhoz, hogy korszerű és biztonságos ellátást tudjunk a kor színvonalán biztosítani.

Irodalom

(Az irodalomjegyzék hozzáférhető a szerkesztőségben.)

GYÓGYSZER OKOZTA MÁJKÁROSODÁS

Dr. Szalay Ferenc

Semmelweis Egyetem, I. Belgyógyászati Klinika, Budapest

A kérdés jelentősége

A gyógyszer okozta májkárosodás jelentősége nagy. Az eltérés felismerése nem csak a nagymértékű és egyre növekvő gyógyszerfogyasztás, a különböző gyógyszerek egyidejű szedése és az egyéb toxikus expozíció, mint például az alkohol együttes hatása, valamint az egyéni reakciók eltérő volta miatt, hanem a kiváltott májkárosodás széles spektruma és adott esetben a kezelés elhagyásának vagy megváltoztatásának szükségessége miatt is fontos. Több mint 1000 gyógyszerről ismert, hogy májkárosodást okozhat. Számos, egyébként kitűnő gyógyszert hepatotoxicitás miatt kellett visszavonni a piacról.¹ A gyógyszer által okozott májkárosodás minden heveny- és krónikus májbetegség formájában megjelenhet. Különböző források szerint az icterusos esetek 2%-át és a heveny májelégtelenség 25%-át gyógyszer okozza. A gyógyszer okozta akut májelégtelenség mortalitását 10%-ra becsülik. Minden tisztázatlan eredetű májbetegség esetén gondolni kell a gyógyszer indukálta májkárosodás lehetőségére.

A terápiás céllal és megfelelő dózisban adott gyógyszerek májkárosító hatása mellett a gyakorlatban számolni kell a hibás dozírozás, a gyógyszercsere és az öngyilkossági szándékkal bevett gyógyszerek által okozott májbetegségekkel is. Ugyanazon gyógyszer és gyógyszeradag májkárosító hatása nagyobb, ha a májnak már van valamilyen betegsége.

Amióta az USA-ban 2003-ban bevezettek egy prospektív megfigyelési rendszert, a gyógyszer okozta májkárosodások regisztrációs hálózatát (DILIN), kiderült, hogy az ilyen májkárosodások előfordulása sokkal gyakoribb, mint azt korábban, a retrospektív vizsgálatok alapján vélték.²

A máj szerepe a gyógyszerek metabolizmusában

A májnak központi szerepe van az idegen anyagok, közöttük a gyógyszerek eliminációjában. A gyógyszerek jelentős része a májban átalakul, és eközben elveszíti mérgező hatását. Vannak azonban olyan gyógyszerek, amelyeknek a metabolizmusa során képződnek toxikus anyagok. Májbetegség akkor jelentkezik, ha a toxikus hatás elleni védekező rendszer elégtelen, vagy ha az idegen anyag és/vagy annak metabolitjai káros reakciót váltanak ki.

A legtöbb toxikus metabolit az I. fázisú reakció során, a citokróm P450-függő oxidáció révén kelet-

kezik. A toxikus hatást befolyásolja hogy milyen a máj glukuronizációs és szulfatáló kapacitása (II. fázisú reakció), illetve milyen a glutathiontartalom. Ma már ismert, hogy számos esetben genetikai polimorfizmus áll az eltérő reakciók hátterében. A gyógyszerkutatók egyik új iránya a farmakogenomika, amelynek többek között az a célja, hogy a gyógyszer okozta károsodások kockázatát csökkenteni lehessen.

A gyógyszer okozta májkárosodás patológiája és diagnózisa

A gyógyszerek és toxikus anyagok által okozott májkárosodás klinikai, laboratóriumi és szövettani spektruma széles, a skála az enyhe, szubklinikus eltérésektől kezdve a halálos kimenetelig terjed. A lefolyás lehet akut vagy krónikus. A gyógyszerek minden májbetegséget utánozhatnak. A szövettani kép sokféle eltérést mutathat, mint enyhe májsejtduzzadás, májsejtnecrosis, cholestasis, steatosis, hepatitis, fibrosis, cirrhosis, granuloma- és tumorképződés. Az egyes esetekben megjelenő morfológiai kép alapján azonban nem lehet következtetni a kiváltó noxára. A patomechanizmus is változatos. Szerepe van a szabad gyököknek, a lipidperoxidációnak, a kovalens kötésű metabolitoknak, a membránok és a mitokondriumok károsodásának, a citokineknek, valamint a provokált immunológiai eltéréseknek. Fontos tudni, hogy számos gyógyszer májkárosító hatása az expozíció után csak hosszú idő múltán, akár hónapokkal, fél-egy évvel később jelentkezik. Azt is számításba kell venni, hogy egyidejűleg több toxikus hatás érvényesülhet, pl. alkohol és gyógyszer-szedés, vagy egyszerre többfajta gyógyszert is szedhet a beteg.³

A diagnózisban igen fontos szerepe van a kórelőzmény felvételének. Az ipari toxinok egyre szigorúbb ellenőrzés alatt állnak, azonban számos növényi alkaloida, mycotoxinok, gyógyteák, paramedicinális szerek, roboráló anyagok, a recept nélkül beszerezhető gyógyszerek, az élvezeti anyagok és a kábítószerek fogyasztása nem ellenőrizhető. A gyógyszer okozta toxikus májkárosodások egy része túladagolás miatt jön létre, ami nem ritkán öngyógyszerelés vagy öngyilkossági szándék következménye. Általában a gyógyszer okozta májkárosodás gyakoribb és súlyosabb olyan egyénekben, akiknek már van valamilyen más májbetegsége.

A májtoxikus anyagok osztályozása, a májkárosodás mechanizmusa

A májtoxikus anyagokat két csoportba szokás osztani:

1. *Obligát vagy direkt hepatotoxinok.* Ezek olyan toxikus anyagok, amelyeknek a hatása előre megjósolható, dózisfüggő. Az expozíció és a májkárosodás közötti idő általában rövid, állatkísérletben reprodukálható. Ebbe a csoportba tartozik több ipari mérgező, a gyilkos galóca és a gyógyszerek közül az acetaminofen. Ez utóbbinak a direkt toxikus hatása azonban csak egy kritikus dózis felett jelentkezik.
2. *Fakultatív vagy idioszinkráziás hepatotoxinok.* Ezekre jellemző, hogy a toxikus hatás dózistól független, tehát előre nem jósolható meg, mert csak bizonyos egyéneknél jelentkezik, a lappangási idő hosszúsága változó.

Az idioszinkráziának két formája van.

- a.) Metabolikus idioszinkrázia, genetikailag meghatározott enzimeltérés következtében.
- b.) Immunológiai idioszinkrázia, túlérzékenységi reakció következtében.

1. táblázat. A toxinok és gyógyszer által okozott májkárosodás típusai és példák a kiváltó okra

Akut fulmináns májelégtelenség

- Gyilkos galóca, acetaminofen-túladagolás

Akut hepatitisz szindróma

- Gyulladás necrosis: paracetamol, acetaminofen, halothan
- Cholestasis: klorpromazin, eritromicin
- Cholangitis: karbamazepin
- Granulomával: allopurinol, kinidin

Krónikus hepatitisz szindróma: isonicid, nitrofurantoin, amidaron, aspirin, oxifenizatin, metildopa, paracetamol, buszulfan, kloramucil, nem-szteroid gyulladásgátlók, alkohol

Steatosis: tetraciklinek, kortikoszteroidok, methotrexat, alkohol, amidaron

Cholestasis: ösztrogének, 17- α -szubsztituált androgének klorpromazin, arzénvegyületek, cimetidin, fenitoin, klaritromycin, captopril

Granuloma: halothan, papaverin, INH, karbamazepin, allopurinol, aspirin, metildopa, aranyók, quinidin, prokainamid, diltiazem, fenitoin

Cirrrosis: methotrexat, A-vitamin-túladagolás, metildopa

Vaszkuláris elváltozások:

- Vena portae trombózis: orális kontraceptívumok, arzénvegyületek
- Perisinusoid fibrosis: A-vitamin, 6-merkaptopurin
- Veno-occlusiv betegség: pirrolizidin alkaloidák, azathioprin, 6-merkaptopurin, doxorubicin, vincristin

Peliosis hepatis (vérrel telt cisztózus elváltozás a sinusoidokban)

- Androgén hormonok

Daganatok:

- Adenoma: orális kontraceptívumok, anabolikus androgén szteroidok
- Angiosarcoma: anabolikus szteroidok, tórium, arzén,
- Carcinoma: methotrexat, orális kontraceptívumok, alkohol (krónikus)

A metabolikus idioszinkrázia hátterében olyan, genetikailag meghatározott enzimeltérés, polimorfizmus áll, aminek következtében az adott gyógyszer másképpen metabolizálódik, mint az átlagos népességben. Az idioszinkráziás gyógyszer-toxicitás előrejelzését és felismerését nehezíti, hogy sok esetben a GPT-érték megemelkedik, majd normális lesz a gyógyszer folyamatos szedése közben. Az ilyen „adaptáció” mechanizmusa nem ismert pontosan. Megfigyelték isonicid, valproát, phenotoin és HMG-CoA-reduktáz-gátlók (sztatinok) szedése során.

Az immunológiai idioszinkrázia azt jelenti, hogy a gyógyszer vagy annak metabolitja az arra hajlamos egyénben kóros humorális és/vagy celluláris immunreakciót vált ki. Az immunológiai mechanizmust jelzik az extrahepatikus jelenségek, mint a láz, bőrkiváltások, eosinophilia és arthralgia, az autoantitestek képződése és a citotoxikus lymphocyták megjelenése. Néhány esetben maga a gyógyszer, de legtöbbször annak metabolitja a sejtkomponensekhez kötődve hapténként szolgál, és mint neoantigén indukálja az immunválaszt.

Az idioszinkráziás májreakció morfológiai képe sokkal változatosabb, mint a direkt toxikus anyagok esetében. A gyógyszer okozta hepatitisz szövettani képe sokszor megkülönböztethetetlen a vírushepatitisztől (halothan). A gyógyszer okozta cholestasis foka az enyhétől a súlyosig terjed, a patológiai kép különböző lehet:

1. Tiszta cholestasis minimális hepatocytakárosodással (ösztrogének, 17- α -szubsztituált androgének).
2. Cholestasis gyulladás jeleivel (fenotiazinok, amoxicillin-klavulánsav, oxacillin, eritromicin, estolát, szulfonamidok).
3. Szklerotizáló cholangitis (intrahepatikusan adott floxuridin és más citosztatikumok).
4. Intrahepatikus kis epeutak eltűnése, „ductopenia”, ami hasonlít a májtranszplantáció utáni kilökődési reakcióhoz (karbamazepin, klórpromazin, triciklikus antidepresszánsok).

Nem minden toxin- vagy gyógyszerreakciót lehet besorolni a direkt toxikus vagy idioszinkráziás csoportba, mert sokszor a két mechanizmus egyszerre van jelen. A toxinok és gyógyszerek által okozott májkárosodás típusai és példák a kiváltó okra az 1. táblázatban olvashatók.

Elkülönítő diagnózis és kezelés

A toxikus anyagok és gyógyszerek által okozott májkárosodás differenciáldiagnózisában tehát szinte valamennyiféle májbetegséget számításba kell venni. Az expozíciót illetően az anamnézisnek kiemelt szerepe van. A direkt hepatotoxikus szerek vérszintjének meghatározása, mint például acetaminofen okozta akut májlézió esetén, a prognózis megítélését és a terápiás döntést segítheti. A reexpozíció esetén

jelentkező tünetek megerősítik az etiológiát, de diagnosztikai célra az ilyen próba etikai szempontból nem használható.

A terápiás lehetőségek korlátozottak. Fontos a károsító gyógyszer elhagyása. Ez sok esetben már meg is történt, amikor a tünetek jelentkeznek. Néhány esetben van gyógyszeres kezelésre is lehetőség, mint például az N-acetilcisztein adása acetaminofen okozta májlézióban, vagy kortikoszteroidok adása az idioszinkráziás, immunológiai mechanizmusú léziók esetén. Súlyos esetekben legtöbbször csak szupportív kezelésre van lehetőség, a májtranszplantáció életmentő lehet.

A gyógyszer okozta májbetegség néhány jellegzetes példája

Acetaminofen okozta hepatotoxicitás (direkt hepatotoxin). Szokásos dózisban semmilyen mellékhatása nincsen. A direkt toxikus hatás akkor jelentkezik, ha a gyógyszer adagja meghalad egy kritikus mennyiséget. A halálos adag sok tényezőtől függ, általában 10–15 g. Angliában ez a leggyakoribb öngyilkossági mérgezés. Hazánkban is előfordult májtranszplantációval megmentett beteg. Bár az acetaminofen főleg II. fázisú reakció révén ártalmatlan szulfatált és glukuronidált metabolitokká alakul, egy kisebb részből az I. fázisú reakció révén, a citokróm P450 2E1 által toxikus metabolit képződik. Ez a toxikus metabolit, az N-acetil-benzokinon-imid (NAPQI) sem okoz bajt, amíg van elegendő mennyiségű „hepatoprotektív” glutathion, amely képes azt ártalmatlanítani, vízdoldékony merkaptursavvá alakítva, ami a vesével kiürül. Ha azonban sok NAPQI képződik, vagy a glutathiontarték kicsi vagy kimerül, akkor az a nukleofil hepatocita makromolekulákhoz kötődve sejnecrosist okoz. A májkárosodást fokozza az alkohol, a fenobarbitál és minden olyan szer, amely a mikroszomális kevert funkciójú oxidációs rendszert stimulálja, vagy a másik oldalon, csökkenti a máj glutathiontartékát. Ez a magyarázata annak, hogy a krónikus alkoholistákban a toxikus és a halálos adag kisebb.

A terápiában fontos a még fel nem szívódott mérge eltávolítása, amire azért lehet esély, mert a gyomor-bélrendszeri tünetek, hányinger, hányás, hasmenés, hamarabb jelentkeznek, mint a májlézió. Ha a mérgezéstől nem telt el sok idő, és a májlézió nem katasztrofális, akkor a szulfhidril-csoportot tartalmazó gyógyszerek (ciszteamin, cisztin, N-acetilcisztein) adása szükséges, amelyek megkötik a toxikus metabolitot, illetve segítik a glutathion képzését. Amióta az N-acetilciszteint rutinszerűen alkalmazzák, a halálos esetek száma csökkent. Ha májelégtelenség tünetei (progrediáló sárgaság, coagulopathia, encephalopathia) jelentkeznek, akkor a májtranszplantáció lehet az egyetlen lehetőség.

Halothan okozta hepatitis (idioszinkráziás immunológiai reakció). Az idioszinkráziás, allergiás mecha-

nizmusú hepatotoxicitás prototípusa. Szerencsére a zárt rendszerű altatógépek és az újabb altatószerek elterjedése óta ritkán fordul elő. A tünetek kialakulásához genetikai predispozíció szükséges. Felnőttekben, kövér nőkben gyakoribb. A májlézió általában egy újabb altatás, a második expozíció után jelentkezik. Gyakori tünet a láz, a leucocytosis, eosinophilia, sárgaság. A klinikai és szövettani kép olyan, mint a vírushepatitisben, de a vírusmarkerek negatívak.

Metildopa okozta hepatotoxicitás (toxikus és idioszinkráziás reakció). Érdekes, hogy a betegek 5%-ában kóros májadatak jelentkeznek, amelyek a gyógyszer további szedése közben megszűnnek. A betegek kevesebb mint 1%-ában akut vagy krónikus hepatitis jelentkezik, nemritkán cholestasissal, Coombs-pozitív hemolitikus anaemiával. A tünetek a gyógyszer elhagyása után hamar megszűnnek. Szerencsére ez a gyógyszer ma már kikerült az arsenálból.

Isonicid okozta hepatotoxicitás (toxikus és idioszinkráziás reakció). Az ionicid (INH) kezelt felnőttek 10%-ában a kezelés első néhány hetében változó fokú, általában 200 IU alatti aminosztransferáz-emelkedés figyelhető meg, ami spontán megszűnik, akkor is, ha a kezelést folytatják. A kezelt betegek 1%-ában a vírushepatitistől szövettanilag nem megkülönböztethető gyulladás jelentkezik. A gyulladás kiváltásáért az acetilhidrazin metabolit és az eltérő immunválasz a felelős. A gyors acetilátor típusú egyének hajlamosabbak az INH okozta májlézióra.

Nem-szteroid gyulladásgátlók (metabolikus idioszinkráziás reakció). Számos nem-szteroid gyulladásgátlót kellett a piacról visszavonni hepatotoxicitás miatt. A károsító hatás az egész csoportra jellemző, de a difenilamin szerkezeti elemet tartalmazó savas gyulladásgátlók esetében gyakoribb. Bizonyos egyéneknél a genetikai polimorfizmus miatt a gyógyszer metabolizmusa során olyan intermedierek képződnek, amelyek a célmolekulákhoz kovalensen kötődve károsító hatást váltanak ki. A sejt- és szervkárosodásban a szabad gyököknek, a lipidperoxidációnak, a membránok károsodásának, a mitokondrium funkciózavarának van szerepe, de az immunológiai reakciót kiváló adduktok szerepét is leírták. Az újabb generációjú, ciklooxygenáz-2 (COX-2)-gátló gyulladásgátlók között is vannak hepatotoxikusak. Ma még nincs olyan teszt, amivel előre ki lehetne szűrni azokat az egyéneket, akikben a gyógyszer hepatotoxikus reakciót vált ki.

A több mint száz éve alkalmazott aspirin is okozhat májeltérést az arra érzékeny betegekben. A Reye-szindróma leginkább 10–15 évnél fiatalabb gyermekekben, tisztázatlan légúti infekció során, acetilszalicilsav szedését követően jelentkező, súlyos akut hepatocelluláris károsodás, hányás, hypoglykaemia, hepaticus encephalopathia tünetegyüttese. A diffúz májléziót mitokondriumkárosodás okozza. A halálózás elérheti az 50%-ot. Ezért fontos, hogy 15 éves kor alatt kerüljük az aspirin adását.

Amiodaron (toxikus és idioszinkráziás reakció) A gyógyszert szedők 15–30%-ában az aminoszterázok mérsékelten emelkednek, ami dóziszfüggő, direkt hepatotoxikus hatás következménye. A gyógyszer metabolitja, a desmetilamiodaron a hepatocyták lizoszómáiban, a mitokondriumokban és az epitheliális sejtekben akkumulálódik. Néhány betegben metabolikus idioszinkrázia következtében, az alkoholos hepatitisre hasonlító eltérések, mint steatosis, neutrophil sejt infiltráció, Mallory hyalin testek láthatók, és cirrhosis is kialakulhat. A sejtekben elektronmikroszkóppal foszfolipoidokat tartalmazó lizoszomális lamelláris testek figyelhetők meg, ami elkülönítő jel az alkoholos hepatitistól. Az amiodaron féléletideje hosszú, ami részben hozzájárul ahhoz, hogy májlézió a gyógyszer elhagyását követően még hónapok múlva is kimutatható.

Eritromicin okozta hepatotoxicitás (cholestasist, idioszinkráziás reakció). Különböző súlyosságú cholestasist okoz, ami gyermekekben gyakoribb, mint felnőttekben. Főleg az eritromicin estolat okoz májléziót. A tünetek, mint a hányinger, láz, májtáji fájdalom, sárgaság a gyógyszereszedés kezdete után két-három héttel jelentkeznek, emlékeztetnek az akut cholangitisre. A tünetek és a laboratóriumi eltérések a gyógyszer elhagyása után néhány nappal megszűnnek.

Orális fogamzásgátlók okozta májeltérések (cholestatikus reakció). Az ösztrogént és progesztogént tartalmazó fogamzásgátlót szedők kis százalékában cholestasist jelentkezik. Különösen hajlamosak azok, akikben terhességi cholestasist is előfordul. Az eltérést, ami reverzibilis, az ösztrogén komponens okozza, a háttérben az epecanaliculus MDR 2 transzporter gén polimorfizmusa áll. A fogamzásgátlót szedők között előforduló Budd–Chiari-szindróma háttérben Leiden-mutáció, antifoszfolipid szindróma és más hiperkoagulációra hajlamosító tényező áll. Leírták, hogy a fogamzásgátló-szedés és a benignus májtumorok, főleg adenoma, ritkán malignoma, a perifériás szinuszoidális tágulat előfordulása között kapcsolat lehet.

17- α -alkil-szubsztituált anabolikus szteroidok. A testépítők és doppingoló sportolók által kedvelt szteroidok cholestasist, hepatikus szinuszoidális tágulatot, peliosist, adenomát és hepatocelluláris carcinomát okozhatnak.

Trimethoprim-sulfametoxazol hepatotoxicitás (idioszinkráziás reakció). Ezt az antibiotikus kombinációt rutinszerűen használják az immunszupprimált betegekben (transzplantáció után, AIDS-esekben) húgyúti és *Pneumocystis carinii*-infekció kezelésére. Az idioszinkráziás betegekben néhány hetes latencia után jelentkeznek a hepatocelluláris necrosis, cholestasist jelei, amit gyakran láz és eosinophilia kísér, a hyperszenzitivitási reakció jeleként.

HMG-CoA-reduktáz-inhibitorok, sztatinek (idioszinkráziás, kevert hepatocelluláris és cholestatikus reakció). A sztatinek szedők 1-2%-ában reverzibilis

transzamináz-emelkedés figyelhető meg, amely ritkán haladja meg a normális érték háromszorosát. Ritkán azonban akut hepatitis-szerű, centrilobuláris necrosis és cholestasist kísért eltérés jelentkezhet. Gondos megfigyelés szükséges, hogy ez utóbbi eseteket fel lehessen ismerni, és elkülöníteni azoktól, akikben csak ártalmatlan, kismértékű enzimemelkedés van.

Glitazonok. Ez a gyógyszeres család új lehetőséget nyitott a 2-es típusú cukorbetegség kezelésében. A troglitazont hepatotoxikus hatása, több fatális eset miatt kellett a piacról visszavonni. Az eseteket főleg hepatocelluláris károsodás jellemezte, amelynek háttérben metabolikus idioszinkrázia állt. Az újabb gyógyszerek májléziót okozó hatása lényegesen ritkább, ám újabban a rosiglitazon májkárosító hatását is közölték.

Totális parenterális táplálás (steatosis, cholestasist). Gyakran fordul elő cholestasist. A steatosis és steatohepatitis általában akkor jelentkezik, ha túl nagy a szénhidrátkalória aránya. Ujszülöttekben, koraszülöttekben gyakoribb az eltérés. A kiegyensúlyozott, több lipidet tartalmazó parenterális táplálás alkalmazása óta ritkábbak a májeltérések.

Nagyon aktív anti-retrovirális kezelés (HAART). Bár HIV-infekció esetén számos oka lehet a káros májadatoknak, és bár az antivirális gyógyszerek nem tekinthetők direkt hepatotoxinoknak, kiderült, hogy a nukleozidanalógok, reverz transzkriptáz- és proteázinhibitorok, főleg kombinált kezelés esetén a betegek 10%-ában májeltérést okoznak. A reverz transzkriptázok mitokondriális károsodással, laktát-acidosissal összefüggő, hat hónapig is elhúzódó steatosist és hepatocelluláris károsodást okozhatnak.

„Alternatív gyógyszerek” (idioszinkráziás hepatitis, steatosis). A növényi teák és gyógyszerek nagy népszerűsége miatt gondolni kell az ilyen eredetű májkárosodásra is. Toxikus hepatitist okozó növényi szerek: Jin Bu Huan tea, sarlós gamandor, szenna, fagyöngy, papsapka gomba, gentiana, fekete nadálytő (pirrolizidin alkaloidot tartalmaz), valerianagyökér és számos teakeverék. Aloe vera szedése közben is megfigyeltek májléziót, ami a szer elhagyása után megszűnt.

Kábítószer. Az amfetamintartalmú kábítószer, a speed, az ecstasy súlyos fokú akut májelégtelenséget okozhatnak, amelynek patomechanizmusában a jelentős fokú hepatikus hypoxiának van szerepe. A transzaminázok értéke több ezer is lehet.

Irodalom

1. Chojkier M: Troglitazone and liver injury: In search of answers. *Hepatology* 2005; **41**: 237-246.
2. Reuben A: Needles in haystacks. *Am J Gastroenterol* 2007; **102**: 2444-2446.
3. Russmann S, Kullak-Liblick GA, Grattagliano I: Current concepts of mechanisms in drug induced hepatotoxicity. *Curr Med Chem* 2009; **16**: 3041-3053.

A HEPATITISEK AKTUÁLIS KÉRDÉSEI

Dr. Lengyel Gabriella

Semmelweis Egyetem, II. Belgyógyászati Klinika, Budapest

A krónikus hepatitist okozó hepatitis B (HBV) és C (HCV) vírus globális közegészségügyi probléma. 400 millióra tehető a HBV-vel és 170 millióra a HCV-vel fertőzöttek száma. Magyarországon a HBsAg-pozitivitás prevalenciája 0,5–0,7%, a HCV-fertőzés a népesség kb. 0,5–1,0%-át érinti. A fertőzöttek 15–80%-ánál évek, évtizedek alatt krónikus hepatitis, májcirrhosis és a betegek egy részében hepatocelluláris carcinoma fejlődik ki. A HBV-fertőzés kapcsán mindig kizárandó a hepatitis D (delta) vírus (HDV) okozta fertőzés. A HDV-fertőzés az egész világon előfordul, Magyarországon a HBV-markerre szeropozitív krónikus májbetegeknél 10–14%-a HDV-markerpozitív.

A krónikus vírushepatitis korai felismerésével a betegek kb. 50%-a tartósan vírusmentessé tehető, megelőzhető a végstádiumú májbetegség (májzsugor, májrák) kialakulása. Az elmúlt húsz évben a krónikus vírushepatitisek kezelése jelentős fejlődésen ment keresztül, mérföldkövet jelentett az alfa-interferonok (IFN), a pegilált IFN-ok (PEG-IFN) és a nukleozidanalógok (ribavirin, lamivudin, adefovir, entecavir, tenofovir) alkalmazása. Az interferonoknak közvetlen antivirális, antiproliferatív és immunmoduláns hatásuk van, a nukleozidanalógok pedig hamis transzmitterek létrehozásával leállítják a vírusok szaporodását.

Krónikus B hepatitis

Napjainkban a krónikus B hepatitis kezelésére elsőként a PEG-IFN-alfa-2a választandó. Adagja heti $1 \times 180 \mu\text{g}$ sc. A kezelés időtartam általában egy év, anti-HD-IgM-pozitív esetekben másfél év, és HBeAg-pozitív betegeknél hat hónap is elegendő lehet. Negatív HBV-DNS, HB-e szerokonverzió a betegek kb. 30%-ánál, HBsAg szerokonverzió 11%-ban érhető el.

A nukleozidanalóg-kezelés célja a HBV szaporodásának gátlása. A lamivudin közvetlenül gátolja a HBV-DNS-polimeráz, adagja 1×100 mg peros. Beszűkülte vesefunkció esetén a GFR-től függően csökkentés javasolt. Az interferonokkal ellentétben a nukleozidanalógok dekompenzált májbetegségben is adhatók. Májcirrhosisban, májtranszplantáció előtt és után, immunszupprimált betegeknél nagyon fontos, hogy a kezelés a beteg élete végéig folytatandó. Fel kell hívni a beteg figyelmét, hogy a gyógyszer nem hagyhatja el, mert életveszélyes akut hepatitis, relapszus fejlődhet ki. A lamivudin hátránya a rezisztens vírusmutációk megjelenése.

Az adefovir dipivoxil gátolja a HBV-DNS-polimeráz és reverz transzkriptáz enzimét, dózisa napi 10 mg peros. Beszűkülte vesefunkció esetén az adag csökkentése ajánlott. Lamivudin-rezisztens mutációk kezelése is hatásos.

Az entecavir guanozin-nukleotid analóg, a HBV-DNS-polimeráz gátolja. Nukleozidnaiv betegeknél $1 \times 0,5$ – $1,0$ mg ajánlott naponta. A magyarországi protokoll szerint lamivudin-rezisztens esetekben adható.

A tenofovir dózisa napi egy alkalommal 245 mg. Rezisztens vírus esetén adható, igen hatásos HBV-fertőzésben. A többi nukleozidanalóghoz hasonlóan beszűkülte vesefunkció esetén a dózis csökkentése javasolt, súlyos vesekárosodásban ellenjavallt.

A krónikus B hepatitisben szenvedő betegek kezelési eredményeinek retrospektív elemzése alapján prediktív tényezőnek tekintendő a kezelés megkezdése előtt a beteg neme, életkora, GPT-értéke, HBeAg-pozitivitása, HBV-DNS-szintje, a HBV genotípusa és a májbiopszia szövettani eredménye, a hisztológiai aktivitási index (HAI), továbbá a HBV-DNS szintjének a kezelés 12. és 24. hete után mérhető csökkenése, a HBsAg-szint mérséklődése.

Krónikus C hepatitis

A krónikus C hepatitis kezelése PEG-IFN és ribavirin kombinációjával történik, ezzel érhető el a legjobb eredmények. A pegilált interferonok két fajtáját alkalmazzuk, a PEG-IFN-alfa-2a (heti $1 \times 180 \mu\text{g}$ sc., Pegasys, Roche) és a PEG-IFN-alfa-2b (heti $1,5 \mu\text{g}$ /tskg. sc., Schering-Plough) készítményt. A ribavirin guanozinanalóg, amely a HCV-replikációt állítja le. A PEG-IFN és ribavirin additív hatású, ezzel a kezeléssel az 1. genotípusú vírussal fertőzött betegek kb. 50%-ában, a 2. és 3. genotípus esetében kb. 80–90%-ukban tartós remisszió, gyógyulás érhető el, azaz a kezelés befejezése után hat hónappal sem mutatható ki a szérumban HCV-RNS.

A kezelés sikerességét, időtartamát, ismételhetőségét számos tényező befolyásolja, amelyek prediktív jelentőségét az elmúlt két évtized tapasztalatai alapján állapították meg. Kezelés előtti nem módosítható tényező a beteg neme, életkora, etnikuma, a vírus genotípusa, szérumszintje, a máj szövettana, társbetegségek. Vannak azonban módosítható tényezők, mint az életmód (alkohol, droghasználat), a testsúly, BMI, inzulinrezisztencia, diabetes mellitus, depressz-

szio, cytopeniák, a beteg motiváltsága, gyógyszerdózisok (adherencia).

Az elhízás, a kezeletlen metabolikus szindróma csökkenti a tartós virológiai válasz bekövetkezését, ezért a kezelés megkezdése előtt fontos a nem gyógyszeres testsúlycsökkentés. A depresszió – amelyet a HCV-fertőzés és az interferon egyaránt okozhat – fokozott kockázatot jelent, ronthatja a beteg együttműködését, pszichiátriai konzílium és szükség esetén antidepresszív kezelés ajánlatos. A cytopeniák kezelésére granulocytakolóniastimuláló faktor (GCSF), eritropoetin és eltrombopag adása javasolható.

Az egyénre szabott kezelést azonban a kezelés alatti prediktív tényező, a víruskinetika határozza meg. Az utóbbi években ennek alapján döntünk az antivirális kezelés időtartamáról (fél év, egy év, másfél év), a kezelés ismétléséről. A víruskinetika alapján rapid virológiai választ (RVR, a kezelés 4. hetében vírus nem mutatható ki), korai teljes vírusválaszt (EVR, a kezelés 12. hetében HCV-RNS nem mutatható ki), korai részleges választ (lassan reagáló, a 12. héten a

HCV-RNS szintje legalább 2 log₁₀-zel csökkent, a 24. héten nem mutatható ki), biokémiai választ vírusválasz nélkül (a kezelés 24. hetében a HCV-RNS pozitív, a GPT normális) és nulla választ különböztetünk meg. Áttörésről akkor beszélünk, amikor a kezelés korábbi időpontjában nem kimutatható HCV-RNS ismét detektálhatóvá válik. Relapsusznak, visszaesésnek tekintjük a kezelés végén nem kimutatható HCV-RNS kezelés befejezése utáni újbóli megjelenését.

A kezelés algoritmusát a HCV genotípusa, a kiindulási vírusszám és a kezelés 4., 12. és 24. hetében mért vírusszám határozza meg. A HCV 2-es és 3-as genotípusánál a kezelés időtartama általában 6 hónap. Az 1-es és 4-es genotípusnál, alacsony vírustiternél (kisebb vagy egyenlő 400000 IU/ml) rapid virológiai válasz esetében 6 hónap a kezelési idő. Magas kiinduló HCV-RNS-szint és teljes korai vírusválasznál a kezelési idő egy év. Részleges korai vírusválasznál a kezelés időtartamát a 24. heti HCV-RNS-eredmény határozza meg. Amennyiben a betegnél ekkor kimutatható a vírus, az azt jelenti, hogy nem reagál a kezelésre, annak befejezése ajánlott. A lassan reagáló beteg HCV-RNS-szintje a 24. héten negatív, a kezelés másfél évig folytatandó.

Speciális betegcsoportok a vesebetegek és a májtranszplantáción átesett, HCV-rekurrenciában szenvedők. A vesebetegnél a kezelési mód megválasztása a szérum kreatininszintjétől és/vagy a kreatininclearance-től függ. Hemodializált betegeknek PEG-IFN-alfa-2a javasolt csökkentett dózisban, ribavirin nem ajánlott. Vesetranszplantáció után a kilökődés veszélye miatt interferon nem adható a betegeknek.

A HCV okozta cirrhosis miatt májátültetésben részesült betegeknek a C vírus visszatérése csaknem 100%-os. Kezelésükre a PEG-IFN + ribavirin kombináció ajánlott. Tartós virológiai válasz az immun-suppresszív kezelés miatt kb. 20–30%-ban érhető el, és a legújabb közlemények felvetik, hogy ezekben a betegekben nem is lehet cél a vírusnegativitás. A májfunkciós enzimek normalizálódása, a graft működésének megőrzése, a szövettani elváltozás előrehaladásának gátlása felveti a fenntartó dózisú antivirális kezelés alkalmazását a májtranszplantált betegekben.

A kezelés mellékhatásait az 1. táblázat szemlélteti.

1. táblázat. Az interferon- és ribavirinkezelés mellékhatásai

Mellékhatás gyakoriságaa	Interferon-α	Ribavirin	
>30% (nagyon gyakori)	Influenzaszerű tünetek	Haemolysis	
	Fejfájás	Hányinger	
	Gyengeség		
	Láz		
	Borzongás		
	Izomfájdalmak		
	Thrombocytopenia		
	Autoantitest-indukció		
	1–30% (gyakori)	Étvágytalanság	Anaemia
		Lokális erythema	Orrdugulás
Alvási zavarok		Pruritus	
Hajhullás, alopecia			
Nyomott hangulat			
Depresszió			
Ingerlékenység			
Hangulati labilitás			
Leukocytopenia			
Hasmenés			
<1% (ritka)	Autoimmun betegség indukciója		
	Polyneuropathia	Köszvény	
	Paranoid reakció, szuicid szándék		
	Diabetes mellitus		
	Retinopathia		
	Opticus neuritis		
	Halláskárosodás		
	Görcsrohamok		
	Libido csökkenése		
	Kardiotoxicitás		

Irodalom

- Gervain J, Horváth G, Hunyady B, Makara M, Pár A, Szalay F, Tornai I, Telegdy L: Protokoll a krónikus C hepatitisek antivirális kezelésére. Orv Hetil 2008; 149: 2479-2483.
- Horváth G: A krónikus hepatitis B vírusfertőzés korszerű kezelése. LAM 2008; 18: 769-775.
- Lengyel G, Tulassay Zs: Treatment of Recurrent Hepatitis C Virus Infection in Patients after Liver Transplantation. CEMED 2009; 3: 237-246.
- Pár A: A terápiás válasz prediktív tényezői krónikus vírushepatitisben. LAM 2008; 18: 841-846.

Nagy dózisú silymarin:

Hegrimarin[®]

kapszula

- védi a májat a toxikus károsodástól
- támogatja a májfunkciót
- segíti a túlterhelt májsejtek regenerációját



Máriatövis
(Silybum
marianum L.)

Vény nélkül kapható gyógyszer, keresse a patikákban! Hatóanyag: a máriatövis száraz kivonata. **Szokásos adagja:** napi 2x1 kapszula. **Szakmai információk:** Strathmann KG Képviselete, Telefon: (1) 320-2865, Fax: (1) 320-2867



STRATHMANN

HEVENY MÁJBETEGSÉGEK

Dr. Schuller János

Fővárosi Önkormányzat Egyesített Szent István és Szent László Kórház, III. Fertőző Belgyógyászat és Neuroinfektológiai Osztály, Budapest

A heveny májbetegségekről elsősorban a hepatitisek jutnak az orvos eszébe, azon belül is elsősorban a vírus okozta hepatitisek. A valóság ennél természetesen sokkal színesebb, hiszen a beteg nem „megcím-kézett” diagnózissal, hanem tünetekkel, panaszokkal jelentkezik orvosánál, amelyek hátterében laboratóriumi, szövettani és egyéb patofiziológiai történések zajlanak; helyesebb tehát hepatitisz szindrómáról beszélni. A hepatitisz szindróma megállapítása természetesen csak az első lépés a kórisméhez, hiszen ennek felismerése után törekednünk kell az etiológiai diagnózis felállítására. A hepatitisz szindróma leglényegesebb jellemzői: *bevezető tüneteket* követően sárgaság alakul ki, a laboratóriumi leletek pedig májkárosodásra utalnak. E triász minden összetevője azonban csak az esetek kis részében jelentkezik együtt, sőt az általánosan elfogadott nézettel szemben az a leggyakoribb, hogy a hepatitisz tünetmentesen zajlik. Ilyen a kórlefolyás például az akut vírushepatitisz kb. 90%-ában!!! Ennek a körülménynek nagy lehet a jelentősége az infekciók átadásában, és még nagyobb az észrevétlenül átvészelt, majd krónikus hepatitiszbe átmenő májbetegségek késői diagnózisában, hiszen minél előrehaladottabb stádiumban kerül felismerésre a krónikus májbetegség, annál kisebbek az eredményes kezelés esélyei. A bevezető tünetek nemigen különböznek a vírusinfekciókban szokásos általános tünetektől: rossz közérzet, levertség, fáradékonyság, étvágytalanság, ételundor, émelygés, hányás, fogyás, hőemelkedés vagy láz, izomfájdalom, fejfájás, arthralgia, ritkán arthritis, urticariform vagy maculopapulosus exanthema, amelyekhez májtáji diszkomfort, esetleg fájdalom társul. A bevezető tünetek tehát nem jellegzetesek, és mivel sárgaság is csak az esetek kb. 10%-ában alakul ki, könnyen lehet, hogy a beteg banális vírusfertőzés vagy „gyomorrontás” diagnózissal vészeli át az akut hepatitiszt. Jellemzően bevezető tünetek nélkül zajlik az alkohol és más toxikus tényező, így a gyógyszer okozta hepatitisz, valamint az autoimmun hepatitisz is. Részben ez a magyarázata annak, hogy a rendszeres alkoholfogyasztók egy részénél a májbetegség a cirrhosis stádiumában kerül felismerésre. Előfordul – igaz ritkábban –, hogy atípusos kórlefolyás mellett mindenféle bevezető tünet nélkül jelentkezik a hepatitisz szindróma choledocholithiasis, anyagcsere-betegség heveny dekompenzálódása vagy a máj tumoros infiltrációja esetében.

A hepatitisz szindróma *icterusos szakában* a vírus hepatitisz esetében az étvágy és a közérzet ilyenkor rendszerint javul. Nem csak a bevezető tünetek, de az icterus is hiányzik a vírushepatitisz kb. 90%-ában valamint a gyógyszer okozta toxikus hepatitisz és az autoimmun hepatitisz jelentős részében is. A parenchymás májkárosodást az ALT (SGPT) és az AST (SGPT) kifejezett emelkedése jellemzi, míg a GGT és az ALP emelkedettsége a cholestatikus komponens mértékével arányos. A De Ritis-index az SGPT/SGOT hányadosa; vírushepatitiszben jellemzően 1-nél nagyobb, míg toxikus hepatitiszben (így leggyakrabban alkoholos hepatitiszben is) 1-nél kisebb. A protrombinérték követése rendkívül fontos az akut májbetegségeknél: a csökkenés mértéke összefügg a májsejtpusztulás mértékével. Folyamatos, jelentős csökkenése a fenyegető májelégtelenséget jelezheti, a csökkenés megtorpanása, majd a protrombin emelkedése a máj regenerációjára utal, így biztató prognosztikus jel. A GGT- és az ALP-emelkedés meghaladja az SGPT-, illetve SGOT-emelkedést a cholestatikus lefolyású vírus- és toxikus hepatitiszben, valamint epéuti obstrukcióban, sepsisben, EBV- és CMV-infekciókban.

A hepatitisz szindróma etiológiai tényezői az előfordulás gyakoriságának sorrendjében: toxikus tényezők (alkohol, gyógyszer), hepatotrop vírusok, kardiális dekompenzáció, autoimmun hepatitisz, anyagcsere-betegségek, bakteriális infekciók, a máj tumoros infiltrációja, Budd–Chiari-szindróma.

A *vírushepatitisz*ek legfontosabb és leggyakoribb kórokozói az úgynevezett hepatotrop vírusok, a hepatitisz A, B, C, D és E vírus. A hepatitisz G és a TT (transzfúzióan transzmittált) vírus kóroki szerepe egyelőre bizonytalan. A CMV- és az EBV-infekcióhoz mindig társul a máj gyulladása is, jellemzően a GGT és az ALP emelkedésével; a mononucleosis szindróma abortív formái azonban – amikor nem mutatkoznak a jellegzetes nyirokcsomók és toroktünetek – differenciáldiagnosztikai nehézséget okozhatnak. A vírushepatitisz ritka kórokozói a varicella, zoster, a herpes simplex vírusa, a Coxsackie-, rubeolavírus, a parvovírus B-19, a Hantan-vírus. Hazánkban szerencsére gyakorlatilag nem fordulnak elő olyan vírusinfekciók, mint a sárgaláz, az Ebola-, a Marburg- és más egzotikus vírusok okozta hepatitisz, azonban legalább az ismeret szintjén tudnunk kell róluk, hogy megfelelő kórelőzményi adatok esetén ez a lehetőség is eszünkbe juthasson.

Az *ischaemiás májkárosodás* leggyakoribb oka a kardiális dekompenzáció. Az ilyen eredetű hepatitisz szindrómában fellelhetők a szívelégtelenség klinikai jelei, jellemző, hogy a GOT értéke nagyobb, mint a GPT, az LDH emelkedése azonban a GOT értéket is jóval meghaladja. Hasonló májkárosodás jöhet létre bármely eredetű hypotonia (vérzés, shock, reszuscitáció utáni állapot), illetve Budd–Chiari-szindróma esetén.

Az *anyagcsere-betegségek* közül felnőttkorban (is) akut hepatitisz szindrómával manifesztálódhat a Wilson-kór, a haemochromatosis és az alfa-1-antitripszinhiány. Ezek ritkák ugyan, viszont éppen ezért ritkábban is gondolunk rájuk. A Wilson-kór minden klinikai megnyilvánulással jelentkezhet, fulmináns, akut vagy krónikus hepatitisz képében, sőt akár cirrhosis stádiumában is. Ha tisztázatlan kórokú akut vagy krónikus hepatitisz esetén nem törekszünk a Wilson-kór keresésére, illetve kizárására, úgy a beteget potenciálisan nagy veszélynek tehetjük ki, hiszen lehet, hogy a következő fellángolás fulmináns, akár halálos kimenetelű hepatitisz lesz.

A *baktériumok* okozta hepatitisz ma kivételesen ritkák. A leptospirosis lehetőségére gondolnunk kell a potenciális expozícióra utaló anamnézis (vágóhídi munkás, állatgondozó, vadász, természetes vizekben való fürdőzés, a manapság egyre divatosabb vadvízi evezés), a májgyulladásal együtt jelentkező akut vesekárosodás, gyorsult vvt.-süllyedés, conjunctivitis észlelése esetén. (Nagyjából hasonló szindrómával jelentkezhet egyébként a Hantan-vírus okozta infekció is). A diagnózis szerológiai igazolása hetekbe telhet; ennek bevárása lehetetlen: már a klinikai gyanú felvetődése esetén azonnal meg kell kezdeni az ampicillinkezelést, és szükség szerint a veseműködés szupportív kezelését. Belgyógyászok manapság alig, bőrgyógyászok bizonyára gyakrabban gondolnak a *Treponema pallidum*-fertőzés lehetőségére, melyre a megfelelő kórelőzményi adatok és esetleges bőrtünetek hívhatják fel a figyelmünket. *Mycoplasma pneumoniae* a jól ismert légúti manifesztációk mellett vagy azokkal együtt szintén okozhat hepatitiszt. Elenyésző gyakorisággal, de a *Mycobacterium tuberculosis* is okozhat granulomás hepatitiszt, mégpedig nem csak miliáris szórás részeként. Gyakoribb probléma annak tisztázása, hogy a kezelt tbc-s betegnél a hepatitiszt az antituberkulotikumok toxikus mellékhatása, avagy éppen – igaz, kisebb valószínűséggel – a tbc hepatikus manifesztációja okozza. Adott esetben ennek elkülönítéséhez májbiopsziára lehet szükség.

A legfontosabb hepatotrop vírusok okozta hepatitiszek

A *hepatitis A* vírusa faeco-orálisan terjed. Az akut fertőzéstől soha nem alakul ki krónikus hepatitisz. A kórelfolyás többnyire enyhe, csak igen kivételesen alakul ki fulmináns hepatitisz. Az általános higiéné javulása, a

vezetékes ivóvíz és a szennyvíz-csatornarendszer csaknem általános kiépülése mellett Magyarországon előfordulása csekély, a bejelentett esetek száma kb. 500–600, míg a valódi előfordulás kb. 8000 körülire tehető. Mindezek alapján jelentősége csökkent, de nem elhanyagolható. Rossz higiénés körülmények között (pl. nyomortelepek), zárt közösségekben (mint bölcsőde, óvoda, mentálisan retardáltakat ápoló intézmények) manapság is kialakulhatnak kisebb-nagyobb epidémiák. Igen fontos tudnunk, hogy az egyébként önmagában jó prognózisú HAV-infekció bármely eredetű krónikus májbetegségre rátevődve igen súlyos, akár halálos kimenetelű lehet. Mindezek miatt HAV-ellenes passzív oltásban részesítendőek az „A” hepatitiszes beteg környezetében élő, velük szoros kontaktusban lévő személyek, minél hamarabb, legfeljebb az expozíciót követő 14. napig. Ilyenek a családtagok, egyéb szoros kontaktusban élők, bölcsődés és óvodás társak, elmeegógyintézeti ápoltak, börtönlakók, iskolában a beteg környezetében lévő diákok és tanárok. Aktív oltási sorozatban részesítendőek (alapoltás + 6 hónap múlva ismétlődő oltás) az endémiás területre hosszabb időre utazók, és az alapbetegségük, életmódjuk vagy munkakörük miatt különösen veszélyeztetettek, mint a rendszeresen transzfúzióra szoruló betegek, az iv. droghasználók, homoszexuálisok, gyermekotthonban lakók, katonák, szennyvizekkel dolgozók, HIV-pozitívok, és bármely krónikus májbetegségben szenvedők, illetve az infekció terjesztésének lehetősége miatt az élelmiszert előállítók.

A *hepatitis B* jóval veszélyesebb, mint a hepatitisz A infekció. Bár az akut B hepatitisz előfordulása Magyarországon csekély (a bejelentett esetek száma 150, a valós esetek becsült száma 2000 évente), az akut infekciót követően a krónikus B hepatitisz kialakulásának veszélye felnőttkorban 5%, újszülöttkorban 90%, ugyanakkor a krónikus B hepatitisz talaján 5–10 év alatt kb. 30%-ban alakul ki májcirrhosis, a hepatocelluláris carcinoma kockázata pedig a HBV-negatív populációhoz viszonyítva 200-szoros, prevalenciája évente 2–4%. A HBV-hordozó (=HB_sAg-hordozó) állapotban a vírusszaporodás kismértékű, a vírusgenom a májsejtekbe integrálódva a teljes vírus replikációját kismértékben, a surface antigén szintézisét nagyobb mértékben indukálja. A HB_sAg-hordozó személyt fertőzőképesnek kell tekinteni, annak tudatában is, hogy az infektivitás mértéke többnyire kicsi. Az ilyen személy nem lehet vér- vagy szervdonor, környezetét tekintve ugyanazok a teendők, mint a krónikus B hepatitiszes beteg környezetében. Magyarországon a lakosság kb. 0,7–1,0%-a HB_sAg-pozitív. Nemrég még úgy tudtuk, hogy a HBV carrier állapot veszélytelen a hordozó személy számára, azonban kiderült, hogy az immunrendszer legyengülésével járó speciális esetekben, mint csontvelő-transzplantáció, szervtranszplantáció, immunológiai és hematológiai betegségek, citosztatikus terápia és az utóbbi években egyre nagyobb teret nyerő biológiai terápia kapcsán a HB_sAg-hordo-

ző állapotból is bekövetkezhet az akut hepatitis fellángolása, akár fulmináns, fatális kórlefelgyással is. Egyre több evidencia támasztja alá, hogy ilyen esetekben a HBsAg-hordozó beteget az infekció fellángolását megelőzendő tartós antivirális kezelésben kell részesíteni már az immun-suppresszív terápia előtt megkezdve. Speciális eset a HBsAg-pozitív (hordozó vagy krónikus B hepatitises) várandós nők gondozása. Szülés után az újszülöttet 24 órán belül aktív és passzív HBV-ellenes oltásban kell részesíteni, majd az aktív oltási sorozatot a későbbiekben folytatni szükséges.

Az akut B hepatitis kezelése tüneti. Az irodalomban kevés adat olvasható, ugyanakkor magunk is kisszám-ban, de igen jó tapasztalatot szereztünk igen súlyos lefolyású, fenyegető fulmináns hepatitis esetén lamivudinkezeléssel. A szokványos kórlefelgyás és tüneti kezelés mellett a felnőtt betegek 95%-a gyógyul, azonban kötelező őket követni a teljes klinikai és virológiai gyógyulásig, hogy kiszűrjessük a krónikus hepatitis-be vagy HBsAg-hordozásba átmenő eseteket. A teljes virológiai gyógyulást a következő szerokonverzió jelzi: az aktív víruszaporodás idején pozitív HBsAg, HBeAg és anti-HBcIgM negatívvá válik, anti-HBs és anti-HBe antitestek jelennek meg. A hepatitis B vírus sokféle kórlefelgyása miatt a szerológiai mintázatok variációja sokféle, és azok ismerete és pontos interpretációja minden belgyógyász számára fontos. Ezért érdemes a HBV-szerológiai eredmények értelmezését egy táblázatban összefoglalni (1. táblázat).

A HBV elleni aktív oltás kb. 95%-ban eredményes a B hepatitis, és így annak szövődésményei megelőzésében is. A fejlett világban a hepatocelluláris carcinoma kb. 60–70%-ban HBV-infekció talaján alakul ki, így ezek a vakcinák voltak a világon az elsők, amelyekkel malignus tumort lehetett megelőzni. Aktív oltásban részesítendőek a krónikus B hepatitises és HBsAg-hordozó személyek kontaktjai, a politranszfundáltak, a művesekezeltek, az egészségügyi dolgozók, a krónikus májbetegtek, a májátültetés előtt álló betegek, valamint a prostituáltak, a promiszkuusak, a börtönlakók és az iv. drogélvezők.

Passzív oltásra (magas anti-HBs titerű hiperimmun-gammaglobulin) van szükség tüsérülés, egyéb parenteralis sérülés (beleértve kétes HBV-státuszú személlyel történt szexuális kontaktus) után, valamint

a HBsAg-pozitív anya újszülöttjének a szülést követően 24 órán belül. A HBV-asszociált májelégtelenség miatt transzplantált betegeket hosszú évekig rendszeres hiperimmun-gammaglobulin szubsztitúcióban kell részesíteni.

A hepatitis D vírusa úgynevezett defektív vírus, mivel nem rendelkezik a vírus felépítéséhez szükséges minden struktúrával. A HD-RNS és a HD-proteinek körül a HBV felületi antigénje képezi a vírus burkát. E felépítésnek számos fontos következménye van. A HDV önállóan nem képes fertőzést okozni. A fertőzés vagy a HBV-vel egy időben történik, vagy olyan betegben, akinél hordozó vagy krónikus B hepatitis kapcsán a HBsAg jelen van. Az előbbi esetben, azaz koinfekció esetén gyakrabban fordul elő fulmináns hepatitis, mint HBV-monoinfekcióban, viszont a krónikus hepatitis kialakulása a HBV- és a HDV-replikáció kompetíciója miatt ritkábban, csak kb. 2%-ban alakul ki. Ezzel szemben a második eset, azaz szuperinfekció esetén a hepatitis kb. 70%-ban válik krónikussá, és a súlyos, gyorsabban cirrhosisba progrediáló lefolyás jóval gyakoribb. A vírus felépítéséből fakadó másik fontos következmény, hogy a HBV elleni aktív oltás védelmet nyújt a HDV-infekció ellen is. A HDV terjedési módja a hepatitis B-vel megegyezően parenterális. Magyarországon a HDV a HBsAg-pozitívak kb. 10%-ában fordul elő. A HDV diagnózisa ma szerológiai; a HDV-RNS kimutatására PCR-vizsgálattal még nincs lehetőségünk. Koinfekció esetén a HBsAg és az anti-HBcIgM pozitív, az anti-HDV-IgM azonban csak átmenetileg, rövid ideig mutatható ki, majd kb. 4 hét után válik az anti-HDV-IgG pozitívvá. Szuperinfekció esetén mind az anti-HD-IgM mind az anti-HD-IgG pozitív, és tartósan az is marad. Nehezíti a problémát, hogy a két vírus kompetíciója miatt előfordulhat HDV-infekció HBsAg-negativitás mellett is. Mindebből két fontos dolog következik: Minden HBsAg-pozitív betegnél el kell végezni az anti-HDV-IgG vizsgálatát, mivel e nélkül a krónikus D hepatitises beteg tévesen HBsAg-hordozónak diagnosztizálhatunk. Másfelől minden tisztázatlan etiológiájú akut hepatitises beteg gondozása során kb. 2-3 hónap után szintén el kell végezni e vizsgálatot, mivel ha tünetes szakban a beteg HBsAg-negatív volt, e nélkül nem veszünk észre a HDV-hepatitist.

1. táblázat. A hepatitis B szerológiája

	HBsAg	anti-HBs	anti-HBcIgM	anti-HBcIgG	HBeAg	anti-HBe	HBV-PCR
Akut	+/-	-	+	-	+/-	-	+
Gyógyult	-	+	-	+	-	+/-	-
Krónikus HBeAg-pozitív	+	-	+/-	+	+	-	+
Krónikus HBeAg-negatív	+	-	+/-	+	-	-	+
Hordozó	+	-	+/-	+	+/-	-	(+)
Vakcinált	-	+	-	-	-	-	-

A hepatitis C vírus okozta akut májgyulladás az esetek kb. 90%-ában tünetmentesen zajlik. Az ilyen akut infekció kb. 80%-ban, míg a ritka tünetes infekció kb. 50%-ban válik krónikussá. A fulmináns lefolyás igen ritka. Az akut infekció sokkal eredményesebben kezelhető, mint a krónikus. *Manns* ajánlása szerint friss, tünetes HCV-fertőzés esetén 3 hónapig érdemes várni. A spontán vírus-clearance esélye 50%. Ha a páciens ekkor is HCV-PCR-pozitív, akkor 6 hónapos interferonkezeléssel 90%-ban teljes gyógyulás (SVR – sustained viral response) érhető el. Tünetmentes infekció esetén azonnal elindítható a kezelés, mellyel szintén 90%-os SVR érhető el.

Az E hepatitis csakúgy, mint a HAV-infekció faeco-orálisan terjed. Inkubációs ideje 15–60 nap.

Magyarországon tapasztalatunk szerint az akut vírus-hepatitisek kb. 5%-át okozza. Bár a kórlefolyás az esetek zömében kedvező (mortalitás kb. 0,5–4%), az anyai halálozás a terhesség 3. trimeszterében 5–25%, míg az újszülött esetében 10% is lehet. A HEV-infekció kezelése tüneti. Ellene sem passzív, sem aktív oltással egyelőre nem rendelkezünk.

Irodalom

1. Oxford Textbook of Clinical Hepatology. Oxford University Press, 1999.
2. **Fehér J, Lengyel G:** Hepatologia. Medicina Könyvkiadó, 2001.
3. **Schuller J:** Sárgaságok elkülönítése. In: Szalka-Mészner: Infektológia. Springer Orvosi Kiadó, 1998.

BELGYÓGYÁSZAT ÉS GENETIKA

Dr. Igaz Péter

Semmelweis Egyetem II. Belgyógyászati Klinika, Budapest

Genetikai tényezők valamennyi betegségben szerepet játszanak, így a belgyógyászati betegségek patogenezisében, az ezekre vonatkozó hajlamban, kezelésükben is kimutathatók. Az utóbbi évek kutatásai, többek között a humán genom teljes szekvenciájának megállapítása, a genomika tudományának megjelenése és számos új genetikai mechanizmus feltárása révén a betegségek genetikai hátterének megismerésében jelentős előrelépésekre vezettek.

Közel 4000 monogénes betegséget ismerünk. Ezek többsége elsősorban a gyermekgyógyászatban jelentkezik, azonban több olyan betegséget ismerünk, amelyek felnőttkorban manifesztálódnak. A betegségek kialakulására vonatkozó hajlam meghatározásában, a gyógyszerek mellékhatásainak jelentkezésében, az adott kezelés hatékonyságában mind több genetikai tényezőt ismerünk.

A klinikai genetikai belgyógyászati jelentősége többirányú, többek között:

1. bizonyos betegségek diagnózisának felállításában, illetve kizárásában,
2. genetikai szűrővizsgálatok végzésének lehetővé tételével,
3. genetikai tanácsadásban,
4. adott mutáció esetén ismert geno-fenotípus korrelációk esetén a prognózis felállításában,
5. a kezelési alternatíva megválasztásában,
6. az újabb genomikai adatok révén a betegségekre vonatkozó hajlam vizsgálatában.

A genetikai szűrővizsgálatok révén azonosíthatók

1. a genetikai betegségben szenvedők,
2. azok, akik esetében a genetikailag meghatározott betegség megjelenésének kockázata jelen van,
3. felmérhető a genetikai betegségben szenvedő gyermek fogantatásának kockázata,
4. prenatális diagnózis lehetséges (e két utóbbi szempont elsősorban a szülészeti és gyermekgyógyászati genetikai kérdéskörébe tartozik).

Mielőtt e kérdéseket tárgyalnánk, illetve röviden bemutatnánk, néhány szót szükséges ejteni a genetikai vizsgálatok jogi szabályozásának kérdéséről. Az e kérdést szabályozó törvény nemrég került elfogadásra.

Az adott személyhez köthető genetikai adatok különleges személyes adatnak minősülnek, a genetikai vizsgálat végzése írásos beleegyezéshez kötött. A genetikai adatokra is érvényes az emberi méltóság tiszteletének, a hátrányos megkülönböztetés tilal-

mának alkotmányos alapelve. A genetikai adat nem közölhető mással, mint az adott egyénnel, vagy azokkal a személyekkel, akiket a vizsgált írásban megjelöl, illetve a törvény erre felhatalmaz. A tudás és nem tudás joga keretében az érintett dönthet úgy is, hogy genetikai adatait, jellemzőit nem kívánja megismerni. A tájékoztatáshoz, tanácsadáshoz való jog hangsúlyosan érvényesül a genetikai vizsgálatok területén. Csak meghatározott célra gyűjthetők, feldolgozhatók, használhatók és tárolhatók a genetikai adatok: diagnosztizálási és egészségügyi célra, tudományos kutatásra, igazságügyi orvostani és jogi, törvényben meghatározott esetekben.

Néhány alapfogalom kifejtése szükséges

Mutáció: az örökítő anyag olyan irreverzibilis megváltozása, ami patogenetikai jelentőséggel bír, és a népesség kevesebb mint 1%-ában fordul elő. A mutációk leggyakoribb formái az öröklődés alapegységeit, a géneket érintik (génmutáció). Az egy nukleotidot érintő pontmutációk között megkülönböztetünk: missense mutációt (egy aminosav másikká cserélődése), nonsense mutációt (kódoló aminosav helyett stop-kodon kialakulása, így a polipeptidlánc megrövidül), frameshift mutáció (a leolvasási keret eltolódása – értelmetlen aminosavláncot eredményez).

Fontosak továbbá a kromoszómákat érintő mutációk, így az aberrációk, strukturális kromoszómaeltérések, valamint a kromoszómák számbeli eltéréseit (aneuploidia, triszómia, monoszómia) jelentő genom-mutációk.

Polimorfizmus: olyan DNS-variáns, amely a populáció több mint 1%-ában előfordul.

Exon: a gén azon szakaszai, amelyek a fehérjékben megjelennek.

Mutációs hotspot: a génnek azon részei, ahol mutációk nagy gyakorisággal fordulnak elő – „mutációs tűzfészkek”.

Hibridizáció: a DNS két szála, illetve két komponenter nukleotidlánc között kialakuló kapcsolat. Jelzett nukleotidlánc (próba) hibridizáció révén DNS-szakasz kimutatására alkalmas.

Penetrancia: Adott mutáció esetén milyen arányban alakul ki a jellegzetes klinikai fenotípus.

A klinikai genetikai belgyógyászati jelentőségére áttérve elsőként a diagnózis felállításában, illetve kizárásában betöltött szerepével foglalkozunk. Több, felnőttkorban manifesztálódó, genetikai hátterű beteg-

ség ismert, melyek klinikai diagnózisa a jellegzetes fenotípus észlelése esetén általában már nem nehéz, ugyanakkor a klinikai genetikai vizsgálatok segítségével már akkor felállíthatjuk a diagnózist, amikor a betegség klinikai következményekre még nem vezetett. A mutációk, genetikai eltérések igazolása révén előrejelezhetjük a betegség megjelenését.

Néhány példa a genetikai diagnózis felállítására és a szűrővizsgálatok jelentőségére

A multiplex endokrin neoplasia 2-es típusa (MEN2) a medulláris pajzsmirigyrák, pheochromocytoma és hyperparathyreosis különböző jellegű társulásával jellemzett ritkán előforduló (incidencia: 1:30 000) autoszomális dominánsan öröklődő kórkép. A betegség kialakulásáért a RET protoonkogén aktivációs pontmutációi felelősek. A MEN2-ben előforduló, a sporadikusnál agresszívebb medulláris pajzsmirigyrák penetranciája kb. 100%, vagyis a mutációra pozitív esetekben a betegség szinte valamennyi érintettben megjelenik. RET mutáció észlelése esetén, a még nem beteg, de potenciálisan azzá váló egyénekben profilaktikus thyreoidectomia végzendő a medulláris pajzsmirigyrák kialakulásának megakadályozása céljából. A RET gén mutációi esetében szoros genofenotípus korrelációk ismertek, vagyis adott mutáció igazolása esetén megjósolható a várható klinikai fenotípus. A MEN2 genetikai hátterének tisztázása előtt, az érintett családok valamennyi tagját rendszeres, fáradságos és költségigényes klinikai szűrővizsgálatoknak (pl. kalcitoninstimulációs teszt, pheochromocytoma-irányú szűrővizsgálatok) kellett alávetni. Manapság a genetikai eredmény ismeretében, a mutációt nem hordozó egyének szűrése szükségtelen, a mutációra pozitív egyénekben a profilaktikus thyreoidectomia végzendő, pheochromocytoma és hyperparathyreosis irányában mindazonáltal a klinikai szűrővizsgálatok továbbra is szükségesek. MEN2 esetében a molekuláris genetikai vizsgálat érzékenysége 95–100%. Egy családban előforduló MEN2 esetet mutat be az 1. ábra.

A genetikai vizsgálat korlátaira az alábbi két példát mutatjuk be

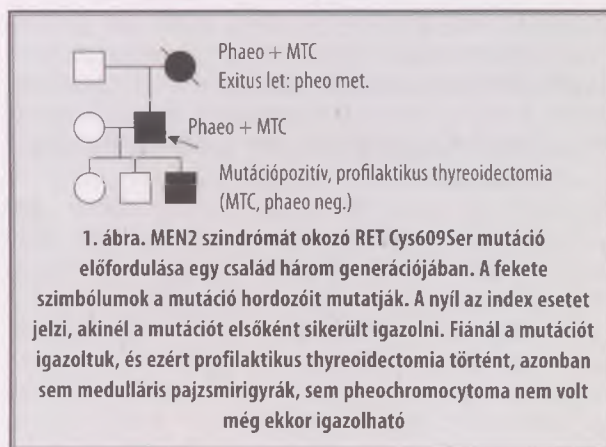
Egyes esetekben nyilvánvalóan genetikailag meghatározott, öröklődő betegségek esetében nem rendelkezünk hatékony genetikai vizsgálati módszerrel. Erre az esetre példa a neurofibromatosis 1-es típusa, amely a leggyakoribb öröklődő daganatszindróma. E betegség kialakulásáért az NF-1 tumorszuppresszor gén mutációi felelősek. E gén azonban az egyik legnagyobb ismert emberi gén, 300 kb nagyságú, 60 exont (mRNS-ben megjelenő, fehérjére átíródó részt) tartalmaz. Mérete miatt genetikai vizsgálata nem megoldott, a neurofibromatosis 1 diagnózisa klinikai vizsgálaton alapul.

Bár a haemochromatosis az egyik leggyakoribb öröklődő betegség, rutinszerű genetikai szűrését mégsem javasolják. Ebben közrejátszik a betegség heterogén genetikai háttere (a leggyakrabban érintett HFE mellett a transferrinreceptor 2, ferropotin, hepcidin és hemojuvelin mutációi fordulnak elő), valamint az, hogy a betegségkötő mutációk penetranciája alacsony.

A pontmutációk mellett a klasszikus citogenetikai vizsgálatokban vizsgált kromoszómaaberrációk azonosítása is több betegség diagnózisának felállításában használatos. A Klinefelter-kórra jellemző 47XXY, a Turner-szindrómára jellemző 45X0, illetve számos más betegség hátterében kromoszómaeltérések mutathatók ki. Belgyógyászati szempontból különösen nagy jelentőségűek a mozaikformák, amikor a kromoszómaeltérések nem minden sejtben, csak a sejtek egy részében mutathatók ki. E mozaikformák általában a klasszikus megfelelőikhez képest enyhébb klinikai fenotípussal járnak, ami miatt klinikai diagnózisuk nehéz, a diagnózis felállításához a genetikai vizsgálatok nagy segítséget nyújtanak. Bizonyos esetekben adott kromoszómaeltérés észlelése terápiás következményre is vezet: a Turner-szindrómás betegek egy részében az Y-kromoszóma töredéke mutatható ki a fluoreszcens in situ hibridizáció (FISH) technikával, amely gonádtumorok kialakulására hajlamosít és észlelése esetén profilaktikus gonádelátávolítás lehet indokolt.

A genetikai eltérés ismeretében genetikai tanácsadás adható. Tágabb értelemben genetikai tanácsadásnak minősül a családtervezés mellett a genetikai teszt és szűrés előtt végzett tanácsadás is. A családtervezés céljából adott genetikai tanácsadás különösen nagy jelentőségű azon kórképek esetében, amelyek mai ismereteink szerint gyógyíthatatlanok. Ilyen pl. a neurológiai kórképek közé tartozó Huntington-chorea, ami felnőttkorban manifesztálódik, ezáltal a családtervezés szempontjából ismerete fontos.

A prognózis felállításában, illetve a kezelés megválasztásában azon genetikai betegségek a legfontosab-



bak, amelyeknél szoros geno-fenotípus összefüggések ismertek. Ezen esetekben (pl. MEN2) adott mutáció észlelése esetén megjósolható a klinikai kép, illetve az optimális kezelés kiválasztható.

A belgyógyászati betegségek többségében nem egy vagy néhány, hanem nagyszámú gén eltérése játszik szerepet. Mind nagyobb jelentőségűnek tartjuk a genetikai polimorfizmusok (SNP, single nucleotide polymorphism) patogenetikai szerepét. A humán genomban kb. 200–300 bázisonként fordul elő egy SNP. E polimorfizmusok többsége nem közvetlenül okoz betegséget, hanem a betegségre hajlamosító tényezőkként vehető számításba. Ezek közé tartoznak pl. az ischaemiás szívbetegségre hajlamosító angiotenzin-konvertáz, apolipoprotein E variánsai, a hypertensio patogenezisében szereplő angiotenzin, angiotenzin II receptor, a Crohn-betegségre hajlamosító NOD2/CARD15 polimorfizmusok stb.

A genomikai/bioinformatikai módszerek megjelenésével lehetővé vált egy adott sejt, illetve szövet teljes génexpressziós mintázatának vizsgálata (funkcionális genomika). A beteg szövetek egészségestől való eltérése a diagnosztikában is használható, másrészt a génexpressziós mintázat a betegség lefolyása, illetve a kezelés hatására is megváltozik, ami a stádiumbeosztás, illetve a terápia hatékonyságának vizsgálatában nagy jelentőségű.

A DNS-microarray, illetve chip technikák nagyszámú gén egyidejű expressziójának vizsgálatát teszik lehetővé. Szinte valamennyi betegség esetén nagy perspektíva előtt állnak, különösen nagy remény fűződik az onkológiai alkalmazásukhoz. A funkcionális genomikai vizsgálatok jól alkalmazhatók a jó- és rosszindulatúság kérdésében, különösen azon daganattípusok esetén, ahol a hagyományos szövettani vizsgálatok nem elég érzékenyek a dignitás kérdésének eldöntésére (pl. mellékvesekéreg- és mellékvesevelő-daganatok). A génexpressziós mintázat a daganat lefolyása során változhat, a recidívára hajlamos és kevésbé hajlamos tumороk mintázata eltérő lehet. A microarray vizsgálatok révén a szövettani klasszifikációtól eltérő, annál sokkal finomabb osztályozásra is lehetőség adódhat, pl. emlődaganatok esetében. A kezelés hatására a génexpressziós mintázat változik, ennek révén a kezelés hatékonysága követhető, illetve a leghatékonyabb kezelési forma kiválasztható. Ennek különösen a hematológiai daganatokban lehet nagy kilátá-

sa, mivel itt a szövetszám vétele a szolid daganatokhoz képest egyszerűbb.

Az SNP-k és a funkcionális genomikai vizsgálatok alkalmazása az individualizált kezelés kiválasztásának lehetőségét vetíti előre. A gyógykezelések mellékhatásprofiljai ugyanis egyénekenként nagyban különböznek, és ezek meghatározásában a nukleotidpolimorfizmusok és a génexpressziós mintázatok közötti különbségek meghatározó szerepet játszanak. A gyógyszerek metabolizmusát a citokróm p450 gének különböző alléljai nagymértékben befolyásolhatják, pl. a CYP2C9*2 és CYP2C9*3 alléleket hordozó egyének kisebb warfarindózist igényelnek. Az azathioprin metabolizmusában kulcsfontosságú thiopurin S-metiltransferáz (TPMT) enzim TPMT*3A variánsát homozigótaként hordozó egyéneknél e gyógyszer szedésekor életveszélyes mieloszuppresszió alakulhat ki. Elképzelhető lehet a jövőben olyan egyénre szabott panelek alkalmazása, amelyek révén megjósolható, hogy az adott betegnél milyen mellékhatások várhatók, illetve ezek elkerülése céljából milyen alternatívák közül választhatunk.

Különösen a nagy áteresztőképességű és teljesítményű automata genetikai analizátorok elérhetőségével merül fel az adatbiztonság és titoktartás kérdésének fokozottabb figyelembevétele. Azzal, hogy a jövőben lehetőség adódhat egy vérmintából az egyén SNP-mintázatának meghatározása révén annak megállapítása, hogy milyen betegségekre hajlamos, milyen életkialtásai lehetnek, ezen adatok titkosítása rendkívül nagy jelentőségű. A humángenetikai törvénytervezet szerint az azonosítható személyhez kapcsolható genetikai adatokat nem szabad felfedni vagy elérhetővé tenni harmadik személyek, különösen munkaadók, biztosítási társaságok, oktatási intézmények és a család számára, kivéve a törvényben meghatározott eseteket, vagy ha az érintett személy beleegyezik az adatközlésbe.

Irodalom

1. **Burke W:** Genetic testing in primary care. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2004; **5:** 1-14.
2. **McCabe LL, McCabe ERB:** Genetic screening: carriers and affected individuals. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2004; **5:** 57-69.
3. **Shastri BK:** Genetic diversity and new therapeutic concepts. *J Hum Genet* 2005; **50:** 321-328.

AKUT CORONARIA SZINDRÓMA

Dr. Merkely Béla, Dr. Becker Dávid

Semmelweis Egyetem, Kardiológiai Központ, Budapest

Az akut coronaria szindróma minden, infarctus és halál szempontjából fokozott kockázatot jelentő ischaemiás szívbetegség gyűjtőfogalma. Idetartozik az instabil angina és az ST-elevációval nem járó nem ST-elevációs szívizominfarctus (NSTEMI), illetve az ST-elevációs szívizominfarctus (STEMI). Előbbi kettőt nem ST-elevációs akut coronaria szindrómának hívjuk. A szívizominfarctus re-definíciója óta az NSTEMI-ACS-es csoporton belül megnőtt az NSTEMI-s esetek aránya. A Q vagy non-Q szívizominfarctus fogalma az infarctus akut szakának végén mondható meg, a patológiás Q-hullám kialakulásától függően. Az NST-ACS az esetek nagyobb részében nem teljes coronariaelzáródás áll fenn, ezért többségében non-Q szívizominfarctus a végső diagnózis. ST-elevációs kórkép során nagyobb részt teljes coronariaokklúzióval állunk szemben, mely sikeres reperfüziós kezelés nélkül Q-hullám kialakulásával járó transzmurális infarctushoz vezet. Természetesen a STEMI korszerű kezelése (idejében végzett PCI) esetén is nagyobb az esély, hogy non-Q infarctus lesz a végső diagnózis. Az ST-elevációs szívizominfarctus kezelésének algoritmusát az elmúlt években kikristályosodott, mára egyértelmű kezelési elvekről beszélhetünk. A betegség kezelésének alapelveit számos nemzetközi és hazai közlemény foglalja össze.^{1,2}

Első ellátás

Az ACS minden formájában rendkívül fontos szerepe van a beteg első ellátását végző orvosnak, a megfelelő időben elvégzett invazív kivizsgálásnak és revaszkularizációnak. Azt, hogy melyik beteg mikor kerüljön invazív ellátásra, az első ellátó dönti el.

STEMI

Az ST-elevációs szívizominfarctus esetén a diagnózis gyors felállítása a legfontosabb. Típusos mellkasi fájdalom és az összetartozó EKG-elvezetésekben 1, illetve mellkasi elvezetésekben 2 mm-es ST-eleváció elég, nem szükséges a laboratóriumi vizsgálatok eredményének megvárása. A legfontosabb kérdés az időablak, a panaszok kezdete és az első orvosi találkozás között eltelt idő. Minden 12 órán belüli ST-elevációs szívizominfarctus esetében IA ajánlás (tehát kötelező!) a reperfüziós kezelés. Az elmúlt évtizedek vitája, miszerint lízis vagy primer PCI a választandó kezelési mód, mára eldőlt. Az elmúlt években végzett újabb vizsgálatok, illetve a RIKS-HIA regiszter adatai alap-

ján már az első két órában is, nagyobb késlekedés esetén is a primer PCI a választandó kezelési mód. A két órán túli esetekben ez a késési idő tovább növekszik, a reperfüzióig eltelt idővel ollószerűen.³ Az európai kardiológiai társaság 2008-as ajánlása ennek alapján egyértelműen fogalmaz: primer PCI a választandó kezelés, amennyiben az intervenció 120 percen belül elérhető. Hazai viszonyokra adaptálva tehát azt lehet mondani, hogy a 12 órán belüli STEMI-s betegek nagy részének ma primer PCI-ben kell részesülnie, és csak a betegek néhány százaléka lehet(ne) az, akit első ellátásként trombolízissel kezelnek. Az új európai ajánlás nevesítette a gyakorlatban észlelt 12 és 24 óra közötti „átmeneti zónát”, miszerint perzisztáló panaszok és/vagy ischaemiára utaló EKG-változás esetén ebben az időintervallumban is hasznos és indokolt a primer PCI. Ezekben az esetekben koronarográfia során nagy gyakorisággal észlelhető nem teljes vagy kinyíló-bezáródó coronariaokklúzió, melynek következtében a perfundált myocardiumterület egy része életképes marad, de súlyosan ischaemiás.

Amennyiben a beteg mégis trombolitikus kezelésben részesült, annak sikertelensége esetén ún. rescue PCI elvégzése szükséges. Az eredménytelenség kritériuma perzisztáló mellkasi fájdalom mellett a legnagyobb ST-eleváció kevesebb mint 50%-os redukciója a 45–90. percben. A rescue PCI „hasznát” elemző vizsgálatok metaanalízise szignifikáns különbséget mutat a rescue PCI javára (PCI/kontroll: halálozás: 7,3% vs. 10,4%; szívelégtelenség: 12,7% vs. 17,8%; reinfarctus: 6,1% vs. 10,7%). Sikeres lízis után 24 órán belül végzett „rutin”, vagyis tünetektől függetlenül, automatikusan elvégzett PCI is hasznos (SIAM, LPLS, GARCIA-1, CAPITAL-AMI). 24 órán túl már az ischaemia/klinikum vezérelte PCI-nek van igazolt előnye (DANAMI 1). A 3. és 28. nap közötti „rutin”, panaszmentes betegekben végzett okkludált coronaria PCI-je nem járt előnnyel.

Kardiogén shock esetében hosszabb időablakkal 36 óráig (és elsősorban a 75 évnél fiatalabb betegek esetében) van bizonyított haszna az emergenciális PCI-nek. Intraaortikus ballonpumpa alkalmazásával és teljes revaszkularizációra való törekvéssel számottevően javítható az amúgy igen rossz prognózisú betegek túlélése (kórházi halálozás gyógyszeres kezeléssel: 32,5%, PCI-vel: 18,8%). A korábbi nézetektől eltérően a 75 évnél idősebb betegek prognózisa is javítható, ezen betegek mintegy 50%-a túléli az akut infarctust PCI segítségével, és a kórházat elha-

gyók 75%-a egy év múlva is él. Az utóbbi évek nagy szenzációjának induló, de sajnos bukással végződött reperfüziós kezelési mód volt a trombolízissel facilitált PCI. Korábbi, kis esetszámú, kedvező eredményű vizsgálatok után két nagy, randomizált vizsgálat is kudarcra végződött, a trombolízissel facilitált PCI-s csoportban nagyobb volt a halálozás.

Sikeres trombolízis után 24 órán belül javasolt rutin koronarográfia és revaszkularizáció.

NSTE-ACS

Széles körben elterjedt nézet, hogy a STEMI „veszélyesebb” kórkép, mint az ST-elevációval nem járó akut coronaria szindróma. Ennek ellenkezőjét több vizsgálat is igazolta: *Montalescot és mtsai* 2151 STEMI-s és NSTEMI-s beteg prognózisát vizsgálva egyforma kórházi mortalitás (4,3% vs. 4,6) mellett az egyéves halálozást az NSTEMI-s betegek csoportjában szignifikánsan nagyobbra találták (9,0% vs. 11,6%). Egy másik vizsgálat a kórházi és az egyéves végpontokat vizsgálta PCI-vel kezelt STEMI-s és NSTEMI-s betegek között. A kórházi, rövid távú prognózis tekintetében a mortalitás nagyobb volt a STEMI-s betegek között (4,0% vs. 1,4%, $p=0,004$), de az egyéves utánkövetésnél a különbség eltűnt (7,3% vs. 5,5% $p=0,16$). Több, ezzel a témával foglalkozó közlemény kiemeli, és ezt saját tapasztalatunk is megerősíti, hogy az NSTEMI-s betegek a STEMI-s betegekhez képest idősebbek, több a súlyos társbetegség, és angiológiailag is teljesen más populációt jelentenek: sokkal ritkább a teljes koszorúér-elzáródás, viszont sokkal több a (súlyos) többág-betegség, illetve a főtörzsszűkület. Nem csak angiológiailag, de klinikailag is heterogén ez a betegcsoport, az „enyhe” instabil angina pectoristól a súlyos, kardiogén shockkal szövődött esetig terjed a skála. Tovább színesíti a képet, hogy a körbefutó ág (CX) teljes okklúziója az esetek egy részében ST-depresszióval jár. Mindezek alapján látható, hogy rendkívül fontos az NSTEMI-ACS-es betegek rizikó meghatározása, és azoknak a kockázatoknak a kiválasztása, akiknél azonnali vagy sürgős invazív kivizsgálás és revaszkularizáció szükséges. A kérdés annál is fontosabb, mert a legpontosabb rizikómeghatározást maga a diagnosztikus koronarográfia jelenti. Az NSTEMI-ACS esetén az időablak nem a legfontosabb tényező, bár természetesen az sem hanyagolható el.

Az NSTEMI-ACS rizikómeghatározásánál néhány klinikai adat és nem-invazív teszt eredményének birtokában következtetni tudunk a várható rövid és hosszú távú prognózisra is.

Korai kockázatomeghatározás

Rövid távú prognózist meghatározó tényezők:

- a körelőzmény, rizikófaktorok, fájdalom jellege, időtartama, visszatérő volta, a megfelelő gyógyszeres kezelésre adott válasz;

- EKG – 12 elvezetés, kiegészítő elvezetések, ST szakasz monitorozása, EKG ismétlése panaszok visszatérése esetén, illetve 6 és 24 óra múlva;
 - troponinmeghatározás (érkezéskor, negativitás esetén 6-12 óra múlva meg kell ismételni);
 - rövid és középtávú kockázat meghatározása;
 - echokardiográfia (falmozgászavar, balkamra-funkció, esetleges mechanikus szövődmények, illetve differenciáldiagnózis);
 - panaszmentes esetben, a fenti tesztek negativitása esetén elbocsátás előtt terheléses EKG.
- Hosszú távú prognózist meghatározó tényezők:
- életkor;
 - szívelégtelenség;
 - diabetes mellitus
 - csökkent balkamra-funkció
 - megelőző coronariarevaszkularizáció;
 - dinamikus EKG eltérés/változás;
 - veseelégtelenség;
 - főtörzs/háromág-betegség.

Látható, hogy számos tényező együttese alapján becsülhető meg az adott beteg kockázata. Több „rizikó-kalkulátor” ismert, közülük az európai populációt legjobban jellemző GRACE modell használata ajánlható leginkább. Erre „on-line” is lehetőség van (<http://www.outcomes.org/grace>). A GRACE modell által meghatározott értékek alapján kis, közepes, nagy rizikójú csoportok állíthatók fel: kis rizikójúnak számít az a beteg, akinek a várható kórházi halálozása 1, illetve 8% feletti. A kettő közötti csoport a közepes rizikójú csoport.

Invazív kivizsgálás, kezelés

A rizikóstátusz felmérése alapján a legfontosabb kérdés, hogy kit és milyen gyorsan kell invazív kivizsgálásra juttatni. Ebben egyértelmű ajánlás született, az ESC NSTEMI-ACS ajánlása a mérvadó. Invazív kivizsgálás szükségessége szempontjából három csoportba sorolhatók a betegek:

1. azonnali invazív kivizsgálás;
2. korai invazív kivizsgálás (72 órán belül);
3. kezdeti konzervatív kezelés. Pozitív nem-invazív tesztek, visszatérő fájdalom, a rizikóstátusz megváltozása esetén végzendő invazív kivizsgálás.

Sürgős (azonnali) invazív kivizsgálás szükséges:

- terápia-refrakter angina;
- hemodinamikai instabilitás;
- életveszélyes ritmuszavar (VF/VT) esetén.

Korai (72 órán belüli) invazív kivizsgálás szükséges:

- emelkedett troponinérték;
- dinamikus változó ST-T eltérések;
- diabetes mellitus;
- csökkent vesefunkció;
- EF <40%;
- korábbi MI, CABG vagy 6 hónapon belül PCI;
- közepes-nagy GRACE-rizikó.

Elektív, nem-invazív tesztek eredményétől, további klinikumtól függően szükséges invazív kivizsgálás:

- nincs visszatérő angina;
- nincs szívelégtelenség;
- nincs EKG eltérés/változás
- nincs emelkedett troponin (beérkezéskor és utána 6–12 órával).

Összefoglalás

Az STEMI-s betegek ellátása során a legfontosabb kérdés az időablak. Minden 12, bizonyos esetekben (ischaemiára utaló panaszok, illetve EKG-változás esetén) 24 órán belüli ST-elevációs szívinfarktuszos beteget reperfúziós kezelésben kell részesíteni, ez hazánkban ma a betegek döntő többségénél PCI kell hogy legyen. Az NSTEMI-ACS prognózisa hosszabb távon ugyanolyan, mint az ST-elevációs szívinfarktuszé. Nagyon fontos a beteg érkezéskori pontos kivizsgálása, a korai és hosszú távú kockázat meghatározása. A terápia-refrakter, hemodinamikailag instabil, illetve malignus ritmuszavarral szövődött eseteket azonnali, a közepes-nagy kockázatú betegeket korai invazív kivizsgálásban kell részesíteni.

Irodalom

1. **Antman EM, Hand M, Armstrong PW, Bates ER, Green LA, Halasyamani LK, et al.:** 2007 Focused Update of the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration With the Canadian Cardiovascular Society endorsed by the American Academy of Family Physicians: 2007 Writing Group to Review New Evidence and Update the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction, Writing on Behalf of the 2004 Writing Committee. *Circulation* 2008; **117(2)**: 296-329.
2. **Van de Werf F, Bax J, Betriu A, Blomstrom-Lundqvist C, Cremonesi F, Falk V, et al.:** Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2008; **29(23)**: 2909-2945.
3. **Stenestrand U, Lindback J, Wallentin L.:** Long-term outcome of primary percutaneous coronary intervention vs prehospital and in-hospital thrombolysis for patients with ST-elevation myocardial infarction. *JAMA* 2006; **296(14)**: 1749-1756.

RITMUSZAVAROK GYAKORLATI JELENTŐSÉGE

Dr. Vereckei András

Semmelweis Egyetem, III. Belgyógyászati Klinika, Budapest

A rövid összefoglalóban csak a tachycardiákkal és a kamrai extrasystolékkel foglalkozom. A tachycardiák EKG-megjelenésük szerint lehetnek keskeny QRS tachycardiák (QRS szélesség <120 ms) vagy széles QRS tachycardiák (QRS szélesség >120 ms).

1. Keskeny QRS tachycardiák

A keskeny QRS tachycardia a gyakorlatban majdnem mindig szupraventrikuláris tachycardiát (SVT) jelent, ami azt jelenti, hogy a tachycardia a His-köteg, vagy a His-köteg feletti struktúrák részvételétől függ. E szabály alól ritka kivétel a faszikuláris vagy a septum felső részéről kiinduló kamrai tachycardia, amely szintén keskeny QRS-sel jár. A keskeny QRS tachycardiákat feloszthatjuk olyanokra, amelyek iniciációjához és fennmaradásához szükség van az AV juncióra, tehát az AV junció kritikus komponense a tachycardia mechanizmusnak (atrioventrikuláris nodális reentry tachycardia – AVNRT, járulékos köteg vezetésen alapuló atrioventrikuláris reentry tachycardia – AVRT), valamint olyanokra, amelyeknek az AV junció nem kritikus komponense, iniciációjukhoz, fenntartásukhoz csak pitvari szövet jelenléte szükséges (sinustachycardia, fokális pitvari tachycardiák, típusos pitvari flutter, atípusos pitvari flutter, pitvarfibrilláció). A paroxizmális SVT (PSVT) megjelölést a pitvarfibrilláción, pitvari flutteren, multifokális pitvari tachycardián kívüli egyéb intermittáló SVT-kre tartjuk fenn. A PSVT-k kb. 50–60%-a AVNRT, kb. 30%-a AVRT és 10%-a pitvari tachycardia (AT). Azok a tachycardiák, amelyeknek az AV junció kritikus komponense (AVNRT, AVRT) szinte mindig regulárisak, azok közül, amelyeknek az AV junció nem kritikus komponense a pitvarfibrilláció (AF) szinte mindig irreguláris, a sinustachycardia általában reguláris, a többi forma reguláris és irreguláris is lehet. Tehát, ha a kamrai frekvencia irreguláris keskeny QRS tachycardia, akkor AF, AT, pitvari flutter (AFL) vagy multifokális pitvari tachycardia változó arányú AV átvezetéssel lehet a diagnózis. Ha reguláris tachycardiánál a P-hullámok láthatóak, és a pitvari frekvencia meghaladja a kamrai frekvenciát, akkor AFL vagy AT a diagnózis, ha a pitvari frekvencia nem nagyobb, mint a kamrai frekvencia, akkor az RP, PR intervallumokat kell megnézni. Ha az $RP > PR$ (hosszú RP tachycardia), akkor AT, atípusos (fast-slow) AVNRT, decrementális vezetéssű járulékos poszteroseptális nyalábot involváló permanens juncionális

reciprok tachycardia (PJRT) lehet a mechanizmus. Ha az $RP < PR$ (rövid RP tachycardia), akkor AVRT, típusos (slow-fast) AVNRT, AT jöhet szóba. Ez utóbbi csoporton belül, ha az RP intervallum <70 ms, akkor ez típusos AVNRT-t igazol, ha az $RP >70$ ms, akkor a csoportba tarozó mindhárom lehetőség szóba jön.

2. Széles QRS tachycardiák

A széles QRS tachycardiák hátterében leggyakrabban (kb. 80%-ban) kamrai tachycardia (VT) áll, amelyet a His-köteg alatti területről kiinduló tachycardiaként definiálunk. SVT preexisztáló Tawara-szár-blokki vagy aberráns (funkcionális szárblokkos és/vagy faszikuláris blokkos) vezetéssel 15–20%-ban, a maradék 1–5%-ban SVT anterográdj járulékos köteg vezetéssel (antidrom AVRT vagy egyéb SVT bystander járulékos köteg vezetéssel), gyógyszerhatás (I/C, III-as osztályú antiarrhythmiaszerek), elektrolitzavar (hyperkalaemia), bipoláris kamrai pacemaker ritmus (kicsi, alig észrevehető spike-okkal) áll a háttérben. Ha a széles QRS tachycardia irreguláris, akkor AF vagy változó AV átvezetéssel járó AT/AFL okozhatja szárblokkal, vagy anterográdj járulékos nyaláb vezetéssel. Ha a széles QRS tachycardia reguláris, akkor ha korábbi sinusritmosos EKG rendelkezésre áll, és a széles QRS tachycardia morfológiája vele azonos, akkor VT nagyon valószínűtlen, SVT + szárblokk vagy antidrom AVRT valószínű (ritka kivételek lehetnek: faszikuláris VT, Tawara-szár reentry VT). Ha a kórelőzményben szívizom-infarctus, angina, szívelégtelenség (95%-os pozitív prediktív érték mind-egyiknél külön-külön) vagy egyéb strukturális szívbetegség szerepel, a VT diagnózisa nagyon valószínű a reguláris széles QRS tachycardia hátterében. Ha az EKG megtekintésekor, vagy vagusmanőver, adenozin adása közben az AV-arány nem 1:1, akkor ha a kamrai frekvencia nagyobb a pitvarinál, a diagnózis VT, ha kisebb a pitvarinál, akkor a diagnózis AT vagy AFL. Ha 1:1-es AV-arány van (AV asszociáció), vagy az AV-arány nem ítéhető meg, akkor a prekordiális elvezetésekben látható QRS-morfológia segít az elkülönítésben. A morfológiai kritériumok nagy része arra az egyszerű elvre vezethető vissza, hogyha a széles QRS tachycardiát SVT + szárblokk okozza, akkor a QRS-morfológia mindenképpen meg kell, hogy feleljen valamilyen szárbloknak vagy szárblokk és faszikuláris blokk kombinációjának. Ha ennek a QRS-morfológia biztosan nem felel meg, akkor a

diagnózis VT, ha megfelel, akkor a diagnózis lehet SVT, de VT is, mert a VT is járhat nagyon hasonló morfológiával. Lényegében ezen az elven alapuló Wellens és Kindwall morfológiai kritériumok léteznek külön jobbra szűkített (V1,2-ben dominánsan pozitív QRS) és bal szűkített (V1,2-ben dominánsan negatív QRS) széles QRS tachycardiákra. VT diagnózis állítható fel, ha a jobbra szűkített morfológiával járó széles QRS tachycardia esetén V1-ben qR-, Rs- vagy Rr-komplexus van, illetve, ha a QRS-tengelyállás (+)90°–(–)90° között van, és ha bal szűkített morfológiával járó széles QRS tachycardia esetén V1-ben az r >30 ms, vagy RS-komplexus esetén az R kezdetétől az S nadírig terjedő intervallum > 60 ms, illetve ha V6-ban qR- vagy QS-komplexus van. Ezenkívül, ha a prekordiális elvezetésekben QRS konkordancia van, az is VT-re utal, valamint a két ún. Brugada-kritérium pozitívítása is, ha a leghosszabb RS-komplexus a prekordiális elvezetésekben az R-hullám kezdetétől az S nadírig >100 ms, és ha egyik prekordiális elvezetésben sincs RS-komplexus. Az utóbbi azon az elven alapul, hogyha a kamra aktivációja felülről lefelé a normális ingerületvezető rendszeren történik, akkor a horizontális síkban elhelyezkedő prekordiális elvezetések legalább valamelyikében pozitív kitérést kell okoznia.

A széles QRS tachycardiák differenciáldiagnózisához saját munkásságunkkal is hozzájárultunk két koncepciójában teljesen új kritérium kifejlesztésével, amelyeket egy négylépcsős algoritmusba illesztve lehetővé vált a fenti (csak jelentősen lerövidítve ismertetett) igen bonyolult morfológiai kritériumok teljes elhagyása, és a vizsgált EKG-eltéréseknek csak aVR elvezetésre történő korlátozása. Az algoritmus a következő négy lépcsőből áll, mindegyik az aVR elvezetésre vonatkozik:

1. Kezdeti R-hullám jelenléte?
2. A kezdeti r- vagy q-hullám szélessége >40 ms?
3. A negatív vagy dominánsan negatív QRS leszálló szárán megtörtetés jelenléte?
4. $v_i/v_t < 1$?

Ha az első 3 lépcső bármelyikére a válasz igen, akkor a diagnózis VT, ha a válasz nem, akkor tovább kell lépni a következő lépcsőre. A 4. lépcsőben a QRS kezdeti 40 ms-a (v_i) és terminális 40 ms-a (v_t) alatti kamrai aktiváció sebességeinek arányát (v_i/v_t) a QRS kezdeti (v_i) és terminális 40 ms-a (v_t) alatti vertikális irányú kitérés mV-ban kifejezett értékeinek hányadosaként adtuk meg. Az 1-es és 4-es lépcsőben levő új kritériumok elvi alapja az, hogy aVR-ben SVT esetén a normális ingerületvezető rendszeren keresztül felülről lefelé történő (az aVR elvezetéstől elfelé menő) aktiváció következtében normálisan QS- esetleg rS-komplexus lehet, ezért ha kezdeti R- vagy Rs-komplexus van, akkor az VT-re utal. A szűkített vezetődő SVT esetén akár normálisan balról jobbra, akár jobbról balra történik a kezdeti szeptális aktiváció, az mindenképpen gyors, mert a normális His–Purkinje-rendsze-

ren keresztül történik, a QRS-kiszélesedést a későbbi lassúbb izomvezetés által okozott QRS középső vagy végső részére eső kamrai aktiváció késése okozza. VT esetén (mechanizmusától függetlenül) a kezdeti aktiváció lassú, amíg a kiindulási helyről az ingerület lassú izomvezetéssel eljut a legközelebbi Purkinje-rostokig, utána viszont a His–Purkinje-rendszeren keresztül a kamra többi része viszonylag gyorsan aktiválódik. Ezért a 4. lépcsőben ha a $v_i/v_t < 1$, a diagnózis VT, ha a $v_i/v_t > 1$, akkor a diagnózis SVT. Egyszerű, logikus algoritmusunk jobbnak bizonyult a Brugada-algoritmusnál és legalább olyan jó, mint a klasszikus, igen bonyolult, sürgős esetben ezért nehezen alkalmazható Wellens-, Kindwall-féle kritériumok. A fenti algoritmusokkal kb. 90%-ban állítható fel helyes diagnózis, ezért ha nem tudjuk biztosan igazolni az SVT diagnózist, akkor a széles QRS tachycardiát VT-ként kell kezelni, mert az SVT kezelésére használt verapamil, adenzin adása VT-ban súlyos mellékhatásokat (hypotensio, szívelégtelenség, AF kialakulása) okozhat.

3. A keskeny és széles QRS tachycardiák akut kezelése

Hemodinamikai instabilitás esetén akár keskeny, akár széles QRS tachycardia van jelen, DC kardioverzió alkalmazandó. Hemodinamikailag stabil, reguláris tachycardia esetén, ha az keskeny QRS tachycardia, amely SVT-nek felel meg, vagy olyan széles QRS tachycardia, amelynek háttérében biztosan SVT áll, elsősorban vagusmanőverek (Valsalva-manőver, carotismasszázs), iv. adenzin, iv. verapamil vagy diltiazem alkalmazásával lehet megszüntetni a tachycardiát, hatástalanságuk esetén esetleg (kevésbé ajánlott) iv. béta-blokkoló, iv. amiodaron, iv. digoxin is megpróbálható. Ha a tachycardia nem szűnik meg, hanem AV blokk mellett perzisztál, akkor AFL vagy AT lehet, ilyenkor a tachycardia megszüntetésére, ha a beteg balkamra-funkciója jó, iv. ibutilid vagy az AV csomó vezetését rontó szerrel együtt (béta-blokkoló vagy verapamil, diltiazem) iv. procainamid, illetve iv. flecainid adható. Ha a tachycardia ezekre sem szűnik meg, akkor megpróbálható jobb pitvari overdrive pacelés, DC kardioverzió (automatikus pitvari tachycardia esetén ez sem hatékony) vagy frekvenciakontroll AV vezetést rontó szerekkel. Ha olyan széles QRS tachycardiával állunk szemben, amelynek mechanizmusa nem ismert, vagy igazolhatóan VT, akkor jó balkamra-funkció esetén iv. procainamid, iv. sotalol, esetleg iv. lidocain adható, csökkent balkamra-funkció esetén iv. amiodaron, ha a tachycardia ezek után sem szűnik meg, DC kardioverzió alkalmazható.

4. Katéteres ablációval kezelhető arrhythmíák

A tachycardiákat feloszthatjuk olyan ritmuszavarokra, amelyek kezelése katéteres ablációval nagy sikerarányú, kevés szövődménnyel, biztonságosan, kis

kiújulási előfordulással végezhető, tehát kezelésük katéteres ablációval lényegében megoldottnak tekinthető, ezek közé tartozik az összes PSVT (AVNRT, AVRT, AT) és az AFL, valamint olyanokra, amelyek gyógyszeres kezelésen kívül katéteres ablációval is kezelhetők ugyan, de nem olyan nagy sikerarányúval, gyakoribb szövödményekkel, nagyobb kiújulási rátával, ezért kezelésük még nem tekinthető teljesen megoldottnak. Ez utóbbi csoportba tartozik az AF és a kamrai tachyarrhythmia döntő többsége.

4.1. Atrioventrikuláris nodális reentry tachycardia (AVNRT)

A PSVT-k leggyakoribb formája, reentry tachycardia, a reentry kör az AV csomót és a perinodális pitvari szövetet foglalja magában. Az atrionodális összeköttetésekben két funkcionálisan elkülönülő pálya van: a gyorsabb vezetésű, hosszabb refrakter periódusú gyors pálya, amely az AV csomó superior részéhez közel helyezkedik el, és a lassúbb vezetésű, de rövidebb refrakteritású lassú pálya, amely a tricuspidalis anulus szeptális széle mentén helyezkedik el. A fenti reentry kör kialakulását lehetővé tevő elektrofiziológiai szubsztrátum jelenlétében egy megfelelő kapcsolási idejű pitvari vagy kamrai extrasystole elindíthatja a ritmuszavart. Típusos AVNRT (85–90%) esetén az anterográd vezetés a lassú pályán történik, az ingerület az AV junctionban visszafordulva retrográd irányban a gyors pályán vezetődik ($RP < PR$). Atípusos AVNRT esetén ennek fordítottja történik, az ingerület anterográd irányban a gyors pályán, retrográd irányban a lassú pályán halad ($RP > PR$). A ritmuszavar általában nem társul strukturális szívbetegséggel, nőkben gyakoribb. Akut kezelése megegyezik az SVT mechanizmusú keskeny QRS tachycardiáékéval, mivel az AV junction a tachycardia kritikus komponense. A hosszú távú kezelésben relatíve gyakori, kifejezettebb tüneteket okozó AVNRT esetén elsőként választható kezelés a katéteres abláció, amelynek során a lassú pálya destrukciójára kerül sor >95%-os sikerarányúval, és később nincs szükség már antiarrhythmias kezelésre. Hosszú távú gyógyszeres kezelésre profilaktikusan sikerrel alkalmazhatók a lassú pályára ható, AV vezetést rontó szerek (verapamil, diltiazem, béta-blokkolók). Ezek hatástalansága esetén I/C, III-as osztályú antiarrhythmikumok (elsősorban flecainid, propafenon strukturális szívbetegség hiánya esetén, és esetleg sotalol vagy amiodaron) adhatók. A fenti gyógyszerek azonban csak 30–50%-ban hatásosak. Ha az AVNRT-epizódok ritkák, kevés tünettől járnak, jól tolerálhatók és spontán vagy vagusmanőverre megszűnnek, profilaktikus kezelés nem szükséges.

4.2. Atrioventrikuláris reentry tachycardia (AVRT)

Az AVRT olyan tachycardia, amely járulékos köteget használ legalább a reentry kör egyik alkotójaként,

a második leggyakoribb PSVT forma. Az AVRT-ben részt vevő járulékos kötegek leggyakrabban típusos járulékos kötegek, amelyek az AV gyűrűn áthaladó, kóros pitvar-kamrai összeköttetést létrehozó rendellenes izomkötegek. Rejtett járulékos kötegeknek nevezük a csak retrográd vezetésre képes járulékos köteget, manifeszt járulékos kötegek az anterográd vezetésre képes járulékos köteget. WPW szindrómáról beszélünk anterográd preexcitáció és tachyarrhythmia együttes jelenléte esetén. A pitvart és kamrát elektromosan fiziológiásan egyedül összekötő His-kötegen kívül még egy kóros AV összeköttetés, a járulékos nyaláb jelenléte ritmuszavarra hajlamosít, amelyet megfelelő kapcsolási idejű pitvari vagy kamrai extrasystole indíthat be. Leggyakrabban (95%) orthodrom AVRT jön létre, amelynek során a kamra a normális AV ingerületvezető rendszeren keresztül aktiválódik, és a járulékos kötegen keresztül történik a retrográd vezetés a pitvarra, ezért az orthodrom AVRT keskeny QRS-sel jár. Antidrom AVRT esetén a kamra anterográd a járulékos nyalábon keresztül aktiválódik, retrográd vezetés az AV csomón (ritkán egy második járulékos kötegen) keresztül történik, ezért az antidrom AVRT széles QRS-sel jár.

Járulékos AV köteg esetén egyéb nem AVRT tachycardiák is létrejöhetnek:

1. preexcitált tachycardiák, amelyek AT vagy AF vagy AVNRT esetén bystander (a tachycardia fennmaradásához a járulékos nyaláb nem szükséges) anterográd járulékos nyaláb vezetéssel járnak,
2. permanens junctionális reciprok tachycardia (PJRT), amely ritkán előforduló ritmuszavar, decrementális vezetésű rejtett (retrográd vezető) poszteroszeptális járulékos nyalábbal jár, és incessant, hosszú RP-tachycardiát okoz, amely tachycardiomyopathiához vezethet. Széles QRS-sel járó AF esetén, ha a kamrai frekvencia igen nagy ($>200/\text{min}$), gondolni kell fiatal beteg esetén preexcitált AF-re, amelynek fő veszélye az lehet, hogy a rövid refrakteritású járulékos köteg miatt létrejövő nagy kamrafrekvencia kamrafibrilláció kialakulását idézheti elő.

Az orthodrom AVRT akut kezelése megegyezik az SVT mechanizmusú keskeny QRS tachycardiáékéval. Az antidrom AVRT akut kezelésében viszont az AV vezetést rontó szerek (adenozin, verapamil, diltiazem, digoxin) nem ajánlottak, illetve nem adhatók, mert az adenozin AF-t válthat ki nagy kamrafrekvenciával preexcitált tachycardiában adva, valamint azért, mert nem zárható ki több járulékos köteg jelenléte (a retrográd vezetés is járulékos kötegen keresztül történhet), ilyenkor ezek a gyógyszerek hatástalannak. Ezért a járulékos nyalábra ható szerek (flecainid, procainamid, ibutilid) választandók elsőként.

A hosszú távú kezelésre WPW szindrómában (tünetekkel járó preexcitáció esetén) a járulékos köteg katéteres ablációja az elsőként választandó kezelés,

amely >95%-ban kuratív, minimális szövödmény-előfordulással, és feleslegessé teszi a későbbi antiarrhythmias kezelést. Kivételt talán csak azok a betegek képezhetnek, akikben a felszíni EKG alapján anteroszeptális vagy midszeptális járulékos köteget lehet valószínűsíteni, és enyhe tünetek vannak, mert ezeknél az abláció során jelentkező AV blokk nagyobb aránya (2–4%) miatt első kezelésként a gyógyszeres kezelés megfontolandó. A rohamok megelőzésére, számuk csökkentésére profilaktikusan alkalmazhatók a járulékos kötegre ható szerek (flecainid, propafenon, sotalol, amiodaron, esetleg – bár kevésbé ajánlott – béta-blokkolók is). A verapamil, diltiazem, digoxin a hosszú távú kezelésben nem adható, mert preexcitált AF esetén a járulékos köteg refrakter periódusának rövidítésével a kamrafrekvencia életveszélyes fokozódását, kamrafiibrillációt idézhetnek elő. Az orthodrom AVRT hosszú távú kezelésében a katéteres abláció lehet elsőként választható terápia, de mivel a rejtett járulékos nyaláb nem jár a hirtelen halál fokozott kockázatával, a gyógyszeres terápia is választható elsőként flecainid, propafenon, sotalol, béta-blokkolók, esetleg amiodaron alkalmazásával. Ritkán előforduló orthodrom AVRT-epizódok a „pill in the pocket” módszerrel is kezelhetők, a tachycardia kezdete után bevett verapamil, diltiazem vagy béta-blokkoló alkalmazásával.

Tünetmentes betegekben preexcitáció jelenlétében az ACC/AHA/ESC ajánlás szerint terápia, elektrofiziológiai vizsgálat nem szükséges, de nagy rizikójú foglalkozás (pilóta, buszvezető, sportoló) esetén az elektrofiziológiai vizsgálat, katéteres abláció esetleg mérlegelhető. Nem teljes az egyetértés azonban ezzel az ajánlással. Kis kockázatra, relatíve hosszú refrakteritású járulékos kötegre utal az intermittáló preexcitáció jelenléte a felszíni EKG-n, Holteren, és a preexcitáció hirtelen eltűnése terheléses EKG közben vagy iv. procainamid adására. Ilyen betegekben esetleg még oeseophagealis pacelés végezhető, ha ennek során a járulékos köteg anterográd effektív refrakter periódusa nem rövid, és tartós arrhythmia nem indukálható, további teendő nem szükséges. Ha tartós arrhythmia (pl. AVRT) indukálható és/vagy az anterográd refrakter periódus rövid, akkor elektrofiziológiai vizsgálat, abláció mérlegelendő. A hirtelen halál szempontjából nagy kockázatot jelez:

1. ha a preexcitált AF során mérhető legrövidebb R-R távolság <250 ms,
2. tünetekkel járó tachycardia a kórelőzményben,
3. több járulékos köteg jelenléte,
4. Ebstein-anomália, amely jobb oldali, nemritkán több járulékos köteggel járhat.

4.3. Fokális pitvari tachycardia (FAT)

Ritka, prevalenciája 0,34%. Jellemzője, hogy az aktiváció egy pitvari fókuszból radiálisan terjed, a pitvari endokardiális aktiváció nem tölti ki a két egymás

utáni ektópiás pitvari ütés közötti teljes ciklushosszat. Mechanizmusa lehet kóros vagy fokozott automatizáció, triggered aktivitás vagy microreentry. Gyakrabban társul strukturális szívbetegséghez (ischaemia), okozhatja digitalis-túladagolás, de ép szívben is előfordul. Lehet paroxizmális, repetitív vagy perzisztáló, incessans. Akut kezelése megegyezik az SVT mechanizmusú keskeny QRS tachycardiáéval, bár gyakrabban érhető el ezekkel a gyógyszerekkel frekvenciakontroll, mint termináció. Hatástalanság esetén megpróbálható flecainid, propafenon, procainamid, sotalol, amiodaron. Adenozin adása a FAT-ák jelentős részét megszünteti. A DC kardioverzió nem hatásos automatikus AT esetén, csak akkor, ha a mechanizmus microreentry vagy triggered aktivitás. Krónikus kezelésre elsőként választható a pitvari fókuszból katéteres ablációja 70–90%-os sikeraránytal (incessans formában az abláció az elsőként választandó terápia), vagy béta-blokkoló, verapamil-, diltiazem-kezelés. Az utóbbiak hatástalansága esetén adható disopyramid, flecainid, propafenon, sotalol vagy amiodaron.

4.4. Macroreentry tachycardia, pitvari flutter (AFL)

Anatómiailag meghatározott szubsztrát körül kialakult ritmuszavar. A típusos vagy isthmus-dependens pitvari flutter egy cavotricuspidalis isthmus-dependens jobb pitvari macroreentry tachycardia, amelynek során az ingerület az anatómiailag meghatározott macroreentry körben a tricuspidalis anulus körül az óramutató járásával ellenkezően vagy egyezően forog körbe. A reentry kör határait meghatározó anatómiai barrierek, amelyeken keresztül az ingerületvezetési blokk miatt nem tud áthaladni, előlről a tricuspidalis anulus, hátulról a crista terminalis, vena cava inferior, Eustach-redő, sinus coronarius szájadék, a reentry kör fontos részét képező lassú vezetőségű cavotricuspidalis isthmus (CTI) határai: előlről a tricuspidalis anulus, hátulról a vena cava inferior és az Eustach-redő. Az óramutató járásával ellenkező irányú típusos AFL kilencszer gyakoribb, mint az óramutató járásával egyező irányú, valószínűleg azért, mert a leggyakoribb triggererek a bal pitvar, vena pulmonalisok felől jövő extrasystolék vagy nem tartós AF a CTI-ban blokkolódva a körforgást az óramutató járásával ellenkező irányba indítják el. Paroxizmális, típusos AFL létrejöhet strukturális szívbetegség nélkül is, de a krónikus típusos AFL általában valamilyen strukturális szívbetegséghez (pl. ischaemiás, valvuláris szívbetegség, cardiomyopathia) társul, illetve kb. 60%-ban társulhat akut eseményekhez is, mint krónikus tüdőbetegség akut exacerbációja, kardiopulmonális műtét utáni állapot, akut szívizominfarctus.

A típusos AFL-en kívül minden egyéb, nem CTI-dependens macroreentry tachycardiát atípusos vagy nem isthmus-dependens pitvari flutternek vagy macroreentry tachycardiának nevezünk. Ezek pitvari hegesezés talaján alakulnak ki, amely jobb vagy bal atrioto-

mia (kongenitális szívbetegség repair műtéte, mitrális billentyű műtéte), AF katéteres vagy sebészi ablációja, strukturális szívbetegség (pl. ischaemiás szívbetegség, hypertrophias vagy dilatatív cardiomyopathia, myocarditis) következtében jön létre, vagy eredete nem ismert. A macroentry tachycardiák közös jellemzője a két egymás utáni pitvari ingerület közötti folyamatos pitvari aktiváció (az aktivációs front feje találkozik az előző aktivációs front farkával).

Akut kezelésre hemodinamikai instabilitás esetén elsősorban DC kardioverzió javasolt, kamrai frekvenciakontroll is megkísérelhető AV vezetést rontó szerekekkel. A hemodinamikailag stabil esetek akut megszüntetésére leghatékonyabb gyógyszeres kezelés az iv. ibutiladás, illetve alkalmazható jobb pitvari (vagy transoesophagealis) overdrive pacelés is, vagy DC kardioverzió. Megkísérelhető még flecainid, propafenon, procainamid (AV vezetést rontó szerrel kombinálva) vagy sotalol, amiodaron is a ritmuszavar megszüntetésére. Ha az AFL 48 óránál hosszabb ideje tart, az AF-fel egyezően kardioverzió csak 3-4 hetes antikoaguláns kezelést vagy pitvari trombus transoesophagealis echokardiográfiával történő kizárását követően végezhető. Mivel a relapszus gyakori, ezért visszatérő AFL esetén katéteres abláció javasolt, ha isthmus-dependens, CTI ablációval, atípusos AFL esetén a szubsztrátként szolgáló hegesedés feltérképezése során azonosított keskeny, lassú vezetőségű, kritikus reentry kör komponens ablációjával. A relapszusok gyakoriságának csökkentésére leginkább dofetilid adása ajánlott, de alkalmazható flecainid, chinidin, propafenon, procainamid, disopyramid (AV vezetést rontó szerrel kombinálva) vagy sotalol, amiodaron is.

1. táblázat A pitvarfibrilláció antitrombotikus terápiája

Rizikó kategória	Ajánlott kezelés	
Nincs rizikófaktor	Aspirin, napi 81–325 mg	
Egy mérsékelt rizikófaktor	Aspirin, napi 81–325 mg vagy Warfarin (INR 2,0–3,0, célérték 2,5)	
Egy nagy rizikófaktor vagy >1 mérsékelt rizikófaktor	Warfarin (INR 2,0–3,0, célérték 2,5)*	
Kevésbé validált vagy gyengébb rizikófaktorok	Mérsékelt rizikófaktorok	Nagy rizikófaktorok
Női nem	>75 éves életkor	Korábbi stroke, TIA vagy embólia
65–74 éves életkor	Hypertonia	Mitrális stenosis
Koszorúérbetegség	Szívelégtelenség	Műbillentyű*
Thyreotoxícózis	LVEF <35%	Diabetes mellitus

*Ha mechanikus műbillentyűje van a betegnek, az elérendő INR-célérték >2,5
INR: international normalized ratio; LVEF: bal kamra ejekciós frakció; TIA: tranzienst ischaemiás attack

5. Pitvarfibrilláció (AF)

A pitvarfibrilláció a klinikailag szignifikáns ritmuszavarok közül a leggyakoribb, amely a ritmuszavarok miatt bekövetkező hospitalizációk kb. 1/3-áért felelős. Prevalenciája az össznépeességben 0,4–1,0%, a korrallal nő. A pitvarfibrilláció a stroke, szívelégtelenség, és az össz-mortalitás fokozott hosszú távú rizikójával jár, különösen nőkben, a legsúlyosabb szövődménye a tromboembóliás eredetű ischaemiás stroke. Létrehozhatják reverzibilis, átmeneti okok, mint thyreotoxícózis, akut szívmizominfarctus, akut pericarditis, posztoperatív szak (szívsebészeti műtét), akut tüdőbetegség, alkoholabúzus, áramütés. Ilyen esetben a kiváltó ok kezelésével általában az AF is megszűnik. Számos krónikus belgyógyászati betegség talaján is kialakulhat, ezek végső, közös arrhythmias kifejeződése lehet, amelyre sokféle predisponáló tényező hajlamosít igen sokrétű mechanizmussal, ezért az AF lényegében belgyógyászati betegségnek tekinthető. Leggyakrabban hypertonia és ischaemiás szívbetegség talaján jön létre, gyakori okok még a szívelégtelenség, valvuláris szívbetegség, cardiomyopathiák. Az autonóm idegrendszer egyensúlyzavarai is szerepelnek az AF előidőzésében, a <60 évesekben kardiopulmonális betegség hiányában kialakuló ún. lone AF-ben paraszimpatikus túlsúly figyelhető meg, míg a strukturális szívbetegségekhez társuló AF-ben szimpatikus túlsúly.

A pitvarfibrilláció kezelése során három fő célkitűzést kell megvalósítani:

1. a szisztémás embolizáció megelőzése antitrombotikus kezeléssel,
2. megfelelő frekvenciakontroll elérése,
3. eldönteni, hogy frekvenciakontrollt vagy ritmuskontrollt választunk, ha az utóbbit, akkor a sinusritmus visszaállítása és fenntartása.

5.1. Antitrombotikus kezelés

A fejlett országokban leggyakoribb nem-reumás AF-ben az ischaemiás stroke előfordulása 2–5-szöröse, a reumás szívbetegséghez társuló AF-ben 17-szerese az azonos korú kontroll népességének. A Framingham vizsgálatban az ischaemiás stroke éves rizikója 50–59 éves korban 1,5% volt, ami 80–89 éves korban 23,5%-ra nőtt. A CHADS2 pontrendszer alapján dönthető el, hogy antitrombotikus kezelés céljára aspirin vagy orális antikoaguláns (acenocumarol, warfarin) a választandó. Az orális antikoaguláns kezelés hatására 61%-kal, aspirin hatására 19%-kal csökken az ischaemiás stroke kockázata, ezért kis stroke-rizikó esetén aspirin adása, mérsékelt stroke-rizikó esetén aspirin vagy orális antikoaguláns adása, mérsékeltnél nagyobb stroke-rizikó esetén orális antikoaguláns adása javasolt (l. részletesebben az 1. táblázatban). Aspirin együttes adása orális antikoagulánssal nem célszerű a fokozott vérzésveszély miatt, de perkután coronariaintervención átesett betegeknek warfarin mellett napi 75 mg clo-

pidrogel és kis adag aspirin adandó a beültetett stent típusától függő ideig. Az orális antikoaguláció szükség esetén (műtét) kis molekulású heparinnal helyettesíthető. Kardioverzió során, ha antikoaguláns kezelést a beavatkozás előtt a beteg nem kapott, 1–7%-ban fordul elő tromboembólia, ami < 1%-ra csökken 3–4 hetes antikoaguláns kezelés után. Ezért 48 órán túl fennálló AF esetén a kardioverzió előtt 3–4 hetes antikoaguláns kezelés szükséges, annak dokumentálásával, hogy ezalatt az INR folyamatosan 2,0 felett volt, vagy transoesophagealis echokardiográfia elvégzése, amellyel a pitvari, fülcsetrombusok kizárhatók, és így a kardioverzió a beavatkozás előtt adott heparinadást követően elvégezhető. Mivel a sinusritmus visszaállítás után a pitvari mechanikus funkció nem áll helyre azonnal, a sikeres kardioverzió után még 4 hétig szükséges az antikoaguláns kezelés folytatása.

5.2. Frekvenciakontroll

Kezeletlen AF esetén normális AV átvezetés mellett a kamrafrekvencia 100–160/min lehet, ami palpitációt, szédülést, szívelégtelenséget (tachycardiomyopathia), a terhelhetőség csökkenését, hemodinamikai instabilitást okozhat, ezért AV vezetést rontó gyógyszerek adása javasolt frekvenciakontroll céljára. Elsőként választandó szerek a béta-blokkolók (intrinsic sympathomimeticus hatással nem rendelkező készítményeket adjunk, pl. atenolol, metoprolol, propranolol, bisoprolol) és a nem dihidropiridin típusú kalciumantagonisták (verapamil, diltiazem). Digitalis kevésbé hatékony, és a terhelés során jelentkező catecholaminemia hatására fellépő kamrafrekvencia-fokozódást nem tudja meggátolni, ezért csak szívelégtelenség, hypotensio esetén adandó, vagy második vonalbeli szerként, az utóbbi esetben többnyire az első választandó szerek valamelyikével kombinálva. Preexcitációval járó AF esetén frekvenciakontroll céljából amiodaron adása javasolt, verapamil, diltiazem, digoxin adása kontraindikált a járulékos nyaláb refrakteritását csökkentő hatásuk következtében fellépő kamrafibrilláció-veszély miatt. Kardioverzió céljából adott amiodaron önmagában is megfelelő frekvenciakontrollt biztosíthat nemkompetitív béta-receptor-blokkoló és gyenge kalciumantagonista hatása miatt. A kezelés során a kamrafrekvenciát nyugalomban és terhelés során is ellenőrizni kell, az elérendő cél 60–80/min nyugalmi, 90–115/min terhelés alatt kamrai frekvencia, és < 100/min átlagos kamrafrekvencia a Holteren. A gyógyszeres terápia hatástalansága esetén, különösen, ha tachycardiomyopathia is kialakult, az AV csomó ablációja végezhető pacemakerbeültetéssel a panaszok, terhelhetőség, életminőség javítása céljából.

5.3. Ritmuskontroll

A nagy klinikai vizsgálatok adatai szerint a frekvenciakontroll és az antiarrhythmias szerekkel végzett

ritmuskontroll kezelési stratégiák minden tekintetben egyenértékűek, ezért a kezelőorvos a beteggel történő megbeszélés alapján eldöntheti, hogy melyik kezelési stratégiát választja. Általában idős, keveset mozgó, sok társbetegséggel rendelkező betegben inkább frekvenciakontrollt, fiatal, aktív betegeknek, akiknél a ritmuszavar kifejezett panaszokat okoz, jelentősen csökkenti a terhelhetőséget, inkább ritmuskontrollt alkalmazunk. A két kezelési stratégia egyenértékűségét bizonyító vizsgálatok eredményeit nem szabad úgy értelmezni, hogy a sinusritmus nem jobb, mint a kontrollált kamrai frekvenciájú AF, csupán azt jelentik, hogy a sinusritmus visszaállítására és fenntartására alkalmazott antiarrhythmias szerek mortalitást növelő negatív hatásai (nem kardiális mellékhatások, proarrhythmias hatás) lenullázzák a sinusritmus jelenlétének kedvező hatását az AF-fel szemben. Tehát, ha a jövőben sikerül olyan farmakológiai vagy nem-farmakológiai lehetőséget találni a sinusritmus fenntartására, amely nem növeli a mortalitást, akkor ismét a ritmuskontroll lehet majd a választandó terápia.

A sinusritmus helyreállítására hemodinamikai instabilitás (hypotonia, angina, szívelégtelenség) esetén a QRS-sel szinkronizált DC kardioverzió (200–360 J) javasolt. Stabil hemodinamikai állapot esetén elektromos és kémiai kardioverzió is végezhető, de nagyobb hatékonysága (75–93%-os sikerarány) miatt, amely fordítottan arányos a pitvarfibrilláció fennállásának időtartamával és a bal pitvar méretével, az elektromos kardioverzió javasolt elsősorban. A kémiai kardioverzió hatékonysága csak 30–60%. A kardioverzió előtt a szérum káliumszintjét ellenőrizni kell, hypokalaemia, digitalis-intoxikáció esetén a DC kardioverzió ellenjavallt. Bizonyítottan 48 órán belüli AF esetén a kardioverzió előzetes antikoagulálás nélkül is elvégezhető. Az elektromos kardioverzió sikeressége és a sinusritmus fennmaradásának esélye gyógyszeres előkezeléssel növelhető, e célra amiodaron, flecainid, ibutilid, propafenon, chinidin előkezelés használható. A sinusritmus visszaállítására alkalmazható gyógyszerek hatásossága függ a pitvarfibrilláció időtartamától, < 7 napos AF esetén dofetilid, flecainid, ibutilid, propafenon adása ajánlott, kevésbé amiodaron, hacsak a betegnek nincs szívelégtelensége, és még kevésbé chinidin. A > 7 napos AF esetén dofetilid, vagy kevésbé amiodaron vagy ibutilid, vagy még kevésbé flecainid, propafenon, chinidin adása javasolt. Sotalol egyik esetben sem ajánlott. Az I/A és I/C osztályú antiarrhythmikumok mellé ritmuskontroll céljából AV csomó vezetést rontó gyógyszer adása szükséges.

A sikeres kardioverzió után a sinusritmus fennmaradásának esélye nem túl jó, antiarrhythmias kezelés nélkül egy év múlva a betegek 20–30%-a van sinusritmusban, a leghatásosabb amiodaronkezelés mellett 16 hónap múlva 65%, propafenon- vagy sotalolkezelés mellett 37% volt sinusritmusban. A relapszus rizikófaktora a hipertónia, > 55 éves életkor, 3 hóna-

pot meghaladó időtartamú AF, tág pitvarok, szívelégtelenség, $EF < 40\%$, lassult (< 20 cm/s) fülcséaramlási sebesség. Az első AF-epizód után általában nem szükséges fenntartó antiarrhythmias kezelés, relapszust követően a sinusritmus fenntartása céljából, ha a ritmuskontrollt választjuk, tartós antiarrhythmias kezelés beállítása javasolt. A sinusritmus fenntartására alkalmazott gyógyszer kiválasztása a klinikumtól függ. Ha nincs strukturális szívbetegség, vagy minimális, akkor flecainid vagy propafenon, szívelégtelenség, csökkent balkamra-funkció esetén dofetilid vagy amiodaron, koszorúér-betegségben sotalol vagy dofetilid, balkamra-hypertrophia esetén amiodaron választandó. Ha a fenti gyógyszerek hatástalanok, vagy mellékhatásaik miatt nem adhatók, megpróbálható chinidin és nem-dihidropiridin típusú kalcium-antagonista (verapamil, diltiazem) kombinációja is, amely elég biztonságos, mert az együttesen adott kalcium-antagonista kivédi a chinidin legveszélyesebb mellékhatását, a chinidin syncopét, amelynek mechanizmusa kalcium-dependens korai utódepolarizáción alapuló triggered arrhythmia, a torsade de pointes típusú polymorf kamrai tachycardia. QT-megnyúlás esetén az I/A, III-as osztályú, balkamra-hypertrophia esetén az I/A, I/C osztályú antiarrhythmikumok és a sotalol kerülendők. A leghatásosabb amiodaron, a szívelégtelen betegek kivételével, jelentős nem kardiális mellékhatásai miatt általában csak második vonalbeli gyógyszerként javasolt. Ha strukturális szívbetegség nincs, akkor a paroxizmális AF esetén a sinusritmus visszaállítására a „pill in the pocket” módszer is alkalmazható 1×600 mg propafenon vagy 1×200 – 300 mg flecainid adásával. Hatékony gyógyszeres ritmuskontroll mellett is szükséges az antikoaguláns kezelés folytatása, mert a relapszusok többségét a betegek nem érzékelik.

A gyógyszeres kezelés hatástalansága, panaszok, esetleg társuló szívelégtelenség esetén jöhet szóba a sinusritmus fenntartására sebészi vagy katéteres abláció. Sebészi ablációra a maze (=labirintus) műtétet használják, amelynek lényege az, hogy mindkét fülcsé kivágása, a vena pulmonalisok izolálása mellett mindkét pitvari inciziókkal a pitvarokban elektromosan izolált területeket hoznak létre, így az egybefüggő ingerületbe hozható pitvari izomtömeg nem lesz elegendő az AF fennmaradásához szükséges számú egyidejű reentry kör befogadására. A sebészi abláció bonyolult, kevés központban végzik, de eddig a leghatásosabb eljárás az AF tartós megszüntetésére ($> 90\%$ -ban hatékony). Általában ha sor kerül a beavatkozásra, mitrális billentyű repair vagy coronaria bypass műtéttel együtt végzik, a betegek 84% -ában az antiarrhythmias kezelés elhagyható, és sikeres műtét után antikoaguláns kezelés sem szükséges. A műtét szövődménye lehet, hogy 5 – 10% -ban, főleg preexisztáló sinuscsomó-diszfunkció, miatt állandó pacemaker beültetése szükséges.

A katéteres abláció elve hasonló a maze műtétekhez, minden esetben megtörténik a vena pulmona-

lisok és/vagy a vena pulmonalis antrumok izolálása, amivel az AF elindításában triggerként és fenntartóként szereplő vena pulmonalis extrasystolákat, vena pulmonalis antrum microreentry köröket, valamint paraszimpatikus rostokat, ganglionokat kiiktatják illetve denerválják, és szubsztrátummódosítás céljából, ha a vena pulmonalis izoláció után AF indukálható, lépésenként további bal pitvari, esetleg jobb pitvari ablációkat végeznek mindaddig, amíg az AF perzisztál, illetve indukálható. Paroxizmális AF esetén a csak vena pulmonalis izolálás kb. 70% -ban sikeres, perzisztáló vagy permanens AF esetén sokkal kisebb százalékban. A leírt lépcsőzetes módszerrel paroxizmális AF-ben 90% körüli, krónikus AF-ban 78% -os sikerarányt értek el, ezek 80 – 90% -a nem szorult további gyógyszeres kezelésre. Jelentős szövődmény 3 – 4% -ban jelentkezett, bal pitvari macroreentry tachycardia az abláció után 2 – 31% -ban. Az ideális alany katéteres ablációra a < 65 – 70 éves beteg, nem nagyon tág pitvarokkal, súlyos társbetegségek, strukturális szívbetegség nélkül, akinél az AF < 5 éve áll fenn. Kizárási kritériumok a NYHA IV-es stádiumú szívelégtelenség, > 80 éves életkor, > 60 – 65 mm-es bal pitvar, súlyos, műtetre nem alkalmas valvuláris szívbetegség, bal pitvari trombus, ha a beteg nem kaphat a műtét alatt és azt követően 2 hónapig antikoaguláns kezelést. Sikeres katéteres abláció esetén az antikoaguláns kezelésre ugyanazok a szabályok érvényesek, mint abláció nélkül.

5.4. Új antiarrhythmias gyógyszerek

A dronedaron hazánkban is rövidesen bevezetésre kerülő III-as osztályú, az amiodaronnal rokon szerkezetű vegyület, amely, szemben az amiodaronnal, jód-atomot nem tartalmaz, és kevésbé lipofil tulajdonságú, ezért a szervezetben kevésbé halmozódik fel, mint az amiodaron, és lényegesen kevesebb mellékhatást okoz. Nincs pulmonális, pajzsmirigy-mellékhatása, de gasztrointesztinális mellékhatások, reverzibilis szérumkreatinin-emelkedés előfordul. A dronedaron hatásmechanizmusa az amiodaronéval lényegében megegyező, hatásossága viszont lehet, hogy elmarad tőle. Az ANDROMEDA vizsgálat kedvezőtlen eredményei miatt azonban, szemben az amiodaronnal, egyelőre súlyos NYHA III-IV-es stádiumú szívelégtelenségben nem adható.

5.5. Nem antiarrhythmias gyógyszerek a pitvarfibrilláció kezelésben

Az ACE-gátlók, angiotenzinreceptor-blokkolók több vizsgálat alapján alkalmasak a pitvarfibrilláció elsődleges prevenciójára, az utóbbiak a pitvarfibrilláció másodlagos prevenciójára is, nem hagyományos antiarrhythmias hatás kifejtésével. A sztatinnal kapcsolatban is felmerült, hogy nem lipidcsökkentő, pleiotrop (pl. gyulladáscsökkentő, antioxidáns stb.) hatá-

saik révén alkalmasak lehetnek a pitvarfibrilláció primer és szekunder prevenciójára is, azonban ezzel kapcsolatban még további adatok szükségesek.

6. Multifokális pitvari tachycardia (MAT)

Irregularis pitvari és kamraritmus mellett jól látható organizált P-hullámok >3 különböző morfológiával jellemzik, gyakran összetévesztik az AF-fel. Leggyakrabban krónikus tüdőbetegséghez társul idős betegekben, az alapbetegség mellett a tüdőbetegség kezelésére használt teofilin, béta-adrenerg agonisták túladagolása is előidézhetheti, ezenkívül szívelégtelenség, elektrolitzavarok (hypokalaemia, hypomagnesiaemia) is lehet a háttérben. A kiváltó betegség kezelése hatásos lehet, antiarrhythmias gyógyszerek adása, kardioverzió, abláció nem javallt. Kalciumcsatorna-blokkolók alkalmazhatók frekvenciakontrollra.

7. Kamrai tachyarrhythmiai, hirtelen szívhalál

7.1. Kamrai extrasystolék (VES)

Kamrai extrasystole (VES) tünetmentes, strukturálisan ép szívű betegben is gyakran jelentkezhet, általában az esetek döntő többségében nem kell kezelés. Ha kifejezettebb panaszokat okoz először a reverzibilis vagy kezeléssel megfelelően kontrollálható kiváltó okokat (elektrolitzavar, digitalis, ischaemia, stressz, kimerültség, túlzott kávé-, alkoholfogyasztás) próbáljuk meg befolyásolni. Nem szűnő panaszok esetén béta-blokkoló kezelés alkalmazható. A strukturális szívbetegség nélkül jelentkező VES-eket benignusnak tartják, mert nem növelik a mortalitást. Az újabb vizsgálatok szerint azonban a nagyon gyakori (>10000–20000/24 óra) VES-ek ritkán, hosszú idő (több év) alatt csökkent szisztolés balkamra-funkció kialakulásához vezethetnek, részben a kamrák aszinkron összehúzódása, esetleg tachycardiomyopathia miatt. Ezért, ha gyakori VES mellett strukturális szívbetegség hiányában más okkal nem magyarázható bal kamrai szisztolés diszfunkciót találunk, akkor akár okozhat tüneteket a VES, akár tünetmentes, a VES-ek farmakológiai szuppressziója, ha a VES-ek döntő többségükben azonos morfológiájúak (leggyakrabban a jobb kamrai kiáramlási pályából indulnak ki), katéteres ablációjuk mérlegelendő. Ilyen esetben a VES-ek megszüntetése vagy számuk jelentős csökkentése a balkamra-funkció normalizálódását eredményezte.

Strukturális szívbetegség esetén a gyakori és komplex VES-ek az összmortalitás, szívizominfarctusból, coronariabetegségből eredő halálozás fokozódásával jártak, de nincs bizonyíték arra, hogy a VES-ek az említett kedvezőtlen események precipitálásában oki szerepet játszanának, lehet, hogy egyszerűen csak a strukturális szívbetegség jelzői. Tüneteket okozó VES-ek esetén először az alapbetegség (ischaemia, szívelégtelenség) kezelése javasolt. Első szerként itt is

béta-blokkolók alkalmazhatók, hatástalanság esetén ezek mellett amiodaron vagy sotalol adható.

7.2. Kamrai tachycardia (VT), kamrafibrilláció (VF)

A természetes eredetű hirtelen halál döntő többsége szíveredetű, kamrai tachycardia (VT) vagy kamrafibrilláció (VF) a hirtelen szívhalál (SCD) leggyakoribb közvetlen oka (az esetek 65–80%-ában), bradyarrhythmiai (III. fokú AV blokk, asystolia) csak 20–30%-ban állnak a háttérben. A fenti arrhythmiai révén SCD-re hajlamosító szívbetegség kb. 80%-ban coronariabetegség, 10–15%-ban cardiomyopathia vagy vitium, illetve a fennmaradó esetek egy része idiopathiás.

Mind coronariabetegségben >40 nappal a szívinfarctus után (addig az EF változhat!), mind nem-ischaemiás cardiomyopathiában NYHA II-III-as osztályú szívelégtelenség és <35%-os bal kamrai EF esetén, valamint NYHA I-es osztályú szívelégtelenség és <30%-os EF esetén elsődleges prevenció céljából implantálható kardioverter defibrillátor (ICD) beültetése javasolt az SCD megelőzésére. NYHA IV-es stádiumú szívelégtelenségben az ICD-kezelés ellenjavallt, hacsak a reszinkronizációs kezelés feltételei (QRS-szélesség >120 ms) is nincsenek meg egyidejűleg, ilyenkor az ICD-t biventriculáris paceléssel kombinálják. SCD túlélőiben, ha akut ischaemia vagy elektrolitzavar biztosan igazolható, a VT, VF háttérben revaszkularizáció, illetve az elektrolitzavar rendezése szükséges, ha ilyen eltérés nem igazolható, VF vagy hemodinamikai instabilitást okozó VT esetén coronariabetegségben, illetve bármilyen tartós VT/VF esetén nem-ischaemiás cardiomyopathiában másodlagos prevenció céljából ICD-beültetés javallt. Postinfarctusos, hemodinamikailag jól tolerált VT esetén, ha az EF >40%, esetleg adható amiodaron + béta-blokkoló kezelés, vagy megkísérülhet kuratív katéteres abláció ICD-beültetés nélkül. A béta-blokkoló kezelés csökkenti a SCD előfordulását posztinfarctusos betegekben, más antiarrhythmias gyógyszer nem alkalmas a SCD primer prevenciójára. ICD-s betegekben az adekvát és inadekvát shockok számának csökkentésére kiegészítő kezelésként amiodaron, sotalol, esetleg azimilid alkalmazható, a standard kezelés béta-blokkoló + amiodaron adása. Kiegészítő kezelésként ICD-s betegekben a shockok számának csökkentésére alkalmazható katéteres abláció is, a leggyakrabban reentry eredetű meghatározott szubsztrátban kialakuló monomorf VT-k megszüntetése céljából (60–80%-os sikerarányal, 20–44%-os VT rekurrenciával).

Újabban kimutatták, hogy a visszatérő ischaemiás eredetű vagy a repolarizáció zavarával járó channelopathiákhoz (Brugada-szindróma, hosszú QT szindróma) társuló visszatérő polimorf VT/VF-et illetve idiopathiás VF-et a Purkinje-rostokból eredő, valószínűleg triggered aktivitás mechanizmuson alapuló VES triggererek váltják ki. A beültetett ICD mellett ilyen betegekben elektrofiziológiai vizsgálattal a trig-

ger VES-ek kiindulási helye feltérképezhető, és katéteres ablációval megszüntethetők, ezáltal a visszatérő kamrai tachyarrhythmiai és gyakori shockok kiküszöbölhetők. A QT-megnyúlással nem járó polimorf VT-k többsége ischaemiás eredetű.

A QT-megnyúlással járó polimorf kamrai tachycardia, a torsade de pointes (TdP) hátterében leggyakrabban gyógyszerhatás, elektrolitzavar (hypokalaemia, hypomagnesiemia), bradycardia vagy kongenitális hosszú QT szindróma áll. A szerzett hosszú QT szindrómában létrejövő TdP mechanizmusa bradycardia-dependens korai utódepolarizáció (kalciumdependens), kezelése iv. magnézium-szulfát (gyenge kalcium-antagonista és Na-csatorna-gátló hatás) adásából, a korai utódepolarizációra hajlamosító bradycardia ideiglenes pitvari paceléssel vagy atropin, isoproterenol adásával történő megszüntetéséből, valamint a kiváltó gyógyszer elhagyásából, az elektrolitzavar rendezéséből áll. A kongenitális hosszú QT szindróma talaján kialakult TdP nem bradycardia-dependens, hanem catecholaminok által facilitált adrenerg-dependens korai utódepolarizáción alapul, ezért béta-blokkoló adása szükséges, egyéb terápiás lehetőség a bal oldali cervicothoracicus sympathectomia, ICD-beültetés.

ICD-kezelés mellett kiegészítő katéteres ablációs kezelés javasolt még Tawara-szár reentry VT esetén, amely a dilatatív cardiomyopathiás betegekben jelentkező VT-k kb. 20%-a. Ha dilatatív cardiomyopathiás betegen gyors, hemodinamikai instabilitást okozó, bal Tawara-szár-blokkos morfológiájú VT jelentkezik, és a sinusritmusos EKG-n is többnyire bal Tawara-szár-blokk látható, PR-megnyúlással, akkor Tawara-szár reentry VT-re kell gondolni. A diagnózis gyanújának felvetése azért fontos, mert a ritmuszavar a jobb Tawara-szár ablációjával megszüntethető. Ennek ellenére, mivel az ilyen betegek kb. 25%-ában más mechanizmusú (myocardialis reentry) VT is jelentkezik, a fokozott SCD-kockázat kivédésére ICD beültetése is javasolt.

ICD-terápiát igénylő, de arra nem alkalmas betegeknél, vagy akik nem egyeznek bele az ICD-implantációba, a béta-blokkoló kezelés hatástalansága esetén amiodaronnal vagy sotalollal lehet kiegészíteni a kezelést.

Az SCD kockázat is csökkenthető nem antiarrhythmias hatású gyógyszerekkel. Szívelgtelen betegeknél az ACE-gátlók, angiotenzinreceptor-blokkolók, aldosteron-antagonisták szubsztrátmodifikáció útján, a trombocytáaggregáció-gátlók, antikoagulánsok pedig valószínűleg a coronariatrombózis előfordulásának csökkentésével mérséklék az SCD-kockázatot. Az AVID vizsgálat alsoportanalízise azt mutatta, hogy nagy arrhythmiarizikójú szívbetegségben a sztatínok csökkentik a kamrai tachyarrhythmiai előfordulását.

Fontos megemlíteni, hogy a VT-k kb. 10%-át kitevő strukturális szívbetegségben nem szenvedő betegekben kialakuló ún. idiopathiás VT-k katéteres ablációval >90%-os, illetve kb. 85%-os sikerarányal gyó-

gyíthatók, ezért az ablációs kezelés ezekben a ritmuszavarokban elsőként választandó terápia lehet.

Irodalom

1. Fuster N, Ryden LE, Cannom DS et al. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines; European Heart Rhythm Association; Heart Rhythm Society: ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation: developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2006; **114** (7): e257-354.
2. Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M et al. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force; European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines; European Heart Rhythm Association; Heart Rhythm Society: ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for Management of Patients with Ventricular Arrhythmia and the Prevention of Sudden Cardiac Death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (writing committee to develop Guidelines for Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death): developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2006; **114**: e385-484
3. Blomstrom-Lundquist C, Scheinman MM, Aliot EM et al. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines; Writing committee to develop Guidelines for Management of Patients with Supraventricular Arrhythmias. ACC/AHA/ESC Guidelines for the management of patients with supraventricular arrhythmia-executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for Management of Patients with Supraventricular Arrhythmias). *Circulation* 2003; **108** (15): 1871-909.
4. Vereckei A, Duray G, Szénási G, Altemose GT, Miller JM: Application of a new algorithm in the differential diagnosis of wide QRS complex tachycardia. *European Heart Journal* 2007; **28**: 589- 600.
5. Vereckei A, Duray G, Szénási G, Altemose GT, Miller JM: A new algorithm using only lead aVR for the differential diagnosis of wide QRS complex tachycardia. *Heart Rhythm* 2008; **5**: 89-98.
6. van Hemel N: Quinidine rehabilitated and more lessons from the PAFAC and SOPAT anti-arrhythmic drug trials for the prevention of paroxysmal atrial fibrillation. *European Heart Journal* 2004; **25**: 1371-1373.

CARDIOMYOPATHIÁK

Dr. Andréka Péter

Gottsegen György Országos Kardiológiai Intézet, Budapest

Cardiomyopathiának a szívizom primer vagy szekunder eredetű megbetegedéseit nevezzük, ami valamilyen genetikai defektus, szívizomsejt-sérülés vagy a szívizom idegen molekulákkal történő infiltrációja következtében alakul ki. Hagyományosan három különböző formáját különítjük el (dilatatív, hypertrophiás, restriktív), de ez a felosztás az utóbbi időben kiegészült a jobb kamrai aritmogén diszpláziával és a nem osztályozható cardiomyopathiával.

Dilatatív cardiomyopathia

Lényege a szívüregek kitágulása, a kamrafalak elvkonyodása és a szisztolés funkció romlása. A szívizom kontraktilitása reverzibilisen vagy irreverzibilisen csökken, a szívizomrostok pusztulnak, és a helyükön kötőszövet szaporodik fel.

Az esetek kb. 50%-ában az etiológiára nem derül fény (idiopathiás). Kb. 20%-ban családi halmozódás figyelhető meg (familiáris), a genetikai ok viszont rendkívül heterogén. A kórkép kialakulhat coronariabetegség talaján (ischaemiás), állhat a háttérben myocarditis vagy szisztémás autoimmun kórkép (SLE, scleroderma, polyarteritis nodosa, dermatomyositis, polymyositis, rheumatoid arthritis, Wegener-granulomatosis), esetleg hypertonia. Toxikus anyagok is okozhatják, mint pl. az alkohol, kobalt, Adriamycin, de oka lehet hiánybetegség is (B₁-vitamin). Néhány endokrin kórképben is előfordulhat, mint pl. hyperthyreosis, hyperparathyreosis, pheochromocytoma. Speciális formája a szívbillentyű-betegségek okozta dilatatív cardiomyopathia, a peripartum cardiomyopathia és a Tako-Tsubo-szindróma.

A kórkép előrehaladásával a szívüregek kitágulnak, a kamrákban a végdiasztolés nyomás megnő, az előremenő perctérfogat egyre jobban csökken, és kialakul a szívelégtelenség.

Kezelésében nagyon fontos szerep jut az esetleges kiváltó okok megszüntetésének (coronariabetegség, billentyűbetegség, hypertonia, endokrin betegség, toxikus károsodás, hiánybetegség), a gyógyszeres kezelésnek (ACE-gátló, ARB, béta-blokkoló, spironolakton, eplerenon, diuretikum, esetleg nitrát és direkt artériás értágító, digitális, dobutamin, levosimendan) és a nem gyógyszeres kezelésnek (ICD, biventrikuláris pacemaker, szívtranszplantáció, kamrai assist device).

Hypertrophiás cardiomyopathia

Jellegzetessége a genetikus eredetű szívizom-hypertrophia, amely a septumon rendszerint aránytalanul nagyobb mértékű, mint a bal kamra szabad falán. Bizony esetekben kiáramlási gátlással is járhat, ekkor hypertrophiás obstruktív cardiomyopathiáról beszélünk.

A betegség patomechanizmusában a legfontosabb, hogy a kamrák relaxációja romlik a nagyfokú hypertrophia és a fokozott fibrózis következtében, de a szisztolés funkció nagyon sokáig megtartott. A kamrák végdiasztolés nyomása emelkedik, később tágulni kezdenek, majd elindul a szisztolés funkció beszűkülése is.

A bal kamrai kiáramlási gátlást nem csak az aszimmetrikus septumhypertrophia okozza, kialakulásában nagy szerepe van a mitrális anterior vitorla előre felé, a septum felé történő elmozdulásának is (SAM), ami a Venturi-effektus következménye.

Az esetek kb. 60%-ában családi halmozódást figyeltek meg, ami genetikai eredetet bizonyít. A károsodott gének közül valamennyien a sarcomer különböző fehérjéit kódolják. A leggyakrabban előforduló problémák a béta-miozin nehézlánc, a miozin-kötő protein-C, valamint a troponin-T gén eltérései.

A gyógyszeres kezelésben nagy szerep jut a béta-blokkolónak. A kiáramlási gátlás mérséklődése A-V szekvenciális pacemaker kezeléssel érhető el, de szóba jöhet a sebészi myectomy, sőt bizonyos változott esetekben a septum transzkatéteres alkoholos ablációja is. A rossz prognózisú esetekben, mint pl. túlélt hirtelen szívhalál után és 30 mm-nél vastagabb septum, indukálható malignus kamrai ritmuszavar vagy a családban előforduló hirtelen szívhalál esetén ICD beültetése indokolt. Végző soron a szívtranszplantáció is szóba jön.

Restriktív cardiomyopathia

A restriktív cardiomyopathia a fejlődő országokban lényegesen gyakoribb, mint a fejlett világban. Háttérben a kamrafal merevsége áll, ami károsítja a diasztolés funkciót, és ezáltal vezet szívelégtelenséghez. A szisztolés funkció kezdetben megtartott, de a betegség előrehaladásával párhuzamosan romlik. A ritkább idiopathiás forma mellett okozhatják infiltratív betegségek (amyloidosis, sarcoidosis), tárolási betegségek (haemochromatosis, Fabry-betegség, glikogén-

tárolási betegség), de oka lehet endomiokardialis fibrózis vagy hypereosinophil szindróma is.

Kezelése az alapbetegség kezeléséből, az esetleg kialakuló szívelégtelenség gyógyszeres és nem gyógyszeres kezeléséből, valamint szívtranszplantációból áll.

Aritmogén jobb kamrai diszplázia

Általában a jobb kamra betegsége, de később átterjedhet a bal szívfélre is. Gyakran családi halmozódást mutat, az öröklés menet autoszomális domináns inkomplett penetranciával, de előfordul a recesszív

öröklés is. Alapja a jobb kamra elzsírosodása, ami innen kiinduló kamrai tachycardiát vagy kamrafibrillációt okozhat, megelőzése ICD-beültetéssel lehetséges. Jellegzetes EKG-eltérést mutathat: V2-3-ban a QRS után epsilon-hullám látható. A diagnózis MR-vizsgálattal erősíthető meg nagyon jó szenzitivitással és specificitással.

Nem osztályozható cardiomyopathiák

Ebbe a csoportba a fibroelastosis, a mitokondriális szívizombetegség, valamint a szisztolés diszfunkció minimális dilatációval tartozik

ATHEROSCLEROSIS MODERN SZEMLÉLETE ÉS KEZELÉSE

Dr. Karádi István

Semmelweis Egyetem, III. Belgyógyászati Klinika, Budapest

Az elmúlt évtized kutatásai új megvilágításba helyezték az érlemeszesedés folyamatát és a klasszikus virchow-i degeneratív és gyulladásos elmélet számos új mechanizmussal és résztvevővel gazdagodott. Az ateroszklerotikus érbetegség klasszikus major rizikótényezői megőrizték domináns szerepüket, azonban az új, részletekbe menően megismert patofiziológiai változások bővebb magyarázatot adnak arra, hogy az ismert rizikótényezők miért okoznak egyéneknél eltérő súlyosságú érbetegséget. Ismertté váltak azok a tényezők is, amelyek az ateroszklerotikus plakkok „esendőségét”, tehát vulnerabilitását befolyásolják, és jelentős szerepet játszanak a konkrét érkatasztrófák létrejöttében.

Az atherosclerosis kezdeti fázisát az endothelsejtek aktivációja jellemzi, amely során mononukleáris sejtek infiltrálják az intimát és LDL-depozitumok keletkeznek. A modifikált LDL-molekulák a macrophagokban akumulálódnak, habos sejteket képezve (foam cells), majd szétesésüket követően létrejön az ateroszklerotikus plakk nekrotikus lipidmagja (lipid core), amely nagymértékben befolyásolja a plakk-rupturára való hajlamát. A folyamatot emellett az apoptózis, a simaizomsejtek migrációja és az extracelluláris mátrix felszaporodása jellemzi. A fennálló gyulladásos folyamat megvékonyítja a plakk kötőszövetes fedőrétegét, az ún. fibrózus sapkát („fibrous cap”), amely váratlanul megrepedve trombotikus szöveti tényezőket érintkezésbe hoz a vér alakos elemeivel és alvadási faktoraival, ami nagy gyorsasággal vérörgépződést kiváltva az artériát elzáró trombózishoz vezethet.

Immunológiai folyamatok az atherosclerosis progressziójában

A ateroszklerotikus folyamat során egy citokin cascade figyelhető meg, amely az interferon-gamma és az interleukin-1 (IL-1), valamint a tumornekrózis faktor (TNF) által indukálva, különböző adhéziós molekulák termelődését serkentve krónikus gyulladást idéz elő. A proinflammatorikus citokinek jelentős mennyiségű nitrogén-oxid, peroxinitrit termelődését segíti elő, mely utóbbi citotoxikus hatással rendelkezik, és a mitokondriális funkciót is gátolja. Más, immunológiailag fontos mechanizmus is aktiválódik. Ezek közül jelentőséggel bírnak a TL receptorok (toll-like receptor, TLR), amelyek fertőző ágensek, pl. baktériumok antigénszerkezetének felismerésében játszanak

szerepet. Genetikailag determináltan hipoaktív TLR a hordozó egyedekben fokozott esélyt kelt atherosclerosis okozta érbetegségekre.

Egy immunológiai folyamat során mindig felvetődik a kérdés, hogy mi a felelős antigén? A vizsgálatok során bebizonyosodott, hogy az oxidált LDL elleni antitestek jelenléte, illetve az ezt követően megjelenő aktivált CD4+ és CD8+ T-sejtek befolyásolják az érlemeszesedés folyamatát. Az endothelsejtek által expresszált CD137 antigén ugyancsak hozzájárul az érlemeszesedés progressziójához.

Angiogenezis és hypoxia atherosclerosisban

Az artériákat ellátó „vasa vasorumok” jelentős szerepet játszanak az ateroszklerotikus plakk kialakulásában, progressziójában és – a jelenlegi adatok szerint – rupturájában is. Úgy tűnik, hogy a mikroerek száma egyenes arányban van az atherosclerosis progressziójával, illetve a plakkok vulnerabilitásával. A plakkok áramlás felőli oldala tartalmaz több mikroeret, ott ahol a shear stressz is nagyobb és a macrophagok és simaizomsejtek is nagyobb számban észlelhetők. Az eddigi vizsgálatok alapján úgy tűnik, hogy a mikroerek bizonyos fokig destabilizálják a plakkokat és a szöveti egységet megszakítva gyengítik azt. Ezen a területen – az áramlás felőli „váll” területén – következik be a plakkrupturák zöme, kiváltva az éreredtű katasztrófát. Az nem tisztázott, hogy ezek a mikroerek artéria, véna vagy lymphatikus eredetűek-e, mert az esetleg további magyarázattal szolgálna a funkciójukra vonatkozóan. A mikroerek mindezek mellett kóros szerkezetet mutatnak, gyakran hiányzik az élettani endothelsejt-struktúrájuk, esetleg a borító bazálmembránréteg is. Akár a növekvő tumorokban, hiányozhatnak az endoteliális kereszt-kötések („endothelial junction”), az interendoteliális rések nyitottak, kiszélesedettek, amelyek lehetővé teszik sejtek és makromolekulák kilépését a környezetbe.

A mikrovaszkulátúra kialakulását az ateroszklerotikus érkörnyezetben – főként a plakkban – létrejövő hypoxia szabályozza. A hypoxia foka egyrészt az intima megvastagodásától, másrészt és elsősorban az adott réteg macrophagtartalmától függ. Ez azzal magyarázható, hogy a macrophagokban olyan intenzív anyagcsere folyik, mely eleve hypoxiához vezet. Az eddigi vizsgálatok eredményei azt sugallják, hogy a hypoxia kiváltotta mikrovaszkuláris proliferáció elégtelen, és a kialakult, patológiásnak is mondható mik-

roér-struktúra képtelen a plakkok szöveti hypoxiáját megszüntetni.

Infekció és atherosclerosis

Az elmúlt évtizedben jelentős mennyiségű adat gyűlt össze arra vonatkozóan, hogy bizonyos infektív ágensek kiválthatnak atherosclerosis, vagy legalábbis hozzájárulhatnak progressziójához. A megvádolt kórokozók közül a cytomegalia vírusa (CMV), a *Chlamydia pneumoniae*, a *Helicobacter pylori*, a herpes simplex vírus 1-es és 2-es típusa, a hepatitis A vírus és bizonyos periodontális patogének esetében lehetett epidemiológiai módszerekkel igazolna a fenti összefüggést. Az egyértelművé vált, hogy az infekció mellett a gazdszervezet genetikailag determinált immunválasza (pl. citokinek génjeinek vagy a toll-like receptorok polimorfizmusa) meghatározó az atherosclerosis kialakulásában.

A mechanizmusra vonatkozóan többet tudunk. Ezek az infektív ágensek elsősorban intracelluláris patogének, melyeket a macrophagok bekebeleznek, és az atherosclerosisban kitüntetett szerepet játszó sejtekbe juttatva génállományukat a célsejtek adott ingerekre a gének termékeit expresszálják. Ezek a sejtek elsősorban az endothelsejtek és a simaizomsejtek, melyekben az infekció prokoaguláns termékek termelését (pl. szöveti faktor, trombomodulin, PAI-1 stb.) váltja ki. Antiapoptotikus hatást is kiváltnak, ami a plakkok tömegének növekedéséhez vezethet.

A vulnerábilis plakk

A plakkruptura az érkatasztrófa jelentős részében megelőzi az akután keletkező trombus létrejöttét. A koszorúerek esetén mintegy az esetek 75%-ában a plakk megrepedése okolható az akut coronaria szindróma létrejöttéért. Sokáig vita tárgya volt, hogy szívizominfarctus létrejöttékor diffúzan elhelyezkedő vulnerábilis plakkokkal kell számolnunk, vagy csak néhány plakk éri el azt az állapotot, mely a ruptura esélyével járhat. Az eddig elvégzett postmortem

vizsgálatok alapján 1-2 plakk esetében volt feltételezhető a kritikus vulnerabilitás. Míg a coronariákban az erek proximális részében várható a vulnerábilis plakk létrejötte, addig a carotisoknál a bifurcatio tájéka a predomináns szegmens. A fibrózus sapka elvékonyodása kritikus a vulnerabilitás szempontjából, bár numerikusan nagy az átfedés a stabil plakkokkal. A coronariák esetében 100 mikronnál vastagabb fibrózus sapka gyakorlatilag véd a ruptúra ellen. Jelenleg csak invazív módon, intravaszkuláris ultrahang alkalmazásával lehet adatokat nyerni a plakk magterületének lipidtartalmáról, a lumen és a plakk távolságáról. Egy új módszerrel, a palpográfiával a fibrózus sapka vastagságának megítélése is lehetővé vált.

Az atherosclerosis kezelése

A fenti, az atherosclerosis elméletének jelenlegi fejlődési stádiumának új ismeretei korántsem határoznak meg a klinikai gyakorlatban is alkalmazott kezelési módszereket. Napjainkban is a legfontosabb szempont az ismert klasszikus, ún. major rizikófaktorok elleni küzdelem, mégpedig az eddigi intervenciós epidemiológiai adatok alapján meghatározott célértékek elérésével. A cukorbetegség, a krónikus veseelégtelenség, a hypertonia vonatkozásában utalunk kiadványunkban megjelenő, e témaköröket részletesen tárgyaló közleményekre. Az alábbiakban az atherosclerosis regressziójában jelentős eredményeket felmutató antilipidaemiás kezelés alapelveit ismertetjük.

Fokozott aterogenitással járó dyslipidaemiák kezelési elvei

A. Ila típusú hyperlipoproteinaemiák (1. táblázat, hyperlipoproteinaemiák fenotípusos, Fredrickson szerinti felosztása)

A legsúlyosabb és életkorban legkorábban jelentkező kardiovaszkuláris betegségek a Ila fenotípushoz tartozó familiáris hypercholesterinaemiában (FH) szen-

1. táblázat. Hyperlipoproteinaemiák Fredrickson szerinti felosztása és a lipoprotein lipidek kóros változásai

Típus	Lipideltérés	Patomechanizmus
I. típus	Chylomicronaemia	Genetikai lipázégtelenség
IIa típus	LDL-szaporulat	a. Az LDL-receptor mutációja b. Az apo B100 mutációja c. Fokozott apo B100 szintézis
IIb típus	VLDL- és LDL-szaporulat	Fokozott apo B100 szintézis
III. típus	remnant-szaporulat	apo E2/2 genotípus + másodlagos tényezők
IV. típus	VLDL-szaporulat	Különböző genetikai okok miatt fokozott VLDL-képződés és csökkent elimináció
V. típus	VLDL- és chylomicron-szaporulat	Fokozott VLDL-szintézis és csökkent chylomicron- és VLDL-elimináció különböző genetikai okok miatt

vedő betegek esetében figyelhető meg. A betegség lényege, hogy az LDL (low density lipoprotein)-receptorok génjének mutációja miatt a sejtek felszínén expresszálható receptorok száma mintegy a felére csökken. Emiatt az LDL-molekulák eliminációja károsodik, és keringési idejük megnövekszik. Mindemellett az intracelluláris koleszterinszintézis növekedése figyelhető meg, ezáltal extracellulárisan és intracellulárisan is hypercholesterinaemia keletkezik. A homozigóták 20 éves koruk körül már súlyos érbetegségben szenvednek, de már 2 éves korban is megfigyeltek szívizominfartust. A heterozigóták szérumkoleszterinszintje 9–16 mmol/l közötti, és férfiakban már 40 éves kor alatt, nőkben 50 éves kor előtt gravis ischaemiás szívbetegség alakulhat ki. A familiáris hypercholesterinaemia olyan súlyos állapot, hogy a 2007-ben megjelent legújabb európai ajánlások a betegség nagyon korai és agresszív antilipidaemiás kezelését ajánlják és gyakorlatilag a többi ateroszklerotikus érbetegség antilipidaemiás kezelési ajánlásaitól elkülönítve tárgyalják a rizikóhelyzet extrém súlyossága miatt. A poligenikus típusú egyéb IIa hypercholesterinaemiák a szérumkoleszterinszint mérsékeltbb emelkedésével járnak, ennek megfelelően kevésbé súlyos az atherosclerosis kockázata. Terápiájában közepes (10 mg rosuvastatin, 20 mg atorvastatin, 40 mg simvastatin, 80 mg fluvastatin) vagy nagy dóziszú sztatin, illetve sztatin + ezetimib terápia ajánlott. Egyes esetekben ioncserélő gyanták, esetleg LDL-aferezis is alkalmazásra kerül.

B. IIb típusú (familiáris kevert típusú) hyperlipoproteinaemia

Ez a lipideltérés jelentős ateroszklerotikus kockázattal jár, az infartust elszenvedett betegek mintegy 20%-a ide tartozik. Lényege a máj fokozott apolipoprotein B100 termelése, melynek háttérben genetikai okok tárhatók fel (legújabbban egy intracelluláris szignálprotein, az upstream stimulatory factor-1 [USF-1] genetikai szerepét igazolták). A fokozott apo B100 szintézis eredményeképpen nagyobb mennyiségű VLDL, illetve ennek további következményeként több LDL kerül a keringésbe. Jelentős hypercholesterinaemia, illetve mérsékeltbb hypertriglyceridaemia jellemzi a lipidprofil. A betegek egy részében a metabolikus szindrómára jellemző egyéb rizikófaktorok halmozódása figyelhető meg. Kombinált antilipidaemiás terápia (sztatin + fibrát, sztatin + nikotinsav, sztatin + omega-3 zsírsavak) alkalmazandó.

C. III. típusú hyperlipoproteinaemia

A chylomicron remnantok felszaporodásával, nagy kardiovaszkuláris kockázattal járó állapot. Bár a lipideltérés genetikai alapja (az apolipoprotein E2/E2 genotípus) relatíve gyakori (mintegy 1:100 a népes-

ségben), a III. típus ritkán figyelhető meg (0,1% alatt), mert egyéb genetikai és környezeti faktorok (pl. obesitas, hypothyreosis, diabetes) szükségese a manifesztálódásához. Súlyos, korai atherosclerosis járhat, jellemző a coronariák megbetegedése mellett a perifériás erek elmeszesedése is. Terápiájában a fibrátok kitűnően alkalmazhatók, ezért – bár ritkán fordul elő és kerül diagnosztizálásra – felismerése döntő lehet a beteg sorsa szempontjából.

D. Aterogén dyslipidaemia (IV. típusú hyperlipoproteinaemia aterogén formája)

A metabolikus szindrómában leggyakrabban megfigyelhető lipidkonstelláció. A fokozott VLDL-termelés eredményeképpen hypertriglyceridaemia és csökkent HDL-koleszterin-szint jellemzi. Feltehetően az inzulinrezisztenciával összefüggésben a májból kiáramló, magas trigliceridtartalmú VLDL-1-molekulák átalakulása során az LDL trigliceridben és proteinben dúsá válnak, és úgynevezett kicsi és sűrű (small and dense) LDL-molekulák szaporodnak fel. Ez az LDL-frakció 1,7 mmol/l-es trigliceridszint felett detektálható, fokozottan érzékeny az oxidatív stresszre, és a fiziológias LDL-receptorokhoz való kötődése csökken. Ennek következtében aspecifikus macrophagereceptorokon keresztül eliminálódik, és hozzájárul a plakk-képződésben döntő szerepet játszó habos sejtek (foam cells) fokozott képződéséhez. Terápiájában a fibrátok, omega-3 zsírsavak monoterápiában, illetve sztatinokkal, nikotinsavkészítményekkel való kombinációja ajánlott.

A lipoproteinlipidek kardiovaszkuláris rizikóhelyzettől függően ajánlott terápiás célértékek (2. táblázat)

A III. Magyar Kardiovaszkuláris Terápiás Konszenzuskonferencia (2007. november) meghatározta a lipoprotein-lipidek rizikóstatusztól függő terápiás célértékeit. Az igen nagy kardiovaszkuláris kockázatu csoportban az igazolt érbetegség (ischaemiás szívbetegség, carotisrendszer atherosclerosis, perifériás érbetegség, aorta-aneurysma) mellett egyéb, súlyos kockázatot jelentő állapot is fennáll (2-es típusú diabetes mellitus, metabolikus szindróma kockázati tényezői, súlyos dohányzás, vagy aktuálisan akut coronaria szindróma). A szérumkoleszterin ajánlott célértéke 3,5 mmol/l, az LDL-koleszteriné pedig 1,8 mmol/l. A nagy kardiovaszkuláris kockázatot jelentő csoportba az igazolt érbeteget, illetve ettől függetlenül a 2-es típusú diabetest (az 1-es típust, amennyiben mikro- vagy makroalbuminuria jelei észlelhetők) és a krónikus veseelégtelenségben szenvedőket sorolták. Ebben a csoportban a koleszterin elérendő célértéke 4,5 mmol/l, az LDL-é 2,5 mmol/l. A tünetmentes, nagy kardiovaszkuláris kockázatot képviselő csoportban számos anyagcsere-állapot, foko-

2. táblázat. Lipoprotein-lipidek célértékei (mmol/l) a kardiovaszkuláris kockázat függvényében

Igen nagy kockázatú állapot: kardiovaszkuláris betegség plusz: diabetes, vagy „erős” dohányzás, vagy metabolikus szindróma	Nagy kockázatú állapot: kardiovaszkuláris betegségek, diabetes mellitus, krónikus veseelégtelenség	Kardiovaszkuláris tünetektől mentes nagy kockázatú
Koleszterin <3,5 LDL-koleszterin <1,8	Koleszterin <4,5 LDL-koleszterin <2,5 Triglicerid <1,7 HDL-Ch >1,0 (ffi) >1,3 (nő)	Ch <5,0 LDL-Ch <3,0 Triglicerid <1,7 HDL-Ch >1,0 (ffi) >1,3 (nő)

Ha életmódváltoztatás után a koleszterin és az LDL-koleszterin értéke a célérték felett marad, vagy a kardiovaszkuláris tünetektől mentes állapotban a kockázat $\geq 5\%$ (SCORE táblázat), akkor gyógyszeres kezelés javasolt (sztatin, ezetimib, fibrát, nikotinsav, ω -3, vagy kombinációik)

A célérték elérésének prioritása mellett kívánatos az LDL-Ch szintjének $>50\%$ -os csökkentése az atherosclerosis regressziójának eléréséhez.

Akut coronaria szindróma esetén a Ch-értéktől függetlenül sztatin javasolt.

zott kockázatot jelentő érzékenység, extrém hypertonia, vesebetegségre utaló tünet, illetve ezek kombinációja szerepel. Az elérendő szérumszint 5,0 mmol/l, az LDL-koleszterin pedig 3,0 mmol/l. Mindhárom csoportban a triglicerid ajánlott szérumszintje 1,7 mmol/l, a HDL-koleszterin esetében pedig férfiakban 1,1, nőkben pedig 1,3 mmol/l. Megjegyzendő, hogy a 2007-es európai ajánlás már az egész népességre vonatkozóan az 5,0 mmol/l-es koleszterinérték elérését tűzi ki célul.

Irodalom

1. **Thim T, Hagensen MK, Bentzon, Falk E:** From vulnerable plaque to atherothrombosis. *J Intern Med* 2008; **263**: 506-516.
2. **Sluimer JC and Daemen MJ:** Novel concepts in atherogenesis: angiogenesis and hypoxia in atherosclerosis. *J Pathol* 2009; **218**: 7-29.
3. **Karádi I:** Lipid-irányelvek áttekintése. (III. Magyar Kardiovaszkuláris Konszenzuskonferencia). *Metabolizmus* 2008; **6(Suppl A)**: 49-54.

AZ ARTÉRIÁK BETEGSÉGEI

Dr. Járαι Zoltán

Semmelweis Egyetem, I. Belgyógyászati Klinika, Budapest

Terjedelmi okok miatt a verőerek betegségei közül a belgyógyászati szempontból kiemelkedő jelentőségű kórképek: az aorta és az alsó végtag verőereinek ateroszklerotikus megbetegedései kerülnek ismertetésre.

1. Az alsó végtag artériáinak betegségei

1.1. A perifériás verőérbetegség (arteriosclerosis obliterans, ASO)

Meghatározás: Az alsó végtagok artériáinak szűkületével járó betegséget obliteratív verőérbetegségnek (perifériás verőérbetegség, PAD) nevezzük. Leggyakoribb oka az atherosclerosis. A betegség progresszív lefolyású, a kezdeti tünetmentes (Fontaine I.) stádiumba tartozik a betegek többsége, kortól függően akár 60–75%-a. A folyamat előrehaladtával a keringés nem képes a szöveti oxigénigényt biztosítani. Ez enyhébb esetben claudicatio intermittenshez (Fontaine II. stádium), súlyosabb esetben szöveti károsodáshoz, kritikus végtagischaemiához vezet (Fontaine III. és IV., lásd 1. táblázat). A népesség kisebb részét érintő, azonban súlyossága és veszélyessége miatt kiemelkedő jelentőségű krónikus kritikus végtagischaemiáról (krónikus KVI) beszélünk az alábbi három állapot valamelyikének fennállása esetén:

1. Több mint két hete fennálló, tartósan visszatérő és rendszeres fájdalomcsillapítást igénylő nyugalmi ischaemiás fájdalom.
2. Boka magasságában mért szisztolés vérnyomás ≤ 50 Hgmm (öregujjon mért szisztolés vérnyomás ≤ 30 Hgmm).
3. Ischaemiás fekély vagy gangraena a lábon.

Ehhez az állapothoz a PAD progressziója, súlyos fokú thrombangiitis obliterans és diabeteses angiopathia vezet a leggyakrabban.

Epidemiológia, prognosztikai jelentőség, kockázati tényezők: A PAD gyakori, előfordulási aránya a korrall párhuzamosan ugrásszerűen nő. Átlagos prevalenciája kb. 6–12% körül mozog. A Framingham vizsgálatban az objektív boka/kar index és a pulzuszörbe analízise alapján megállapított prevalenciája 60 éves kor alatt 2,5%, 60–69 év között 8,3%, 70 év felett, pedig 18,8% volt.

A PAD jelentős mértékben, egyéb kockázati tényezőktől (dohányzás, dyslipidaemia, hypertonia) függetlenül fokozza a kardiovaszkuláris kockázatot. Az éves kardiovaszkuláris eseményráta (szívizominfarc-

tus, ischaemiás stroke, vaszkuláris halálozás) nem súlyos perifériás verőérbetegségeknél kb. 5–7%. A betegek 30%-a a diagnózist követő első 5 évben, míg háromnegyede 15 éven belül vagy meghal, vagy valamilyen akut kardiovaszkuláris megbetegedést szenved el. A mortalitás – mely függ a PAD súlyosságától – főleg coronariabetegség (kb. 40–60%-ban) és stroke következménye (10–20%). A kritikus végtagischaemiában szenvedő betegek 25–40%-a egy éven belül meghal(!). Ennek alapján indokoltnak tűnik, hogy a PAD a kardiovaszkuláris kockázatbecslés egyik fontos szempontja legyen.

Az ateroszklerotikus érbetegségek kockázati tényezői érterületlettől függetlenül sok tekintetben azonosak. A legfontosabb kockázati tényezők a következők:

- Befolyásolható tényezők:
 - dohányzás,
 - diabetes mellitus,
 - dyslipidaemia,
 - hypertonia,
 - hyperhomocysteinaemia,
 - gyulladás (nagy szenzitivitású C-reaktív protein),
 - hiperviszkozitás.
- Nem befolyásolható tényezők:
 - kor,
 - férfi nem,
 - rassz (fekete bőrűekben gyakoribb, mint fehérűekben).

Tünettan: Claudicatio intermittens esetében az érintett végtagban járás közben izomfájdalom jelentkezik, amely bizonyos távolság megtételét követően (dysbasiás távolság) megállásra kényszeríti a beteget. A fájdalomra jellemző a lokalizáció, a reprodukálhatóság és a pihenésre bekövetkező gyors megszűnés (első leírás:

1. táblázat. A PAD stádiumbeosztása

Fontaine-féle beosztás

Stádium	Klinikai állapot
I.	Tünetmentes
IIa	Enyhe claudicatio intermittens (dysbasiás távolság >200 m)
IIb	Középsúlyos-súlyos claudicatio intermittens (dysbasiás távolság <200 m)
III.	Nyugalmi fájdalom
IV.	Ulcus / gangraena

Charcot, 1858). Magas obliteráció esetén (aorta bifurcatio magasságában: ún. Leriche-szindróma) a járás-kor jelentkező panaszok mellett fartáji fáradtság, szexuális funkciózavarok is jelentkezhetnek.

Kórisme: A diagnózis gyanúját a típusos tünetek, jellemző fizikális eltérések és a kockázati tényezők vetik fel, ezt követően az első végzendő vizsgálat (szűrővizsgálat) az alsó végtagi artériás Doppler-vizsgálat (boka-kar index meghatározása). Fontaine IIb, vagy súlyosabb stádiumok esetében a revaszkularizáció szükségessége merül fel, melynek megtervezéséhez egyéb képalkotó (CT/MR-angiográfia, hagyományos DSA) eljárások szükségesek.

Kezelés: Az ér betegek hosszú távú életkilátásait alapvetően a kockázati tényezők határozzák meg. Ezért a PAD kezelésében a betegség tüneteinek enyhítése, a funkcionális státusz javítása, a progresszió megállítása és/vagy a revaszkularizáció biztosítása mellett a kardiovaszkuláris kockázat csökkentése alapvető. Ennek eszközei:

- Dohányzás abbahagyása.
- Testtömegcsökkentés (BMI <25 kg/m², haskörfogat <102 cm [férfi], <88 cm [nő]).
- Diabetesszint kontroll (HbA_{1c} <7,0%).
- Vérnyomáskontroll (<140/90 Hgmm, diabetes mellitus vagy nephropathia fennállása esetén: <130/80 Hgmm).
- Lipidanyagcsere kontrollja (LDL <2,5 mmol/l, TG <1,7 mmol/l).

A tünetek enyhítésének és a funkcionális stádium javításának belgyógyászati, konzervatív kezelési eszközei:

- mozgásterápia,
- thrombocitaaggregáció-gátlás (minden érbetegnek indokolt adni),
- hemoreológiai tényezők javítása (prostaglandinanalóg, pentoxifillin, hemodilúció).

Ígéretes preklinikai és korai klinikai adatok vannak vaszkuláris endoteliális növekedési faktorról (VEGF), illetve csontvelői őssejt beültetésével.

1.2. Akut kritikus végtagischaemia

Meghatározás: Akut kritikus végtagischaemia (akut KVI) alatt a végtagi perfúzió hirtelen csökkenését értjük. Súlyos esetben végtagot veszélyeztető állapot alakulhat ki.

Epidemiológia: Érbébszeti centrumokban a műtéti javallatok 10–20%-át teszi ki az akut KVI, melynek incidenciája 4–17/100000 lakos/év, jellemzően 70 év kor felett. A kórkép hátterében kb. fele részben embólia, fele részben trombózis áll (növekvő számban grafitrombózisok). A végtagi embolizációk között a leggyakoribb a femorális embolizáció (43%), ezt követi az iliacaszintű (18%), az aorta (16%), popliteális (15%) embolizáció, és mindössze az esetek 8%-ában alakul ki felső végtagi embólia. Akut trombózis leggyakoribb helye az arteria femoralis superficialis (kb. 60%).

Kockázati tényezők: Már meglévő PAD, pitvarfibrilláció, ischaemiás szívbetegség, szívelégtelenség, szívizom-aneurysma, éreaneurysma, fokozott trombózhajlammal járó kórképek (elsődleges és másodlagos thrombophilák), korábbi rekonstruktív érműtét egyaránt kockázati tényezőt jelentenek.

Tünettan: Az akut kritikus végtagischaemia tüneteire világszerte az 5P megjelölést alkalmazzák: pain, pallor, pulselessness, paralysis, paresthesia (= fájdalom, sápadtság, pulzushiány, mozgás- és érzésvizsgálat). Trombózis leggyakrabban már meglévő PAD mellett alakul ki, ilyenkor az esetek többségében meglévő kollaterális hálózat miatt a klinikai kép nem olyan drámai, mint akut embolizációnál.

Kórisme: Az esetek döntő többségében a diagnózis már a klinikai kép alapján felállítható.

Kezelés: Műtéti/intervenciók.

Prognózis: Az akut trombózis rosszabb prognózist jelent a végtag, az embólia rosszabb prognózist jelent a beteg túlélése szempontjából. Végtagi embólián átesett betegek 5 éves túlélése 17% körül van, trombózis esetében ez az arány 44%. Ugyanakkor trombózis esetében a korai amputációk aránya kb. 26%, szemben az embólia esetében észlelt kb. 10%-kal.

2. Az aorta betegségei

2.1. Az aorta aneurysma

Meghatározás: Általában egy artéria lokális, állandó, a proximális érszakasz átmérőjének 150–200%-át meghaladó tágulatát értjük aneurysma alatt. Ez az abdominális aorta esetében – ahol az artériás aneurysmák 80%-a található – a normális kb. 2 cm-es átmérőhöz képest 3–4 cm-es átmérőt jelent. Az aorta ascendens átmérője, különösen a supra-avalvularis (gyöki) szakaszon 3,5 cm-ig normálisnak tekinthető.

Epidemiológia: Post mortem és képalkotó vizsgálatok alapján átlagos prevalenciája kb. 2%, 65 év felett ez 4–9%-ra nő. A hasi szakaszon 3–7-szer gyakrabban fordul elő, mint a mellkasban. A mellkasi aorta-aneurysmák 60%-ban a gyököt és az ascendens aortát, 40%-ban a descendens aortát, míg 10–10%-ban az ívet és a thoracoabdominalis átmenetet is (>2 szegmenset érintő aneurysmák). A hasi aneurysmák 5%-a a thoracoabdominalis szakaszon, 30%-a izoláltan az infrarenális szakaszon, míg 55%-a az aortoiliacalis szakaszra terjed ki. 10%-ban érintett lehet a femoropoplitealis terület is. Kb. 25%-ban hasi és mellkasi lokalizáció együttesen fordul elő.

Kockázati tényezők: Hasi aneurysmák esetén a legfontosabb rizikótényező a dohányzás, a kor, a hypertonia, a dyslipidaemia és az atherosclerosis. Gyakoribb férfiakban (5–10-szer, bár nőkben a ruptura kockázata szignifikánsan nagyobb), kaukázusi rasszban (3,5-ször), COPD-ben (szisztémás kötőszöveti gyengeség). A cukorbetegekben gyakorisága kisebb.

Thoracalis aneurysmák esetében (cysticus media-necrosis) a kor, a hypertonia emelhető ki, fiatal korban klasszikusan kötőszöveti betegséggel (Marfan-szindróma, Ehlers–Danlos-betegség) társul.

Tünettan: A hasi aorta-aneurysmák többségükben tünetmentesek, képalkotó vizsgálat (UH, CT) véletlenül deríti fel. Enyhe, krónikus hátfájdalom ritkán jelentkezik. Ugyancsak ritkán kompressziós tüneteket okozhat (hydronephrosis, vénás kompresszió, ileus duodenalis miatt), vagy az aneurysmazsákban kialakuló trombusok embolizációja következhet be.

Súlyos szövődmény a ruptura. Ilyenkor folyamatos, súlyos hasi, mellkasi vagy háti fájdalom, vérnyomásesés, eszméletvesztés és pulzáló hasi terime figyelhető meg a vérzéses shock tünetei mellett. A klasszikus tünetegyüttes – hasi fájdalom, pulzáló terime, hypotonia – mindössze a betegek harmadában mutatható ki. Akut hasi kórképektől kell elkülöníteni. Az anterior (hasüreg felé történő) ruptura – mely az esetek 20%-ában történik – szinte mindig halálos, míg a retroperitoneum felé történő ruptura (kb. 80%) a lokális tamponád miatt túlélhető.

A mellkasi aorta-aneurysmában szenvedő betegek mintegy 50%-a tünetmentes. Tünetek az ascendenst szakasz aneurysmája esetén az aortabillentyű elégtelensége, illetve következményes szívelégtelenség miatt alakulhat ki. Gyakori komplikáció a perifériás tromboembólia (stroke, renális, mezenterialis, alsó végtagi embólia). Helyileg nyomást gyakorolhat a tracheára, bronchusokra, nyelőcsőre.

Ruptura esetében súlyos mellkasi fájdalom mellett hypotóniás shock alakulhat ki. Leggyakrabban a bal pleurális űrbe, a mediastinumba, ritkábban a nyelőcsőbe tör (aortooesophagealis fistula), és akár halálos kimenetelű haematemesist okozhat. Kísérheti aorta-disszekció.

Kórisme: A hasi aorta-disszekció aneurysmák egy része tapintható. A diagnózist a képalkotók biztosítják: hasi UH és CT/MR, transthoracalis (aortagyök), illetve transoesophagealis echokardiográfia (egész thoracalis aorta), mellkasi CT és MR.

Kezelés: A kockázati tényezők befolyásolása fontos: a dohányzástól való eltiltás, a dyslipidaemia hatékony kezelése, valamint a vérnyomáskontroll (ebben az esetben kitüntetett szerepe van a béta-adrenerg blokkoló kezelésnek). Definitív kezelést a műtét jelenthet, melynek javallatát általában az aneurysma mérete szabja meg. Tünetmentes hasi aneurysma műtete férfiak esetében csak 5,5 cm felett indokolt, nők esetében azonban a nagyobb rupturakockázat miatt 4,5–5 cm is műtéti indikációt jelenthet. Fontos szempont az aneurysma méretének progressziója is. Az elektív aneurysmaműtétek mortalitása 2–6%. Napjainkban elterjedőben van az endovaszkuláris stent-graft beültetés.

A mellkasi aneurysmák szoros kontrollt igényelnek, a konzervatív kezelés megegyezik a hasi aorta-

aneurysmával. A definitív kezelést itt is a műtét jelenti. A jelenlegi ajánlások szerint amennyiben az aszcendáló aorta átmérője 5,5 cm-t, a deszcendáló aortáé pedig a 6,0 cm-t eléri, akkor a műtét indokolt (az indikáció felállítását befolyásolja a komorbiditás). Az elektív aszcendenst műtétek mortalitása még nagy centrumokban is eléri a 3–5%-ot.

2.2. Az aorta-disszekció

Meghatározás és patofiziológia: A klasszikus típusú disszekció során az aortafal intimáján szakadás jön létre, melynek következtében vér jut a media és az intima rétegei közé. Képzelt vizsgálatokkal kimutatható az ún. intima flap. Másik, kevésbé gyakori mechanizmus során az aortát ellátó vasa vasorumok rupturája következtében létrejövő intramurális haematoma másodlagosan rupturál az intimán át a lumenbe. A létrehozó mechanizmustól függetlenül a disszekció következtében oldalág- és főág-okklúzió jöhet létre rendkívül változatos érrendszeri tüneteket okozva. Potenciálisan halálos kimenetelű kórkép, kezelés nélkül igen nagy korai halálozással (1%/óra). A kezelést alapvetően befolyásolja a disszekció helye. Jelenleg a korábbi De Bakey-klasszifikáció helyett a Stanford-osztályozást használják (A: az aorta ascendenst érintő, B: az aorta ascendenst nem érintő disszekció).

Epidemiológia: Az aortadisszekció incidenciája 2-3/100000 lakos/év. A disszekciók 60%-a az aszcendáló aortában, 10%-a az aortaívben, és 30%-a a deszcendáló aortán ered.

Kockázati tényezők: Predisponáló tényezők: hypertonia, kongenitális (coarctatio aortae, bicuspidalis aortabillentyű), valamint szerzett (ballonpumpa-kezelés) aortabetegségek, a kötőszövet veleszületett zavara (Marfan, Ehler–Danlos), vasculitisek (óriássejtes és SLE-asszociált aortitis), policisztás vese. A 40 év alatti nőkben megfigyelt disszekciók 50%-a 3. trimeszterben lévő terhésekben jelentkezik.

Tünettan: A dissectiót akut (a tünetek kevesebb mint 2 hete állnak fent) és krónikus (több mint 2 hetes tünetek) csoportra osztjuk. Legjellemzőbb tünete a hirtelen kialakuló, igen intenzív interszkapuláris fájdalom, mely gyakran migrál az alsóbb háti szakaszokra, illetve a hasba. Jellemző lehet a hirtelen kialakuló különbség a két kar vérnyomása között, vagy a hirtelen eltűnő perifériás pulzus. Az akut dissectiók rupturaveszélye jóval nagyobb, ez a leggyakoribb halálos szövődmény. A ruptura helye leggyakrabban a pericardium és a bal mellkasfél. A másik legjelentősebb, potenciálisan halálos szövődmény a disszekció okozta oldalág-okklúzió következtében létrejövő ischaemiás károsodás. Ez áll a tünetek nagy része mögött is, melyek közül gyakorisági sorrendben kiemelkedik az akut végtagischaemia (25%), az akut veseelégtelenség és akut renovaszkuláris hypertonia (5–25%), az ischaemiás stro-

ke (3–7%), a gerincvelői lézió (2–6%) és az akut viszceralis ischaemia (3–5%).

Kórisme: A diagnózist képalkotó vizsgálatok erősítik meg: transoesophagealis echokardiográfia, CT/MR vizsgálat.

Kezelés: A kezelés sürgőssége és módja attól függ, hogy az aszcendáló aorta érintett-e. Aszcendáló aorta disszekció (A típus) esetén azonnali aortaív-rekonstrukció szükséges, amennyiben műtéti ellenjavallat (definitív neurológiai eltérés, kardiogén shock, bélelhalás, 24 órán túli anuria) nem áll fenn. Szövődménymentes, deszcendáló (B típusú) disszekció esetén tradicionálisan intenzív konzervatív kezelés szükséges, melynek célja a „jól kontrollált hypotonia” elérése. Az antihipertenzív kezeléssel (iv. béta-blokkoló, vazodilatátor) igen jó 30 napos túlélést lehet biztosítani (92%). Műtéti beavatkozás csak növekvő disz-

szekció, szervischaemia (különösen viszceralis), csilapíthatatlan fájdalom esetén indokolt.

Irodalom

1. **Nemes Attila (Szerk.):** A Magyar Angiológiai és Érsebészeti Társaság Irányelvei. Angiológiai Útmutató, Medition Kiadó, Budapest, 2009.
2. **Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FGR on behalf of the TASC II Working Group:** Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *J Vasc Surg* 2007; **45**(1): S5A-S67A.
3. **Fowkes G and the Ankle Brachial Index Collaboration:** Ankle Brachial Index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality. *JAMA* 2008; **300**(2): 197-208.

TROMBOEMBÓLIÁK

Dr. Domján Gyula,^(1,3) Dr. Kicsi Dóra,⁽²⁾ Dr. Gadó Klára^(2,3)

(1) Semmelweis Egyetem Egészségtudományi Kar Népegészségtani Intézet, Budapest

(2) Szt. Rókus Kórház, Budapest

(3) Semmelweis Egyetem, I. Belgyógyászati Klinika, Budapest

A mélyvénás trombózis és a tüdőembólia előfordulása

Az esetek jelentős részében tünetmentesen alakul ki, így annak ellenére, hogy a diagnosztika is jelentős fejlődésen ment keresztül, nagyon sok esetben nem kerül idejében felismerésre, gyakorisága valószínűleg jóval meghaladja a diagnosztizált esetek számát.

A mélyvénás trombózis gyakorisága – a fejlett világban – nő. Incidenciája az életkor előrehaladtával jelentős mértékben nő (15 éves kor alatt 5/100000, 80 éves kor felett 450–600/100000).

Leggyakrabban (90%) az alsó végtag ereiben alakul ki. A proximális vénák trombózisának a pulmonális embólia kialakulása szempontjából van nagy jelentősége. A disztálisan létrejövő vénás trombózisok jelentőségét növeli, hogy mintegy 40%-ban poszt-trombotikus szindróma alakul ki késői szövődményként, kezeletlen esetekben mintegy 30%-ban proximálisan terjedhetnek.

A mélyvénás trombózisok 38–51%-ában fordul elő tüdőembólia. Incidenciája a populációban 50–100/100000 lakos/év. A kórházban meghaltak boncolásánál 12–15%-os a prevalenciája. A kezeletlen tüdőembólia 25–30%-ban fatális, a halálozási arány megfelelő kezeléssel 2–8%-ra csökkenthető. A diagnosztika sokat fejlődött. A pozitív tüdőszcintigráfias (inhalációs és perfúziós) eredmény elsősorban negatív mellkasröntgen esetén támaszthatja alá tüdőembólia jelenlétét, kis, közepes, nagy valószínűséggel. Ma a spirál-CT az első választandó képalkotó módszer. Az echokardiográfia értékes közvetett jelekkel segítheti a diagnózist. A D-dimer ugyan nem elég specifikus, negativitása azonban az embólia ellen szól. Mindezen diagnosztikus lehetőségek ellenére, a tüdőembólia még ma is aluldiagnosztizált, és a kórházi betegek halálozásában jelentős tényező.

A 40 év feletti korosztály 2%-ának van lábszárfekélye, csaknem 10%-a súlyos krónikus vénás elégtelenségben szenved.

A tromboembóliás betegségek népegészségügyi jelentősége

Ezek az adatok is alátámasztják, hogy a tromboembóliás megbetegedések, és ezek korai, valamint késői szövődményei élenjáró helyet foglalnak el a morbi-

ditási és mortalitási statisztikákban. A pulmonális embólia és a krónikus vénás elégtelenség az életminőséget is jelentősen befolyásoló, élethosszig tartó betegségek kialakulásához vezetnek.

Hasonlóan nagy népegészségügyi jelentőségűek az artériákban kialakuló tromboembóliás megbetegedések, így elsősorban a szív, az agy, a végtagok artériáinak elzáródása, ami szintén sokszor fatális kimenetelű, és a későbbiekben jelentősen meghatározza a betegségben szenvedők sorsát. Ennek a gazdasági vetülete igen jelentős, hisz a munkaképességet alapvetően befolyásolják.

Mindezek okán a tromboembóliás megbetegedések megelőzése, gyógykezelése, a fokozott trombózis-kockázattal járó állapotok, betegségek ismerete, időben történő felismerése rendkívül fontos. Az alábbiakban a vénás tromboembóliákat tárgyaljuk.

A vérrögképződés tényezői

Az érpályán belüli alvadékképződés mechanizmusa összetett, keletkezésére Virchow másfél évszázada hívta fel a figyelmet. Az érfal, a sejtés elemek, az alvadási rendszer és a keringés változásaira vezethetők vissza a vérrögképződés okai. A vénás és az artériás trombózisok kialakulásában eltérő szerepet játszanak a fent felsorolt okok. A vénás oldalon az alvadási rendszer fokozott aktivációja, a trombingeneráció, az aktivátor és inhibitor faktorok egyensúlyi helyzete, az artériás oldalon a vérlemezkék adhéziós és aggregációs készsége határozza meg elsősorban a vérrögképződés folyamatát. Az eltérő hangsúlyok nem jelentenek kizárólagosságot. Nem elhanyagolható egyik esetben sem a fibrinolitikus rendszer működése. Ma egyre nagyobb hangsúly helyeződik az endothel mikrosérüléseire, a gyulladás és az alvadási rendszer kapcsolatára.

Fokozott trombózishajlammal járó állapotok

Szerzett tényezők: Bizonyos körülmények között lényegesen megnő a trombózis kialakulásának esélye. Műtétet követően (különösen nagy hasi műtétek, ortopédiai beavatkozások), hosszan tartó fekvés, tartós ülés, begipszelt végtagok, elhízás esetén, terhességben, a szülés körüli időszakban, valamint a gyermekágyi periódusban fokozódik a trombózishaj-

lam. Egyes betegségek, pl. cukorbetegség, szívelégtelenség, gyulladásoz betegségek, nephrosis-szindróma, polyglobuliával, hiperviszkozitással járó kórképek szintén idesorolhatók.

Malignus daganatok esetén gyakrabban (6–30%) alakul ki trombózis. Leggyakrabban tüdő-, pancreas- és agytumor esetén fordul elő. Ez nem elsősorban a tumor által okozott vénás kompresszió következménye, háttérben összetett mechanizmus áll. A tumorsejtek olyan anyagokat termelnek, melyek prokoaguláns hatással rendelkeznek (tissue factor, cancer procoagulant). A trombózis kialakulása sokszor jóval megelőzi a tumor által okozott tünetek megjelenését. Mélyvénás trombózis kialakulását követő fél-egy éven belül 4–7-szer gyakrabban alakul ki malignus daganat. A 60 év feletti életkorban észlelt mélyvénás trombózis esetén mindenképpen kell daganatos betegségekre gondolni.

A centrális vénás kanülök egyre gyakoribb használata, valamint bizonyos gyógyszerek (daganatellenes szerek, pl. thalidomid, fogamzásgátlók, ösztrogéntartalmú gyógyszerek) szintén növelik a trombózis kialakulásának kockázatát.

Belgyógyászati osztályok fekvőbetegeinél, illetve a perioperatív tromboprofilaxis ma már a rutinszerűen alkalmazott kezelés részévé vált.

Antifoszfolipid szindróma (APS)

A klinikai tünetek sokrétűek: vénás és artériás trombózis kialakulása, terhességi komplikációk (habituális vetélés, koraszülés), neurológiai, szemészeti tünetek, szívbillentyű-betegség jellemezhetik és több antifoszfolipid antitest (lupus antikoaguláns, kardiolipin-ellenes antitest) jelenléte igazolható. Gyakori tünet lehet a livedo reticularis. Hemolízis és thrombocytopenia is előfordul. Fiatal betegen TIA vagy stroke esetén gondolnunk kell APS-re. A diagnózis feltétele az antifoszfolipid antitestek kimutathatósága (legalább egy), valamint legalább egy klinikai tünet. Ma már inkább történeti jelentőségű a betegségekre gyakran jellemző pozitív szifiliszeszt, infekció nélkül. A trombóziskockázat növekedése APS esetén 5–10-szeres.

A betegségnek két formája ismeretes, elsődleges és másodlagos forma különböztethető meg. Elsődleges APS-ben nem mutatható ki más betegség, míg a másodlagos APS-ben számos betegség, pl. autoimmun betegségek, leggyakrabban SLE, vírus- és bakteriális fertőzések, gyógyszerhatások igazolhatók.

Veleszületett thrombophiliák

Elsősorban fiatal betegeken kialakuló tromboembólia esetén kell veleszületett eltérésre gondolni. Gyakran szokatlan helyen (felső végtagi MVT, Budd–Chiari-szindróma), vagy enyhe provokáló tényező hatására alakul ki, jellemző lehet a pozitív családi kórelőzmény és a recidiváló MVT is.

Gyakoribb eltérések: V. faktor heterozigóta Leiden-mutációja, aktivált protein-C-rezisztencia, protrombin gén G20210A heterozigóta mutációja, hyperhomocysteinaemia, emelkedett VIII. faktor szint. Ritkább az antitrombin-III-defektus, a protein-C- és protein-S-defektus, az V. faktor homozigóta Leiden-mutációja és a homozigóta protrombin gén G20210A mutáció. A ritkább elváltozások a kockázat nagyobb, míg a gyakoribb eltérések kisebb növekedést okoznak.

Az első familiáris thrombophiliát, az antitrombin-III-defektust *Egeberg* írta le 1965-ben. Mutációk heterogén csoportja okozza, autoszomális domináns öröklésmentet mutat. A kódoló gén az 1. kromoszómán van. Általában nem teljes hiányról, csak kb. 50%-os mennyiségcsökkenésről van szó. Normális ATIII-mennyiség mellett funkcionális zavar is előfordulhat, vagy a heparinkötő receptor működése, vagy a trombinközömbösítés nem megfelelő ezekben az esetekben. Az első minőségi ATIII-defektus felismerése Magyarországon történt. Előfordulhat szerzett eltérésként is, pl. májbetegségekben. A homozigóta mutáció intrauterin elhaláshoz vezet. Heterozigóta formában kb. 20%-os a trombózis kockázata.

A leggyakoribb kongenitális thrombophilia a *Dahlback* által 1993-ban leírt aktivált protein-C (APC) rezisztencia. (Szerzett formája pl. antifoszfolipid antitestek jelenléte esetén fordulhat elő). Háttérben legtöbbször az V. faktor Leiden-mutációja áll (a kóros, mutáns V. faktorhoz nem tud hozzákapcsolódni az aktivált protein-C, „rezisztens” vele szemben). Az V. faktor pontmutációját a leideni egyetemen 1994-ben *Bertina* írta le. A homozigóta forma 80-szoros, míg a heterozigóta 7-szeres kockázattal jár.

A protein-C-deficiencia két típusát különböztetjük meg. Míg az egyik esetben normális antigénszint mellett funkcionális zavar mutatkozik, a másik esetben az antigénszint is csökkent. A kódoló gén a 2. kromoszómán található, a betegség autoszomális domináns öröklődésmentet mutat. A homozigóta formát klinikailag a purpura fulminans neonatorum jellemzi. A heterozigótáknál a trombózis kockázat 8–10-szeres, általában egyéb tényező (terhesség, fogamzásgátló szedése) is hozzájárul a trombózis kialakulásához. A kumarinkezelés kezdetén kialakuló bőrcnecrosis háttérben is csökkent protein-C-szint áll (a kezelés megkezdésekor a protein-C-szint csökkenése megelőzi az alvadási faktorok keletkezésének csökkenését, és a bőr kisereiben trombózisok alakulnak ki). A jelenség megelőzhető kis kumarin kezdőadag és heparinnal történő átfedés alkalmazásával.

A protein-S szerepe a protein-C aktiválása. A különböző pontmutációk szintén mennyiségi és funkcionális defektushoz vezetnek. Az eltérés gyakorisága, az általa okozott trombóziskockázat a protein-C-deficienciáéval megegyező.

A második leggyakoribb ismert thrombophiliát okozó tényező a protrombin gén missense mutáció-

ja. Egy guanin-adenin csere (FII G20210A) következtében, ismeretlen mechanizmus révén a plazma protrombinszintje nő (>115%).

A hyperhomocysteinaemia háttérében cistation-szintetáz hiány, vagy a metilén-tetrahidrofolát-reduktáz hiánya áll. A homozigóta állapot a trombózhajlam súlyos fokozódását okozza, ritkán fordul elő. Mind az artériás, mind a vénás trombózis kialakulása gyakoribb. Fiatalokon is súlyos atherosclerosis alakulhat ki. A szerzett forma B₆-, B₁₂-, folsavhiány, gyógyszeres kezeléssel (pl. metothrexat) függhet össze. Számos olyan betegséget ismerünk, ahol a homociszteinszint megemelkedik.

Az egészséges népesség 10%-ában figyelhető meg emelkedett VIII. faktor szint (>150%) ötszörös trombózkockázatot eredményez. A gyulladásos folyamatok is jelentősen emelhetik a VIII. faktor szintjét.

Egyéb genetikus rizikófaktorok: FXII-hiány, plazminogénhiány, FXIII α-lánc génjének polimorfizmusa, dysfibrinogenaemia, heparin kofaktor II-hiány, kongenitális TTP (ADAMTS13 gén mutáció). A „sticky platelet” szindróma is fokozza a trombózkésztséget.

A különböző veleszületett és szerzett kockázati tényezők együttes előfordulása szinergista módon fokozza egymás hatását, az egyes tényezők által okozott rizikóértékek összeszoródnak. Például, a heterozigóta Leiden-mutáció, antifoszfolipid antitestek jelenléte esetén terhességben olyan nagy az esélye a trombózis kialakulásának, hogy profilaktikus antikoaguláns kezelés alkalmazása javasolható.

Szűrővizsgálatok jelentősége

A gondos anamnéziszfelvétel segíthet a fokozott trombózkockázatot jelentő betegségek felderítésében, észlelhetjük varicositas jelenlétét, a beteg által szedett gyógyszerekre rákérdezhetünk. Megtudhatjuk, hogy volt-e a betegnek már korábban tromboembóliás megbetegedése, illetve fordult-e elő ilyen a családban. Sokszor ezen ismeretek elegendők a kezelés megválasztásához. Bizonyos esetekben szükséges azokat a laboratóriumi vizsgálatokat elvégezni, melyek segítségével a fentebb felsorolt örökletes thrombophilákat, illetve az antifoszfolipid szindrómát igazolni lehet (1. táblázat). Bizonyos esetekben indokolt a rendelkezésre álló teljes laboratóriumi paletta igénybevétele, mivel sokszor nemcsak a trombózkockázat fennállását, hanem annak mértékét is fontos meghatározni. Természetesen azt, hogy kiket szűrjünk és mely vizsgálatokat végezzük el, a gazdasági lehetőségek is nagymértékben befolyásolják.

A tromboembóliás megbetegedések kezelése

A szájon át szedhető acenokumarol és warfarin, valamint a szubkután öninjekciózás formájában alkalmazható kis molekulásúlyú heparin (LMWH) egyaránt

alkalmas alvadásgátló kezelésre. A thrombocytáaggregációt gátló kezelést elsősorban az artériákat érintő betegségekben alkalmazzuk.

A kumarinszármazékok hatékony dózist jelentősen befolyásolja a diéta, a szedett gyógyszerek. Nagy az individuális különbség a hatékony dózis tekintetében. A megfelelő alvadásgátló hatást rendszeresen laboratóriumi vizsgálattal (INR) kell ellenőrizni. Amennyiben dózismódosításra kerül sor, gyakrabban, de legalább 4–6 hetente szükség van kontrollra.

Az LMWH-t testsúlyhoz illesztett dózissal alkalmazzuk, hatékonyságának laboratóriumi ellenőrzése általában nem szükséges, mégis, pl. terhesség, obesitas esetén indokolt lehet. Az LMWH alvadásgátló hatása az anti-Xa aktivitás meghatározásával történik. Emlékeztetünk az LMWH thrombocytopeniát okozó mellékhatására, ezért a vérkép rendszeres ellenőrzése fontos. Hosszú távú kezelés során osteoporosis-profilaxis is javasolható.

A kumarin terápiát kis kezdő dózissal, LMWH-val történő átfedéssel indítjuk. Addig szükséges az együttes alkalmazás, amíg az INR terápiás tartományba nem kerül.

Fontos kérdés, hogy meddig alkalmazzuk az alvadásgátló kezelést. Ez nagymértékben függ a trombózis kiváltásában szerepet játszó tényezőktől. Ismert, átmenetileg fennálló szerzett, vagy kis kockázattal járó örökletes tényező esetén 3–6 hónapig javasolt MVT, 6–12 hónapig tüdőembólia esetén. Amennyiben recidív tromboembóliával állunk szemben, vagy

1. táblázat. Thrombophilia szűrővizsgálat javallatai

Thrombophiliaszűrés ajánlott:

- Recidív VTE,
- 1. VTE <50 év
- 1. VTE, kiváltó ok nélkül, bármely életkorban
- 1. VTE, szokatlan helyen (felkar, agy, mesenterium, portális, máj)
- 1. VTE terhesség, gyermekágy, orális antikoncepció alatt
- Két vagy több váratlan magzatvesztés

Thrombophiliaszűrés ellenmondásos:

- Fiatal (<50 év), dohányzó nő AMI-ban,
- 1. provokált VTE >50 év (tumor és intravaszkuláris eszköz hiányában)
- 1. VTE és SERM (szelektív ösztrogénreceptor modulátor) vagy tamoxifen
- Váratlan súlyos preeclampsia, placenta abruptio, intrauterin sorvadás

Thrombophilia vizsgálható:

- Ismert thrombophilias tünetmentes családtagja (halmazott és fiatalkori trombózisok)
- Ismert thrombophilias tünetmentes női családtagja, terhesség vagy orális antikoncepció szedése

Thrombophiliaszűrés nem ajánlott:

- Általános népességszűrés
- Orális antikoncepció kezelés indítása előtt, vagy alatta
- Prenatális, újszülött vagy aszimptomás prepubertás rutin teszt
- Arteriális trombózis rutin kezdő vizsgálataként, kivéve váratlan, atherosclerosis nélkül, vagy fiatalkor

nagy kockázattal járó genetikai tényező, antifoszfolipid szindróma, valamint kombinált eltérések állnak a háttérben, hosszantartó antikoaguláció alkalmazása indokolt.

Tromboprofilaxis

Átmeneti, fokozott trombóliskockázattal járó állapotokban (immobilitás, begipszelt végtag, perioperatív időszak) LMWH profilaktikus dózist alkalmazunk.

Az enyhe rizikóemelkedést okozó örökletes eltérések esetén profilaxist nem alkalmazunk. Szükséges lehet megelőző kezelés azonban azokban az esetekben, amikor trombólis ugyan még nem alakult ki, de ennek túlságosan nagy a kockázata: nagy kockázattal járó örökletes tényezők, kombinált eltérések.

Tromboprofilaxis terhességben

A kumarinszármazékok teratogén vegyületek, ezért terhesség első trimeszterében adásuk ellenjavallt. Az utolsó trimeszterben azért nem javasolt, mert hatásuk nehezebben függeszthető fel. Saját gyakorlatunkban a terhesség teljes időszaka alatt LMWH adását javasoljuk. Mivel a kumarin nem választódik ki az anyatejbe, szoptatás alatt adható.

Testsúlyhoz illesztett LMWH adása javasolt nagy kockázat (ATIII-defektus, antifoszfolipid szindróma) esetén. Mérsékelt kockázat (korábbi mélyvénás trombólis, heterozigóta protein C-, protein S-defektus, homozigóta V. faktor Leiden-mutáció és FII

G20210A) esetén fix dózissal LMWH ajánlott. Enyhe kockázat (tünetmentes családtag, heterozigóta V. faktor Leiden-mutáció és FII G20210A) esetén profilaktikus LMWH adása elegendő.

Újabb terápiás lehetőségek

A direkt trombininhibitorok, mint a hirudin (Ref-ludan, Lepirudin), a bivalirudin (Angiomax, Angiox-Európa), az argatroban nem kötődnek plazmafehérjékhez, kiszámíthatóbb a hatásuk, rövid a felezési idejük. Hátrányt jelent, hogy a rossz bélrendszeri felszívódás miatt iv. kell alkalmazni. Indikációjuk: HIT. A dabigatran (Pradaxa) per os is hatékony, Magyarországon csípő- és térdprotézis beültetést követő tromboprofilaxisra van törzskönyveze.

A szelektív FXa gátló fondaparinux (pentaszacharid) Artixtra subkután injekció formájában alkalmazható, felezési ideje a napi egyszeri adagolást is lehetővé teszi, alkalmazása laboratóriumi ellenőrzést nem igényel. Remélhetőleg a jövőben biztonságosabb és jobb életminőséget eredményező alvadásgátló terápiát tesz majd lehetővé.

Irodalom

1. Sas: Haemostaseologia (gyakorló orvosoknak). Melania, 2001
2. Boda Z (szerk.): Thrombosis és vérzékenység. Medicina, 2006.
3. Domján Gy, Gadó K: Alvadásgátló kezelés a szülészeti gyakorlatban LAM 2006; 16(5): 419-426.

AZ ESSZENCIÁLIS HYPERTONIA KORSZERŰ MEGKÖZELÍTÉSE

Dr. Jánoskúti Livia

Semmelweis Egyetem, III. Belgyógyászati Klinika, Budapest

A magasvérnyomás-betegség fogalma a 20. században keletkezett, amikor széleskörű vizsgálatokkal megállapították, hogy a vérnyomásértékek és a kardiovaszkuláris megbetegedés között egyenes arányosság van. A népesség vérnyomás-eloszlási görbéje harang alakú, a kardiovaszkuláris szövődeményeket tekintve pedig nincs olyan érték, amely alatt a kockázat megszűnne. A hypertonia definíciója ezért önkényes. Azt a vérnyomásértéket jelenti, mely felett a kezelés inkább hasznos, mint ártalmas.

A normális vérnyomás meghatározása

A vérnyomásértékek jelentős spontán ingadozása miatt különböző időpontokban mért mérések alapján lehet a diagnózist felállítani. Hypertoniabetegségről beszélünk akkor, ha a vérnyomás nyugalomban, három különböző (legalább egy hetes) időpontban mért értékének átlaga nagyobb, mint 139/89 Hgmm.

Az eseti vérnyomásmérés akkor megfelelő, ha méréskor az alábbi feltételek teljesülnek:

1. A mérés előtt a beteg nyugodt körülmények között ül. Fájdalom, telt hólyag, nem régi étkezés, aktív beszélgetés mérés közben emeli a vérnyomást.
2. Legalább két mérés történik 2-3 perc különbséggel. További ismétlés szükséges, ha a két mérés között több mint 5 Hgmm különbség van.
3. A mandzsetta szélessége megfelelő legyen, a túl keskeny téves mérési eredményt okoz.
4. A mérés során az első hang megjelenése a szisztolés értéket jelzi (Korotkov I. fázis), a teljes eltűnés (Korotkov V.) a diasztolés értéknek felel meg.
5. A mandzsetta elfogadott leengedési sebessége 2 Hgmm/sec, gyorsabb esetben az I. hangot hamarosan alacsonyabb értéknél észleljük.
6. Tapintsuk meg a pulzust, bradycardia, tachycardia, arrhythmia észlelése céljából, mely ismételt mérést igényelhet.
7. Az első alkalommal mindkét karon mérjük a vérnyomást és a nagyobb értéket tekintjük referenciának, mérjük meg az alsó végtagon is a vérnyomást coarctatio aortae felismerésére, valamint mérjük fekvő, ülve és 1 illetve 5 perc állás után is vérnyomást ortosztatikus hypotoniára hajlamos betegben (idős, Parkinson-kór, diabetes mellitus).

Az ambuláns vérnyomás-monitorozás (ABPM) is mindennapos klinikai módszerként javasolható a magasvérnyomás-betegség diagnosztikájában és kezelésében.

Erre akkor van leginkább szükség, amikor nincs párhuzamosság az orvosi rendelőben mért és az otthon mért értékek között, úgy mint a „fehérvérnyomás-hypertonia”, illetve „leplezett hypertonia” eseteinél.

„Fehérvérnyomás-hypertonia” esetében a rendelőben kóros, otthon pedig normális értékeket mérnek. Bár ezen betegek 30–70%-a később ténylegesen hypertóniás lesz, a prognózisuk jó, inkább a túlkezelés veszélyezteti őket.

A „leplezett hypertonia” a kezelt hypertóniásoknál fordul elő, akik a rendelőben éppen a gyógyszer beszedése után jelentkeznek, amikor vérnyomásuk normális, de később a gyógyszerhatás lecsengése után (pl. a kora reggeli órákban) vérnyomásuk magas. Egyes tanulmányok szerint ez a kezelt hypertóniások egyharmadát érinti. Gyakoribb náluk a balkamra-hypertonia előfordulása, és a prognózisuk is rosszabb, mivel alulkezelés veszélyezteti őket.

Az ABPM hasznos a fentiekén kívül az autonóm diszfunkció kimutatására (diurnális ritmus megítélésére), nokturnális hypertonia gyanújánál (rizikóbecslés, diabetes, időskori, bizonyos másodlagos hypertóniák esetén), epizodikus hypertonia kimutatására (pheochromocytoma, pszichés tenzióemelkedés, egyedi vérnyomásprofil meghatározása), kezelés során a hipotenzív esemény felfedezésére, illetve a gyógyszerhatás értékelésére.

Az ABPM során a normális 24 órás átlagérték <125/80 Hgmm (nappali átlag <130/85, éjszakai <120/75 Hgmm). A napszaki vérnyomás-ingadozást jelző diurnális index 10–20% között, a hypertóniás időindex 15% alatt tekinthető normálisnak.

A centrális (aorta) és brachiális vérnyomás kérdése

A pulzushullám a szívtől az artéria brachiálisig eljutva növekszik, ezért a centrális szisztolés vérnyomás általában alacsonyabb, mint a brachiális. Az aorta szisztolés nyomásnak két meghatározója van:

1. a kimenő pulzushullám, melyet a kamrakontrakció generál,
2. a hullámreflexió, amely a perifériáról verődik vissza a diasztolés alatt, a diasztolés telődést segíti. Ha az elasztikus típusú nagyerek merevebbé válnak, a nyomáshullám terjedési sebessége nő,

és a visszavert hullám korábban, még a szisztole alatt interferál az előrehaladó hullámmal és így növeli a centrális nyomást. Ez a szív terhelését, oxigénigényét növeli, a koronáriaperfúziót csökkenti. Normális brachiális vérnyomásérték-nél lehet a centrális nyomás magas.

Az antihypertenzív gyógyszerek azonos brachiális vérnyomáscsökkenés mellett különböző mértékben befolyásolják a centrális vérnyomást, amely a betegség szövődésére, kimenetelésre hathat.

A hypertonia felosztása

1. Elsődleges-esszenciális
2. Másodlagos (ismert kórfolyamat vezet hypertoniához)

Elsődleges, esszenciális hypertoniáról beszélünk akkor, ha nem tudjuk milyen kórfolyamat vagy betegség okozza a magas vérnyomást. Ez a leggyakoribb forma, a hypertoniás betegek 90–95%-ában fordul elő.

Az esszenciális hypertonia pontos okát nem tudjuk. Az öröklődésnek biztosan van szerepe a kialakulásában, de ún. hypertonia-gént még nem mutattak ki. A vérnyomásra befolyással van számos a szervezetben működő feedback rendszer. Ilyenek többek között a baroreceptor, a renin-angiotenzin-aldoszteron, a kemoreceptor-rendszer, a centrális szimpatikus rendszer, ilyenek a vaszkuláris stressz relaxációs mechanizmusok, melyek külön-külön és egymással kölcsönhatásba lépve befolyásolják a vérnyomást. A környezeti tényezőknek is meghatározó jelentősége van a hypertonia kialakulásában. Egyes kutatóknak az a meggyőződése, hogy a környezeti stressz (pszichés, sóterhelés, obesitas-hyperinsulinaemia-folyadékretenció) a hypertonia beindítója azzal, hogy az ősi hypothalamicus védekezőterületen keresztül serkenti a dopaminerg neuronok aktivitását és a szinaptikus transzmissziót. Ez a neurogén vazokonstriktio idézi elő a funkcionális és strukturális érkárosodásokat, melyek elkerülhetetlenül vezetnek később a célszervek funkcióromlásához.

Hypertoniabetegség és kardiovaszkuláris kockázatfelmérés

A hypertoniabetegség veszélyét a kardiovaszkuláris szövődmények jelentik.

Két ismert rizikóbecslési módszer van, az egyik az amerikai Framingham becslés, illetve ennek algoritmusából szerkesztett pontrendszer, mely a Framingham vizsgálat 35–40 éves adatbázisán alapul, és a 10 éves kardiovaszkuláris esemény bekövetkezés kockázatát állapítja meg. A másik az európai SCORE tanulmány, mely a hagyományos rizikófaktorokat vizsgálta 12 európai országban és 10 éves végzetes kardiovaszkuláris eseményre vonatkozó kockázatbecslést nyújtott.

A kockázatbecslés az ismert kardiovaszkuláris rizikófaktorok alapján történik: a beteg vérnyomása, kora (férfi 55 év, nőknél 65 év felett), koleszterinszintje (összkoleszterin >6,5 mmol/l, LDL >4 mmol/l, HDL férfi <1 mmol/l, nő <1,2 mmol/l), a dohányzás, korai kardiovaszkuláris esemény előfordulása a családban (férfiaknál 55 év, nőknél 65 év alatt), abdominális elhízás (derékméret férfiaknál 94, nőknél 80 cm felett). A biomarkerek (CRP, lipoprotein/a, homocisztein) mérése nem befolyásolta jelentősen a kockázatbecslést.

A beavatkozást igénylő kardiovaszkuláris kockázat küszöbértéke a Framingham módszer rizikóbecslése alapján 15–20%, a SCORE esetében 3–4%. Ha azonban már célszervkárosodás vagy társbetegség van (diabetes mellitus, metabolikus szindróma, perifériás érbetegség, vesebetegség, ischaemiás szívbetegség vagy szívelégtelenség, agyi vaszkuláris esemény), akkor nincs szükség kockázatbecslésre, mert ezek jelenléte már önmagában a nagy kockázatú egyének közé sorolja a beteget.

A hypertonia szövődésményei

A magas vérnyomás közvetlenül, mechanikai hatásként károsítja az érrendszert és a szívet, illetve következményesen a szervek (vese, agy) vérátáramlásának csökkenésével fejti ki károsító hatását.

A célszervkárosodás felmérésére számos vizsgálat alkalmas és szükséges.

A hypertoniás érelváltozásokat a szemfenék vizsgálatával követhetjük nyomon (vazokonstriktio, szklerotikus, exudatív fázis, papilloedema). Az enyhébb elváltozások 50 év felett hypertonia nélkül is előfordulhatnak.

A carotis-Doppler az arteriosclerotikus plakkot, illetve az intima-média vastagság kóros arányát (>0,9) mutatja.

A boka-kar index (<0,9) a perifériás érbetegség jelzője.

A balkamra-hypertrophia EKG (Rv 5 vagy 6+ Sv1 >38 mm, vagy RaVL >13mm) és echovizsgálattal (balkamra-tömegindex nagyobb férfi >125 gm², nő >110 gm² vagy a septum, illetve a hátsó fal diasztolés vastagsága >11 mm) állapítható meg.

A vese érintettségét a kreatinin enyhe emelkedése (férfi 115–133, nő 107–124 μmol/l), a számított GFR csökkenése (<60 ml/perc/1,73 m²), a microalbuminuria 30–300 mg/24 h) mutatja.

A kezeletlen hypertonia tünetei, lefolyása

1. Tünetmentes fázis: A hypertoniát csendes gylkosnak nevezik, mert általában nincs tünete. A tünetmentes csoportban van a szűrővizsgálatnak nagy jelentősége, mert az emelkedett normális vérnyomású (130–139/85–89) és a már magas vérnyomás-betegségben szenvedőt felismeri, és

a kezelés megkezdésével a célszervkárosodást megelőzheti.

2. Oligoszimptomatikus fázis: Egy-egy szerv korai érintettségét jelzik a tünetek (vese – proteinuria, nephrosclerosis, szív – balkamra-hypertrophia, agy – retinopathia, Binswanger-léziók).
3. Poliszimptomatikus fázis: A kifejezett szervkárosodás sokféle tünetet okoz (vese – polyuria, nycturia, oedema, szív – angina [koszorúérbetegség], fulladás [szisztolés, diasztolés diszfunkció], pitvarfibrilláció, kamrai arrythmiák, agy – dementia, TIA).
4. Végstádiumú szervi szövődmények, melyek halált is okozhatnak. (Vese – oligo-anuria, szív – szívizom-infarctus, szívelégtelenség, kamrafibrilláció, agy – stroke)

A protrombotikus paradoxon

Hypertonia hemodinamikai rendellenesség, amely az artériákban emelkedett pulzatis stresszt okoz. Ugyanakkor a hosszan fennálló magas vérnyomás legtöbb súlyos komplikációja (szívizom-infarctus, stroke) trombotikus patomechanizmusú.

Virchow megállapította a trombusképződés fő komponenseit:

1. érfalkárosodás,
2. hiperkoagulabilitás,
3. kóros véráramlás.

Hypertonás betegekben mindhárom feltétel kialakul. A krónikus nyomásemelkedés arterioszklerotikus érfalkárosodást okoz. A krónikus falfeszülés a vaszkuláris endothelium remodellingjéhez vezet, melynek következményeként a normálisan antikoaguláns érfelszín prokoagulánssá válik. Az endoteliális diszfunkció a vazodilatátor ágensek csökkent, a vazokonstriktorok fokozott aktivitását eredményezi.

Mindez megmagyarázza, hogyan vezet a krónikus hemodinamikai rendellenesség a trombotikus szövődményekhez.

A vérnyomáscsökkentők különbözhetnek a vérnyomás csökkentésétől függetlenül a koagulációs-fibrinolitikus egyensúly javításában, így különböző mértékben befolyásolhatják a trombotikus események előfordulását.

A hypertoniabetegség korai felismerése, típusának megállapítása, a rizikófaktorok, a célszervkárosodás, illetve a társbetegségek meghatározása teszi lehetővé a megfelelő kezelés elkezdését.

Irodalom

1. **Tulassay Zsolt** (szerk.): A belgyógyászat alapjai. Medicina Könyvkiadó, Budapest 2007; 589-595.
2. **Messerli FH, Williams B, Ritz E**: Essential hypertension. *Lancet* 2007; **370**: 591-603
3. **Phung S, Messerli FH**: Essential hypertension and its causes: neural and non-neural mechanisms by Paul Korner. Book review. *N Engl J Med* 2008; **358**: 1763-1764.



A hypertonia átfogó kezelése

TENAXUM®

rilmenidin

1 **tabletta**
naponta

A Tenaxum® a szimpatikus túlsúly csökkentésével szabályozza a vérnyomást¹

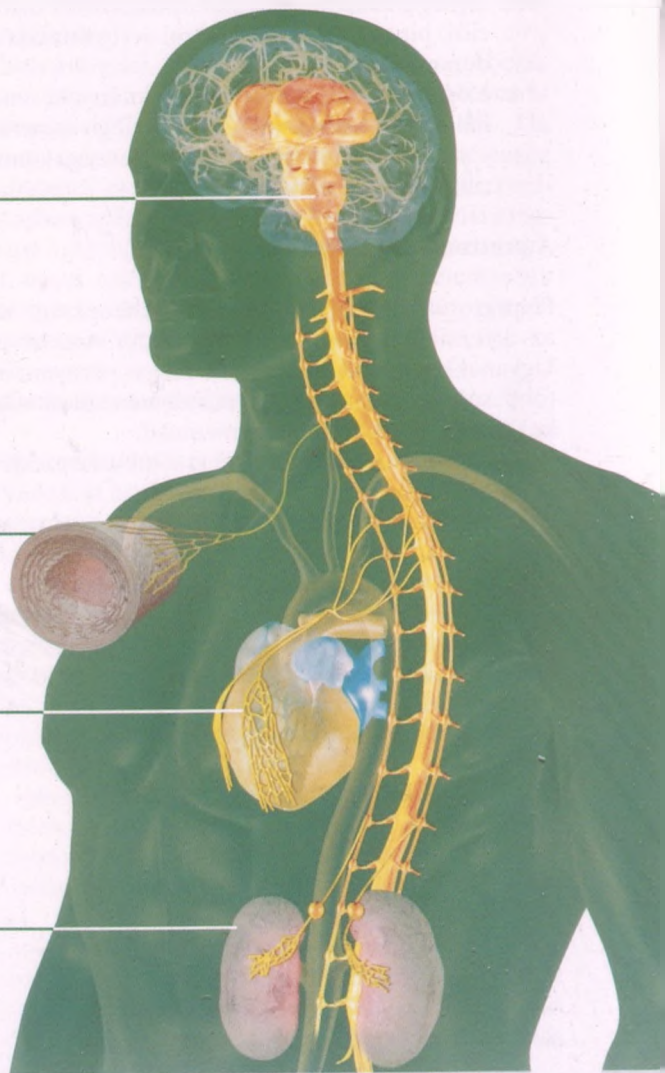
I₁ imidazolin
receptorok²

Vazodilatáció³

Szívfrekvencia
szabályozás⁴

Renin szekréció⁵ ↓

Na⁺/víz túlterhelés⁶ ↓



Rövidített alkalmazási előírás:

TENAXUM 1 mg tableta (+) 30x (V)

RILMENIDINE ATC: C02A C06 **Javallat:** Essentialis hypertonia. **Ellenjavallat:** gyógyszerérzékenység, gyermekkor, malingus arrhythmia, súlyos szívelégtelenség, depresszió. **Adagolás:** 1 napi 1 tablettával reggel étkezés előtt, sz.e. egy hónap után emelhető napi 2x1 tablettára. **Mellékhatás:** gyengeség, palpitatio, álmatlanság, álmoság, fáradékonyság, epigastriális fájdalom szájszárazság, hasmenés, bőrkütiés fordulhat elő. Hideg végtagok, orthostatikus hypotonia, szexuális zavarok, szorongás, depressio, bőrvizketés, oedema, izomgörcsök, émelygés, székrekedés. **Kölcsönhatás:** triciklikus antidepresszánsok, egyéb antihypertensív szerek, nyugtatók, altatók. Kerülendő: MAO inhibitorok. **Figyelmeztetés:** a kezelést fokozatosan egyre csökkenő dózissal alkalmazásával kell felfüggeszteni. Laktózt tart. GRAV. LACT. VESE, JÁRMŰ. Alkalmazási előírás OGYI-eng. száma: 24.098/41/2003 (2003. december 8.)

A gyógyszer rendelése előtt kérjük, hogy olvassa el a részletes alkalmazási előírást!

TENAXUM® 1mg tabl. 30x: Bruttó fogy. ár: 2524 Ft, Norm. tám.: 1388 Ft, Tér. díj: 1136 Ft Forrás: www.oep.hu
Termékeink árával kapcsolatos információkért forduljon orvoslatogató kollégáinkhoz,
illetve ezekről tájékozódhat az Országos Egészségbiztosítási Pénztár honlapján: www.oep.hu.

Referenciák: 1. Esler M et al. J Hypertens. 2004;22:1529-1534. 2. Brubon V et al. Circulation. 2002;105:1116-1121.

3. Nguyen von Cao et al. Am J Cardiol. 1988;61:720-750. 4. Luccioni R. Prasse Med. 1995;24:1857-1864.

5. Ghaemmaghami F et al. J. Cardiovasc Pharmacol. 1990;15:68-74.

6. Kline RL et al. Am J Cardiol. 1994;74:20A-24A.

MÁSODLAGOS MAGASVÉRNYOMÁS-BETEGSÉG

Dr. Kapocsi Judit

Semmelweis Egyetem, I. Belgyógyászati Klinika, Budapest

Magasvérnyomás-betegségről beszélünk, ha a vérnyomás nyugalomban, három különböző (legalább egyhetes időközszel mért) értékének átlaga 140/90 Hgmm (S/D), vagy e feletti eredményt ad.

A magasvérnyomás-betegség számos genetikai és környezeti hatás eredőjeként kialakuló komplex szabályozási zavar, amelynek következtében tartósan megemelkedik a perctérfogat és/vagy a teljes perifériás rezisztencia. A patomechanizmus minden részletében ma sem ismert (esszenciális, elsődleges hipertonia).

Másodlagos magasvérnyomás-betegségről beszélünk, ha a hipertonia háttérében jól körülírható ok, betegség igazolható (előfordulási gyakoriság 5–10%).

A diagnosztika alapvető feladata az esszenciális és a szekunder hipertonia elkülönítése.

A korai felismerésben kiemelkedő szerepet játszik a hipertóniás betegek körelőzményének alapos feltárása, a fizikális státusz gondos vizsgálata, a finom laboratóriumi eltérések keresése, értékelése, a beteg rendszeres ellenőrzése.

A másodlagos magasvérnyomás-betegség leggyakoribb formái a renális (renoparenchymás, renovaszkuláris) és az endokrin hipertóniák. Külön kiemelendő még az obstruktív alvási apnoe szindróma (OSAS), a coarctatio aortae és a gyógyszerek által okozott/provokált másodlagos hipertonia.

Renoparenchymás hipertonia

A hipertóniás betegek 2–5%-ában fordul elő. Jellemző lehet a „hirtelen” kezdet, a gyakori fejfájás, a sápadt-pigmentált bőrszín. Ebben a stádiumban már súlyos laboratóriumi eltéréseket (anaemia, hypo- vagy hyperkalemia, emelkedett szérumkreatinin, BUN, proteinuria) észlelhetünk. Ultrahangvizsgálat során a normálisnál kisebb, vagy óriási méretű (policisztás) vesét találhatunk. A háttérben tünetszegény krónikus glomerulonephritis, pyelonephritis (gyermekekben 25%-ban fordulhat elő!), hipertóniás nephrosclerosis, diabeteses nephropathia, nem kontrollált terhességi nephropathia, obstruktív uropathia, policisztás vese, vese-tbc állhat. Korai stádiumban elvégzendő szűrővizsgálatok (teljes vizelet, fehérje és alakos elemek ürítése, szérumkreatinin, BUN, GFR, szérum-Na, -K) során talált eltérések hívhatják fel a figyelmet az egyébként rossz prognózisú betegségekre. Előrehaladott vesebetegség esetén a hypertonia

általában súlyos fokú, nehezen kezelhető, döntően volumendependens. Kezelésében a fő szerep az ACE-gátlóknak, ARB-knek, tartós hatású kalciumantagonistáknak, diuretikumoknak jut. Szükség esetén a terápia kiegészítésére alfa-1-receptor-blokkoló, harmadik generációs béta-receptor-blokkoló, minoxidil adható. A nem szteroid gyulladásgátlók, káliumspóroló diuretikumok lehetőleg kerülendők.

Renovaszkuláris hipertonia

Előfordulása a hipertóniás átlagpopulációban 0,5–5%, a rezisztens hipertóniában 20%, az akcelerált hipertóniában 30%. A renovaszkuláris hipertóniára a 20 éves kor alatt, vagy ötvenéves kor felett „hirtelen” kezdődő, vagy már ismert, de „hirtelen” kezelhetlenné váló, magas diasztolés értékkel járó vérnyomás, hasi érzőrej (40%), hypokalemia, spontán vagy a szérumkreatininszint ACE-gátlóval provokált emelkedése, romló vesefunkció, indokolatlanul tűnő, visszatérő tüdőoedema, súlyos retinopathia, egyéb érterületeken észlelt, előrehaladott arteriosclerosis hívhatja fel a figyelmet. A háttérben az arteria renalis sztenózisa (>70%), következményes vérellátási zavar, hypoxia, aktiválódó renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer, szekunder hyperaldosteronismus áll. Fiatalabb betegekben az arteria renalis szűkületét leggyakrabban fibromuszkuláris dysplasia, 50 éves kor felett arteriosclerosis okozza. Renovaszkuláris hipertonia gyanúja esetén morfológiai és funkcionális vizsgálatokat végzünk a szűkület kimutatására és patofiziológiai szerepének igazolására. Már a hasi ultrahangvizsgálat kapcsán feltűnhet (egyoldali szűkület esetén) a vesék méretének jelentős különbsége. Szűrővizsgálatként az MR-angiográfiás vizsgálat használható. Bizonyító erejű az intraarteriális digitális-szubsztrakciós angiográfia. Funkcionális szűrővizsgálatként a plazma aldoszteron-renin hányadosának (ARR) meghatározása javasolt. Amennyiben az ARR (ng/dl: ng/ml/h) <10, az szekunder hyperaldosteronismus mellett szól. A renovaszkuláris hipertonia kezelése részben gyógyszeres, részben a revaszkularizációt biztosító beavatkozásból áll. A gyógyszeres kezelés során az ACE-gátlók és az ARB-k nagyon hatásosak lehetnek. Kétoldali szűkület esetén csak nagyon szoros ellenőrzés mellett alkalmazhatók, előrehaladott vesefunkcióromlás és szoliter vese esetén adásuk ellenjavallt. További lehetőség a tartós hatású kalciumantagonisták, harmadik generációs béta-re-

ceptor-blokkolók, diuretikumok, illetve szükség esetén az alfa-1-receptor-blokkolók és minoxidil adása. Csak gyógyszeres kezelés esetén a vesefunkciók szoros kontrollja szükséges.

Endokrin hipertonia

Az endokrin hipertonia esetén a magas vérnyomás hátterében valamelyik belső elválasztású mirigy megbetegedése (hyperplasia, adenoma, malignoma) igazolható, amely fokozott hormontermeléssel jár.

A hipertóniával járó endokrin betegségek egy része rátekinthető (acromegalia, hyperthyreosis, hypothyreosis, Cushing-betegség). További hipertóniával járó endokrin kórképek a Conn-szindróma, a pheochromocytoma, a hyperparathyreosis, kongenitális adrenális hyperplasia.

Mellékvese-eredetű endokrin hipertonia leggyakoribb formái: a mineralokortikoid-hypertonia (Conn-szindróma), a glukokortikoid-hypertonia (Cushing-szindróma) és a pheochromocytoma.

Mineralokortikoid-hypertonia

Előfordulás: a hipertóniás népesség 0,5–2%-a, az újabb szűrővizsgálatok (plazma aldosteron/renin aktivitás hányados – ARR) eredménye szerint 5–13% is lehet.

A mineralokortikoid-hypertonia legismertebb formája a féloldali aldosterontermelő adenoma (Conn-szindróma, 30–50%). További megjelenési változatai a kétoldali mellékvese-hiperplázia (idiopathiás hyperaldosteronismus, 50–70%), a fél- vagy kétoldali elsődleges noduláris mellékvese-hiperplázia (<5%), a dexamethazonnal szupprimálható hyperaldosteronismus (<5%) és az aldosterontermelő carcinoma (1%).

Elsődleges aldosteronismus gyanúját kell felvetnünk hipertonia, izomgyengeség, polyuria, polydipsia, intermittáló izomparézisek, fejfájás, paresztéziák, fáradékonyság együttes fennállása esetén. A gyanút erősítő laboratóriumi eltérések a manifeszt, vagy diuretikummal provokálható hypokalaemia, a metabolikus alkalózis, a csökkent glukóztolerancia és enyhe hypernatraemia. Tartós fennállás esetén kifejezett kardiális és renális célszerv-károsodások alakulnak ki. Az elvégzendő szűrővizsgálatok: szérum Na, K, bikarbonát, vérgázanalízis, cukoranyagcsere vizsgálata, vizeletvizsgálat (hypostenuria, alkaluria), vizelettel kiválasztott aldosteron sóterhelés után, plazma aldosteron-renin hányados (ARR) meghatározása.

Aldosterontermelő adenoma esetén a plazma reninaktivitása kicsi (<1 ng/ml/h), a plazma aldosteronkoncentrációja emelkedett (>15 ng/dl). Elsődleges hyperaldosteronismus valószínűsít, ha az ARR >30, (ng/dl/ng/ml/h) és a plazma-aldosteronszint abszolút értéke >15 ng/dl.

Az aldosteron- és renintermelést befolyásoló tényezők figyelembevétele szükséges. A hypokalaemia gátolhatja az aldosteronelválasztást. (Alpozitívást okozó gyógyszerek: béta-blokkolók, alfa-metildopa, clonidin, nem-szteroid gyulladásgátlók. Álnegatívást okozó gyógyszerek: ACE-gátlók, angiotenzin II receptor-blokkolók, dihidropiridin típusú kalciumcsatorna-gátlók, spironolaktonok, ösztrogének).

Szűrővizsgálat végzése indokolt: nem gyógyszeres eredetű hypokalaemia és hipertonia együttes fennállása, véletlenül felfedezett mellékvesetumor (incidentaloma), terápiarezisztens hipertonia (háromféle antihypertenzív szerrel nem kontrollálható) esetén.

A pozitív szűrővizsgálati eredmény után megerősítő (sóterhelés) és differenciáldiagnosztikai vizsgálatokat (ortosztázisvizsgálat, dexamethazon-szuppressziós teszt) intézeti körülmények között végzünk.

További feladat az adenoma lokalizációja. Nagyobb adenomák esetén már a hasi ultrahangvizsgálat eredményes lehet, alkalmazható még a mellékvesék vékonyrétegű CT- vagy MR-vizsgálata. Az adenomák lehetnek egészen kicsik, ezért az esetek több mint 50%-ában nem ábrázolhatók. Gyakran megbízhatatlan a képalkotó vizsgálat eredménye az adenoma és a hiperplázia elkülönítésében is.

Segítség lehet a jelzett koleszterinnel végzett scintigráfia dexamethason előkezelés után.

A lokalizáció pontosításában segíthet a mellékvesevéna-katéterezés (speciális központokban), a plazma aldosteron/kortizol arányának vizsgálata a két oldalon. Aldosterontermelő adenoma mellett szól, ha a hányados értéke több mint háromszorosa a vena cava inferiorból nyert mintából meghatározott hányados értékének.

Kezelés

Igazolt féloldali mellékvese-adenoma esetén laparasztopia-adrenalectomia, adenomectomia a megoldás. Kétoldali mellékvese-hyperplasia esetén: aldosteron-antagonista (spironolakton) vagy káliumpórló diuretikum (amilorid, triamteren) adása javasolt. A jövőben az eplerenon-kezelés jöhet szóba. Glukokortikoiddal szupprimálható hyperaldosteronismus esetén dexamethason, mellékvese-carcinoma esetén szteroidszintézist gátló kezelés szükséges. További antihypertenzív kezelésként szükség szerint kalciumantagonista, béta-blokkoló adása javasolt, amely kiegészíthető diuretikummal, imidazolin-1-receptor-agonistákkal, alfa-1-receptor-blokkolókkal.

Glukokortikoid-hypertonia (hypercortisolismus, Cushing-szindróma)

A hipertóniás népesség <1%-ában fordul elő. A Cushing szindróma esetén a hipertonia 75–80%-ban van jelen. Rosszul beállított hipertóniás cukorbetegség körében a hypercortisolismus 5% is lehet.

A glukokortikoid-hypertonia legismertebb formája az ACTH-termelő hypophysisadenoma bilaterális mellékvesekéreg-hiperpláziával (Cushing-kór, 70%). További megjelenései az ACTH-termelő ektópiás tumor (15%) és a mellékvesekéreg-adenoma vagy -carcinoma, unilaterális noduláris hyperplasia (15%).

A típusos klinikai kép alapján a glukokortikoid-hypertonia gyanúja rátekinéssel felvethető (törszre lokalizálódó obezitás, holdvilágarc, plethora, dorso-cervicalis és supraclavicularis zsírpárnák, ecchymosisok, proximális izomatropia, izomgyengeség, oedema, livid striák, acne, hirsutismus). A beteg társuló panaszai az amenorrhoea, impotencia, osteoporosis, neuropszichiátrai tünetek lehetnek.

A laboratóriumi eltérések közül meghatározó az emelkedett szérumkortizolszint, amihez társul az emelkedett vércukorszint, csökkent glukóztolerancia, inzulinrezisztencia, enyhe hypokalaemia. Gyanú esetén elvégzendő szűrővizsgálatok: szérum Na, K, vércukor, vércukorterhelés, 24 órás vizelet szabad kortizol ürítés (> 110 mmol/24 h, 40 mikrogramm/24 h esetén hypercortisolismus valószínű). A diagnózis pontosítására a dexamethazon-szuppressziós teszt szolgál.

Hypercortisolismus igazolása után a differenciáldiagnosztikai vizsgálatokat szakintézetben végezzük (ACTH-meghatározás, CRH-stimulációs teszt, nagy dózisz dexamethazon-szuppressziós teszt).

A tumor lokalizációját szolgáló morfológiai vizsgálatok: hypophysis-MR, mellékvese CT/MR.

Ektópiás ACTH-termelés gyanúja esetén tumor keresése: bronchoszkópia, mellkasi CT/MR, hasi CT/MR, oktreatid-szcintigráfia, PET végzendő.

Kezelés

ACTH-t termelő hypophysis-adenoma esetén a kezelés sebészi: transsphenoidalis adenomectomia.

Mellékvesetumor esetén laparaszko-pos adrenalectomia vagy adenomectomia a megoldás.

Inoperábilis tumor esetén szteroidszintézist gátló szerek (ketokonazol, metyrapon) adása, hypophysis-irradiáció jön szóba. A hypertonia gyógyszeres kezelésére spironolakton, thiazid típusú, béta-blokkoló, ACE-gátló, kalciumcsatorna-gátló adható.

Pheochromocytoma

A pheochromocytoma a szimpatikus idegrendszer kromaffin sejtjeiből keletkező, többnyire jóindulatú, katekolamin-termelő tumor.

Az összes hypertoniás beteg kevesebb mint 1%-ában fordul elő. Pheochromocytomás betegek 70%-ában van jelen a hypertonia (rohamokban jelentkező vagy stabil, 50–50%). Véletlenül felfedezett mellékvesetumor (incidentaloma) esetén a pheochromocytoma kockázata 4% körül van. A pheochromocytoma 25%-ban örökletes, a malignitás kockázata 10–15%. Társulhat IIA és IIB típusú multiplex endokrin neoplázi-

ához, von Hippel–Lindau-szindrómához, 1-es típusú neurofibromatosisoz (Reclinghausen-kór), familiáris paragangliomatosisoz.

A pheochromocytoma leggyakrabban a mellékvesevelőben alakul ki, 10–20%-ban kétoldali. Az extamedulláris előfordulás 10%-ra tehető. Fő klinikai tünetek: fejfájás, verejtékezés, elsápadás, tachycardia, vérnyomás-emelkedés rohamokban vagy tartósan, ortosztázis.

A laboratóriumi eltérések a hypercatecholaminaemia mellett a csökkent glukóztolerancia, emelkedett vércukor, esetleg hypercalcaemia.

Pheochromocytoma gyanúja esetén elvégzendő szűrővizsgálatok: a dopamin, noradrenalin, adrenalin és/vagy metabolitok (metanefrin, normetanefrin) mérése a plazmában vagy a vizeletben (metanefrin, normetanefrin, VMA). Ma frakcionált vizeletmetanefrin-mérést tartjuk a legszenzitívebb módszernek. Normális érték esetén a pheochromocytoma fennállása nem valószínű. Határértékek esetén elvégzendő megerősítő vizsgálat a regitin-teszt.

A tumor lokalizációjára szolgáló morfológiai vizsgálatok a hasi ultrahang, mellékvese CT/MR.

Ektópiás tumor kimutatására is alkalmas lehet a ¹³¹I-MIBG (metajódbenzilguanidin) scintigráfia, oktreatid-szcintigráfia, DOPA-PET.

Örökletes forma gyanúja esetén genetikai vizsgálat szükséges a beteg családjában is. Szűrővizsgálat végzése indokolt minden fiatal hypertoniás betegben pheochromocytomára utaló klinikai tünetek, súlyos vagy terápiarezisztens hypertonia, nagyfokú vérnyomás-ingadozás, ortosztatikus hypotonia, béta-blokkolóra bekövetkező paradox vérnyomás-emelkedés, ismeretlen eredetű keringés-összeomlás, incidentaloma felfedezése, invazív beavatkozás során fellépő paroxizmális hypertonia, pheochromocytomával járó örökletes betegség fennállása esetén.

Igazolt pheochromocytoma műtéti eltávolítása után rendszeres kontroll szükséges.

Kezelése sebészi, a tumor műtéti eltávolítása laparoszko-piával. Gyógyszeres terápia: preoperatív stádiumban fenoxibenzamin: napi 4 × 25–50 mg, alfa-blokkád után béta-blokkoló, adása, szükség esetén ezen szerek kiegészítése szelektív alfa-1 receptor-blokkolóval (prazosin, doxazosin, urapidil), illetve dihidropiridin típusú kalciumcsatorna-gátlóval, ACE-gátlóval.

Metasztatizáló vagy inoperábilis tumor esetén alfa-metil-tirozin (katekolaminszintézist gátló szer), terápiás dózisban ¹³¹I-MIBG adása jön szóba.

Acromegalia

A hypertoniás populáció 0,1–0,2%-ában fordul elő. A háttérben az esetek 98–99%-ában növekedési hormon termelő hypophysis-adenoma áll. A betegség gyanúja a beteg külleme alapján felvethető (a végtag, orr, nyelv megnagyobbodása). Szűrővizsgálatként a szénhidrát-anyagszere zavarának vizsgálata és a plaz-

ma IGF-1-szintjének meghatározása ajánlott. Az adenoma lokalizációja sella-MR-vizsgálattal lehetséges.

Elsődleges hyperparathyreosis

A hypertoniás populáció 0,1–0,2%-ában fordul elő, gyakran tünetmentes. A háttérben a mellékpajzsmirigyek szoliter adenómája (85%), hyperplasiája, illetve parathormont termelő carcinoma állhat. MEN szindróma részjelensége lehet. A kórképre hypertoniával társuló spontán vagy thiazid-diuretikummal provokálható hypercalcaemia, ismétlődő nephrolithiasis, cholelithiasis, fáradékonyság hívhatja fel a figyelmet. Szűrővizsgálatként a szérum-Ca-szint-, megerősítő vizsgálatként a parathormon-meghatározás ajánlott. Az adenoma lokalizációja mellékpajzsmirigy-ultrahangvizsgálattal, SPECT szcintigráfiával, CT/MR vizsgálattal lehetséges.

Coarctatio aortae

A hypertoniás populáció 0,1–1%-ában fordul elő, elsősorban gyermekkorban, fiatal felnőttkorban kell gondolni rá. A háttérben az aorta bal arteria subclavia alatti és az arteria renalisok feletti szakaszának veleszületett szűkülete áll. A kórképre alsó végtagi claudicatio, hideg láb, szupraszternálisan észlelt surranás, az interszkapuláris térben hallható szisztolés zörej, hiányzó femorális pulzus hívhatja fel a figyelmet. Jellemző, hogy a karokon mért vérnyomás értéke meghaladja az alsó végtagon, fekvő helyzetben mért értéket. A betegek egyharmadában veleszületett billentyűbetegség is előfordul (bicuspidalis aortabillentyű). Kezelés: sebészi korrekció. Műtét nélkül a halálozás 80%-os.

Obstruktív alvási apnoe szindróma (OSAS)

Az OSAS-hoz 50–90%-ban társul hypertonia. Az OSAS kezelése vérnyomás-csökkenést eredményez. A kórképre elsősorban elhízott betegekben a hypertonia, horkolás, nappali álmoság együttes előfordulása hívhatja fel a figyelmet. A diagnózis polyszomnográfia-

ás vizsgálattal állítható fel. A specifikus kezelés mellett a testsúly radikális csökkentése javasolt. Vérnyomás-csökkentőként elsősorban ACE-gátló (cilazapril) és harmadik generációs béta-blokkoló ajánlott.

Gyógyszerek által indukált hypertonia

Tartós szteroid (glukokortikoidok, anabolikus szteroidok), nem-szteroid gyulladásgátló, orális kontraceptívum, ciklosporin, tacrolimus, eritropoetin, D-vitamin (túladagolás) kezelés hypertoniát okozhat, illetve csökkentheti az alkalmazott antihipertenzív szerek hatását. Hypertonia kialakulásához vezethet a kábítószer- (kokain-, amfetamin-) és krónikus alkoholfogyasztás is. Kezelés: amennyiben lehetséges, a hipertenzinogén szer elhagyása, kerülése, alternatív terápia választása. A hypertonia kezelésére a kalciumantagonisták jönnek elsősorban szóba.

Összefoglalás

A hypertoniás beteg kivizsgálása során mindig gondoljunk a másodlagos magasvérnyomás-betegség lehetőségére. A kórelőzmény felvétele, a fizikális vizsgálat, a laboratóriumi és eszközös vizsgálatok kapcsán keressük a lehetséges jeleket, amelyek másodlagos hypertoniára utalnak. Alapos gyanú esetén irányítsuk a beteget szakintézetbe a diagnózis igazolása céljából. Az idejében diagnosztizált másodlagos hypertonia a megoldás lehetőségét kínálja, és a beteg életkilátásait alapvetően meghatározza.

Irodalom

1. A hypertoniabetegség felnőttkori és gyermekkori kezelésének szakmai és szervezeti irányelvei. A Magyar Hypertonia Társaság állásfoglalása és ajánlása (Nyolcadik kiadás, 2008. január) *Hypertonia és Nephrologia* **2008**; **12**(S2): 85-116.
2. Gláz E: A mellékvese betegségei. In: Tulassay Zs (szerk.): *A belgyógyászat alapjai*. Medicina Könyvkiadó, Budapest, 2007; 1439-1472.
3. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens* **2007**; **25**: 1105-1187.

A MAGASVÉRNYOMÁS-BETEGSÉG KEZELÉSE

Dr. Nádházi Zoltán

Semmelweis Egyetem, II. Belgyógyászati Klinika, Budapest

A különböző statisztikák egyértelműen bizonyítják a magasvérnyomás-betegség széleskörű elterjedtségét. A teljes felnőtt lakosságra vonatkoztatva a hipertonia gyakorisága Európában 35–55% közötti. Tehát minden második-harmadik felnőtt hipertóniás! Éppen ezért a magas vérnyomással kapcsolatos diagnosztikus és terápiás kérdésekkel nem csak a belgyógyász, kardiológus és háziorvos, hanem az orvostársadalom széles rétegei találkoznak. Elkerülhetetlen, hogy ne kezeljen hipertóniás beteget az altatóorvos, az intenzív osztályon dolgozó specialista, a reumatológus, a sebész stb. Többek között ezért is fontos, hogy a hipertonia etiológiájával és korszerű kezelésével kapcsolatos kérdések, ajánlások széles körben ismertek legyenek.

A hipertonia kezelésével kapcsolatban alapvetően két kérdésre kell választ adnunk.

1. Milyen mértékben, milyen célértékig szeretnénk/kell csökkenteni az emelkedett vérnyomást?
2. Milyen módszerekkel/gyógyszerekkel/terápiás eljárásokkal érhetjük ezt el?

Mindezekkel összefüggésben az elmúlt 35–40 év óriási változásokat hozott.

A hipertonia kezelésének történetéből

A XX. sz. első felében az emelkedett vérnyomás csökkentését még szükségtelennek, sőt károsnak tartották. Az 1930-as években Hay még ezt írta: „A legnagyobb veszély egy magas vérnyomású ember számára, ha ezt fölfedezik, mert bizonyosan lesz olyan őrült, aki megpróbálja azt csökkenteni.” Az 1940-es és 50-es években egyre nyilvánvalóbbá vált, hogy összefüggés van a magas vérnyomás és a szív- és érrendszeri betegségek, mindenek előtt a cerebrális „események” között. Ez a felismerés tette fontossá, terápiásan értékké az antihipertenzív gyógyszereket. Az 1970-es évek legelfogadottabb belgyógyászati tankönyvében, a Magyar I. – Petrányi Gy. szerkesztette „A belgyógyászat alapvonalai” című könyv 1974-es kiadásában még ez szerepel: „...egyelőre vitatott,

hogy mit tekintünk a normális érték felső határának, és mikor kezdjük el gyógyítani a hipertenziót.” „Ha valaki 60 évesnél idősebb, és vérnyomása a szokásos életmódja mellett a 170/90 Hgmm értéket nem haladja meg, s emellett szubjektív panaszai nincsenek, akkor az antihipertenziós kezelés általában nem szükséges” (1037. old.). A még jelenleg is praktizáló orvosok egy része megélhetette a reserpin (Rause-dyl), reserpin+hidroklorothiazid (Erpozid), a guanethidin (Sanotensin), debrisoquin (Tendor), illetve a metil-dopa (Dopegyt) indikációs körének jelentős beszűkülését. Az elmúlt 50 évben pedig megjelentek a napjainkban is használatos antihipertenzív készítmények első képviselői: 1958 – hydrochlorothiazid, 1963 – verapamil, 1964 – furosemid, 1965 – propranolol, 1975 – nifedipin, 1977 – prazosin, 1981 – captopril, 1991 – moxonidin, 1995 – losartan. Az *in vitro* és *in vivo* vizsgálatok egyértelműen bizonyították, hogy az egyes antihipertenzív szerek vérnyomáscsökkentő hatásához nem fér kétség, azonban tartós alkalmazásuk esetenként több hátránnyal, mint előnnyel jár. Ennek volt betudható, hogy az ún. rövid hatású dihidropiridin (DHP) Ca-antagonisták (pl. nifedipin) forgalmazását fel kellett függeszteni. A 2003-ban publikált (s azóta változatlan!) amerikai „Hypertonia-ajánlás”, a JNC-7 a magasvérnyomás-betegség kezelésére elsősorban a második generációs béta-blokkolókat és a „klasszikus” thiazid diuretikumokat javasolja. Ezzel szemben az elmúlt években napvilágot látott vizsgálati eredmények, analízisek alapján a jelenleg is elterjedten alkalmazott béta₁-szelektív, ún. második generációs béta-blokkolókkal mint antihipertenzív szerekkel kapcsolatban számos kérdés, sőt kétely merült fel. Ugyanakkor óriási jelentőséggel bír, s ezt az elmúlt 10–15 évben elvégzett vizsgálatok eredményei egyértelműen bizonyítják, a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer (RAAS) fokozott aktivitásának gátlására képes ACE-gátlók és ARB-k megjelenése.

Időközben az is kiderült, hogy a fiziológiást meghaladó vérnyomásértékek csökkentésének mértékét

1. táblázat. Vérnyomás-célértékek

Hypertóniás populáció (izolált szisztolés hipertonia esetén is)	<140/90 Hgmm
Hypertonia mellett kimutatható további kórállapotok (metabolikus szindróma, diabetes mellitus, coronaria-betegség, stroke utáni állapot, nephropathiák, krónikus veseelégtelenség)	<130/80 Hgmm
Diabeteses, hipertóniás nephropathia esetén, ha a proteinuria >1 g	<125/75 Hgmm

elsősorban a kimutatható rizikófaktorok, társbetegségek és szövődmények súlyossága kell hogy meghatározza. Így született meg az ún. terápiás célérték fogalma. A kórosan magas vérnyomás csökkentésének szükségessége ma már nem kérdés. A megfelelő antihipertenzív terápia ugyanis a szívelégtelenség kockázatát 45–50%-kal, az agyi „történések” bekövetkezésének valószínűségét mintegy 40%-kal, és a szívizom-infarctus gyakoriságát kb. 25%-kal csökkenti. Az eredményesség érdekében a az 1. táblázatban olvasható határértékek elérése szükséges.

A célvérnyomás-értékek eléréséhez ún. életmód-változtatást (nem gyógyszeres kezelés) javasolhatunk, illetve gyógyszeres terápiát alkalmazhatunk. (Szerencsés és ritka esetekben a magas vérnyomást fenntartó primer kórfolyamat szanálásával a hipertóniát gyógyíthatjuk.)

Életmódváltoztatás

Az életmódváltoztatás minden hypertoniás beteg számára alapvető fontosságú lenne. Az ajánlások betartásával ugyanis a vérnyomás érdemben (5–20 Hgmm) csökkenthető. Lényege az emberi szervezetet érő káros, ártalmat kiváltó, gyakran vérnyomásemelő hatások mérséklése/szanálása, illetve az élettani szervi működést elősegítő tevékenységek szorgalmazása. Ennek keretében szükséges a magas glikémiás indexű szénhidrátokban és kalóriában szegény, alacsony zsírtartalmú étrend betartása, s ezzel összefüggésben az ideális testsúly elérése/fenntartása (BMI <25 kg/m²). A betegek étrendje elsősorban zöldségeket, gyümölcsöket, teljes kiőrlésű gabonaféleségeket, zsírszegény tejtermékeket, halakat, sovány húsokat tartalmazzon. A konyhasóbevitel ne haladja meg a napi 6 g-ot. Törekedni kell a fokozott kalcium-, kálium- és magnéziumbevitelre. A napi alkoholfogyasztást meg kell szorítani (férfiak esetében <30 g, felnőtt nők esetében <20 g.). Egyértelmű az izotóniás, az aerob kapacitás 70%-át meg nem haladó, rendszeres (hetente minimum négyszer, de még jobb, ha mindennap; 30–60 perces időtartamban) fizikai aktivitás (pl. futás, úszás, kerékpározás) kedvező élettani hatása. Természetesen kerülni kell az ismert, további exogén szív-érrendszeri rizikófaktorokat (pl. dohányzás, stresszes életmód stb.)

Mindenképpen megjegyzésre méltó, hogy bár az eredményes antihipertenzív kezelés részét képező életmód-változtatás fontosságához kétség nem fér, korrekt betartásával csak a legkritikább esetekben találkozhatunk.

A hypertonia gyógyszeres kezelésének néhány alapelve

Talán a legfontosabb! Nem a hipertóniát, hanem a hypertoniás beteget kezeljük, akinek a magas vérnyomás mellett további rizikófaktorai, társbetegségei,

s esetlegesen már a hypertonia okozta szövődményei is vannak. Mindezekről függ ugyanis a terápiás célérték, a gyógyszeres kezelés megkezdésének ideje, illetve az alkalmazott antihipertenzív szerek milyensége.

Nem szabad elfelejteni, hogy a hypertonia lehet következményes is! A lehetséges elsődleges megbetegedéseket (vese, endokrin, kardiovaszkuláris stb.) ki kell zárni! A kivizsgálás keretében további rizikófaktorokat, társbetegségeket, szövődményeket kell keresni.

A vérnyomásemelő gyógyszerek (glukokortikoidok, anabolikus szteroidok, nem-szteroid gyulladásgátlók, fogamzásgátlók, ciklosporin stb.) adását, amennyiben lehetséges, fel kell függeszteni.

A gyógyszeres kezelés megkezdésekor fontos tudni, hogy egy adott antihipertenzív szer ún. standard dózisa jól reagáló betegeknél (ún. reszponderek) legfeljebb 20/10 Hgmm-es vérnyomáscsökkenést eredményez. Éppen ezért, amennyiben a beteg vérnyomása a kívánatos célértéket több, mint 20/10 Hgmm-rel haladja meg (és/vagy nagy a kardiometabolikus kockázat, esetleg már szervi szövődmények is kimutathatók) kombinált antihipertenzív kezelés indítása javasolt. Azt is érdemes tudni, hogy a hypertoniás betegpopulációban a reszponderek aránya egy adott antihipertenzív szerre vonatkoztatva kb. 40%.

Egy antihipertenzív készítmény standard dózisa duplázása további, kb. 20%-kal csökkenti a vérnyomást!

Csak olyan antihipertenzív szer javasolható, amely elnyújtott (retard) hatású. Ennek ugyanis számos előnye van. A kezelés indításakor a gyógyszer legkisebb, de már hatásos dózist szükséges adni. A terápiás választól függően a gyógyszeradag emelhető, de nem a maximális dózissal! Amennyiben a vérnyomáscsökkenés mértéke a dózisemelés után sem kielégítő, újabb antihipertenzívum beiktatása válik szükségessé. Az esetek kb. 70%-ában a monoterápia nem elegendő! Az ún. fix kombinációk több szempontból is előnyösek lehetnek.

A vérnyomáscsökkentő gyógyszerek együttadását a fentiek mellett a továbbiak is indokolják:

- Az antihipertenzív hatás felerősödik.
- Kisebb gyógyszeradagokkal és gyorsabban érhető el a célvérnyomás.
- Kevesebb mellékhatás jelentkezik.
- A kedvezőtlen gyógyszerhatások elkerülhetők.
- A kedvező hatások felerősíthetők (pl. szervprotektív, szövődmények, társbetegségek figyelembevétele).

A vérnyomást mielőbb normalizálni kell. Ez azonban számos további tényező figyelembevétele mellett történjen. Súlyos micro- és macroangiopathia fennállása esetén a túlságosan gyors vérnyomáscsökkenés (élet)veszélyes szervi perfúziós zavarokat okozhat. Gondolni kell az időskorban nem ritka ortosztatisz hipotóniára való hajlamra is!

A rendelkezésünkre álló antihipertenzív gyógyszer-családok egyes képviselőinek a kiválasztásakor rendkívül fontos annak eldöntése, hogy a magas vérnyomás mellett még milyen rizikófaktorok, társbetegségek és/vagy szövödmények mutathatók ki. Hypertonia és szívelégtelenség együttes fennállása esetén az ACE-gátló (esetleg az ARB), a béta-blokkoló és szükség esetén a diuretikum alkalmazása preferálható. Ezzel szemben egy stroke-on átesett, hypertoniás beteg esetében egy DHP típusú kalcium-antagonista adása sokkal előnyösebb lehet.

Az egy gyógyszer adásával elérhető terápiás eredményességet a vérnyomáscsökkenés mértékén kívül számos egyéb paraméterrel jellemezhetjük. Az elmúlt években a hypertonia kezelésével összefüggésben újabb, az érrendszer funkcionális és strukturális állapotával összefüggő hemodinamikai jellemzők (centrális vérnyomás, a pulzushullám terjedési sebessége, artériás stiffness) mérésének lehetősége valósult meg. Nagy valószínűséggel ezek is olyan értékek lesznek (lehetnek), amelyekből következtetni lehet a kórfolyamat előrehaladottságára, a kardiovaszkuláris státus aktuális helyzetére és a terápia eredményességére. A napjainkban is alkalmazott antihipertenzív gyógyszerek ilyen hatásaiban is jelentős különbségek fedezhetőek fel.

Egy adott beteg esetében a vérnyomáscsökkentő terápiára gyakran évekig-évtizedekig szükség van. Éppen ezért nem mellékes, hogy egy antihipertenzív szer hosszú távon milyen mellékhatásokat okoz (l. pl. a béta-blokkolók és a thiazid diuretikumok diabetest kiváltó hatását).

Néhány gondolat a gyógyszeres antihipertenzív kezeléstről

Napjainkra világossá vált, hogy a hypertonia kiváltotta kardiovaszkuláris remodeling létrehozásában a fokozott aktivitású RAAS (illetve szimpatoadrenális rendszer) meghatározó szerepet játszik. Éppen ezért nem meglepetés, hogy a RAAS gátlói (ACE-gátlók, ARB-k, antialdoszteron hatású készítmények, s újabban a direkt reningátlók) a szív- és érrendszeri megbetegedések számos formájában kiváló eredménnyel alkalmazhatók. Ezt a már befejezett számtalan tanulmány egyértelműen bizonyítja. Az ACE-gátlók – állatkísérletes és klinikai tanulmányok szerint – többek között a RAAS aktivitásának gátlása révén csökkentik a vérnyomást, szimpatolitikus aktivitással bírnak, akadályozzák a miokardiális és vaszkuláris sejtproliferációt, lassítják a balkamra-hypertrophia kialakulását, illetve a kardiovaszkuláris remodeling folyamatát, továbbá gátolják a trombocitaaggregációt és elősegítik a fibrinolízist. Alkalmazásukkor csökken a folyadék- és nátriumretenció, a káliumvesztés, s az aldoszteron hatással összefüggésben megfigyelhető intenzívebb fibroblastaktivitás. Emellett további kedvező hatásait is feltételezik (illetve részben már bizonyított-

ták): közvetlenül és közvetve egyaránt fokozzák az NO-termelést, csökkentik az intraglomeruláris nyomást, az inzulinrezisztenciát, az oxidatív stresszt stb. Az ACE-gátlók, vérnyomáscsökkentő hatásuktól független, egyéb kedvező tulajdonságai is hozzájárulnak a szívelégtelenség, a szívizom-infarctus, az obliteratív verőérbetegségek, a különböző nephropathiák stb. kezelése során megfigyelhető morbiditás- és mortalitáscsökkenéshez. Vérnyomáscsökkentéstől független protektív hatásukat bizonyítják az ún. preventív vizsgálatok. Hasonlóképpen, most már tanulmányok bizonyítják, hogy az ARB-k is eredményesen alkalmazhatók, amennyiben szívelégtelenség, szívizom-infarctus vagy stroke utáni állapot, angina pectoris, pitvarfibrillációs arrhythmia, diabeteses vagy egyéb eredetű nephropathia, metabolikus szindróma mutatható ki. Nem véletlen tehát, hogy ezek a szerek (ACE-gátlók és ARB-k) a hypertoniához társuló számos társbetegség és/vagy szövödmény fennállásakor az első helyen javasolható készítmények közé tartoznak. Ez indokolja, hogy a legtöbb, gyógyszer-tári forgalomban megtalálható, korszerű, fix antihipertenzív gyógyszer-kombináció egyik összetevője ACE-gátló vagy ARB.

Az elmúlt években a RAAS aktivitását más támadásponton csökkentő újabb készítmény, a direkt reningátló (aliskiren) is forgalomba került. Az alkalmazásuk során eddig megismert vizsgálati eredmények biztatók.

Az 1990-es évek közepén a dihidropiridin Ca-antagonistákat számos kritika érte. A később lefolytatott vizsgálatok, retrospektív elemzések azonban bebizonyították, hogy a betegek terápiás kilátásait csak az ún. rövid hatású DHP Ca-antagonisták befolyásolják kedvezőtlenül. (A szimpatikus idegrendszer aktivitását fokozó hatásuknál fogva ritmuszavarok, akut coronaria szindróma, stroke kialakulását segítik elő.) Azóta számos vizsgálat igazolta, hogy az elhúzó hatású DHP Ca-antagonisták alkalmazása a morbiditást és mortalitást csökkenti. Jól ismert, markáns vérnyomáscsökkentő hatásuk mellett – állatkísérletes adatok szerint – serkentik az NO-termelést, erőteljes antioxidáns hatásuk van, gátolják a lipid-peroxidációt és a vaszkuláris simaizomsejt proliferációt/migrációt. (Ilyen képességeik több vonatkozásban is felerősítik az ACE-gátlók hatásait.) Az ACE-gátlók (vagy ARB-k) és a Ca-antagonisták együttadásának terápiás eredményességét az elmúlt években befejezett számos nagy, multicentrikus tanulmány is alátámasztotta. Ez az oka annak, hogy újabban egyre több olyan fix kombináció jelenik meg a gyógyszerpiacon, amelynek egyik összetevője valamilyen DHP Ca-antagonista.

Nem szabad megfeledkeznünk a Ca-antagonisták másik családjáról, a fenilalkilaminokról (verapamil) sem. A DHP-ektől sok vonatkozásban eltérő, számos tekintetben a béta-blokkolókhöz hasonló, a klinikumban gyakran, eredményesen felhasználható tulajdonságaik (értágító, pulzusszámot csökkentő, antiar-

rhythmias hatás stb.) vannak. Emiatt több indikációs körben is alkalmasak a béta-blokkolók helyettesítésére.

A diuretikumok közül antihipertenzív szerként elsőként általában a thiazid típusú vízajtókat adjuk. Előnyös tulajdonságaik mellett – mindenek előtt tartós alkalmazásuk során – kedvezőtlen hatásaikkal is szembesülhetünk. Elősegítik az ún. „új keletű” diabetes mellitus kialakulását (még a kicsinek mondott napi 12,5 mg-os dózisban is!), ronthatják a lipid- és szénhidrátháztartást, fokozhatják/manifesztálhatják az erektilis diszfunkciót, növelik a szérum húgysavszintjét stb. Mindezek a negatívumok kevésbé mondhatók el egy módosított thiazidvegyületről, az indapamidról. Az eddig befejezett, indapamiddal folytatott vizsgálatok legalábbis ezt mutatják.

Az elmúlt években a „klasszikus”, nagy antihipertenzív gyógyszeres családok közül a legtöbb kérdés (és kétely) a béta-blokkolókkal kapcsolatban merült fel. A retrospektív elemzések és metaanalízisek alapján ugyanis megkérdőjelezhetővé vált a béta₁-szelektív béta-blokkoló organoprotektív hatása. Emellett ezek a szerek kétségekívül számos (és jelentős) mellékhatással bírnak. Rontják a szénhidrát-háztartást, növelik a diabeteses esetek számát, az erektilis diszfunkciót, ingerképzési és ingerületvezetési zavarokat, alvászavarokat, bőrtüneteket okozhatnak. Mindezek miatt több ország nemzeti Hypertonia Társasá-

ga a béta-blokkolókat mint antihipertenzív szereket az ajánlási sorban meglehetősen hátra sorolta. Van azonban néhány olyan tény, amelyről nem szabad megfeledkezni! Pl. ezekben az ún. „hypertonia-tanulmányokban” béta-blokkolóként szinte majdnem minden esetben a béta₁-szelektív atenolol szerepelt. Ez pedig azt jelenti, hogy ezeket a megállapításokat csak az atenololra, illetve legfeljebb a második generációs béta-blokkolókra vonatkoztathatjuk. Nem tekinthetjük tehát érvényesnek a harmadik generációs, értágulatot kiváltó képességgel rendelkező adrenerg gátlókra (carvedilol, nebivolol). Továbbá, a béta₁-szelektív, második generációs béta-blokkoló kedvező hatása a szívelégtelenség, az akut szívizom-infarctus, a postinfarctusos állapot kezelésében megkérdőjelezhetetlen. Az újabb, ún. harmadik generációs béta-blokkoló pedig olyan tulajdonságokkal is rendelkeznek (értágulat kiváltása, szabadgyök-kötés stb.), amelyek pl. metabolikus szempontból a klasszikus béta-blokkoló hatásainál lényegesen kedvezőbbek.

Az előzőekben kissé részletesebben említett antihipertenzív gyógyszeres családok mellett a mindennapi gyakorlatban további vérnyomáscsökkentő készítményeket is alkalmazunk. Közéjük tartoznak az alfa₁-blokkolók (doxazosin, prazosin, terazosin stb.), a direkt értágítók (dihidralazin), a centrális alfa₂-receptor-agonisták (alfa-metildopa, guanfacin), az imidazolin₁-agonisták (moxonidin, rilmenidin), továbbá



A hazai kardiológusok által leggyakrabban felírt β-blokkoló²

A Magyar Hypertonia Társaság szakmai irányelve szerint napi 1x-i alkalmazású gyógyszerek javasoltak hipertónia kezelésére.³

Metabolikus szindróma/cukorbetegség és hipertónia esetén a β-blokkolók közül

- kedvezőtlen anyagcserehatástól mentes,
- értágító, harmadik generációs β-blokkoló (nebivolol, carvedilol) pl. Nebilet javasolt.³



Berlin-Chemie/A. Menarini Kft.
2040 Budaörs, Neumann J. u. 1.
Tel.: 23/501-301

Nebilet® tableta rövidített alkalmazási előírás

Hatóanyag: 5,00 mg nebivolol tablettánként. **Javallatok:** Esszenciális hipertónia kezelése. Stabil, enyhe illetve középsúlyos krónikus szívelégtelenség kezelése a standard terápia kiegészítéseként idős korú (70 éves és idősebb) betegeknek. **Adagolás:** Hipertónia: *Felnőttek:* Az adag naponta egy tableta (5 mg). *Időskor:* 65 év feletti betegek esetében az ajánlott kezdő dózis 2,5 mg/nap. Ha szükséges, a napi dózis 5 mg-ig emelhető. *Krónikus szívelégtelenség:* A Nebilet® kezelést az adag 1-2 hetenként történő lépésenkénti emelésével a következő sémát alkalmazva javasolt elkezdni: A kezdő adag 1,25 mg nebivolol naponta, amely növelhető 2,5 mg/nap adagra, utána 5 mg/nap adagra, majd végül 10 mg/nap adagig. A maximális ajánlott adag 10 mg nebivolol, naponta egyszer. **Ellenjavallatok:** A hatóanyaggal, illetve a tableta segédanyagaival szembeni túlérzékenység. Májelégtelenség, vagy májfunkció-károsodás. Terhesség és szoptatás időszaka. Akut szívelégtelenség, kardiogén sokk, illetve intravénás inotrop terápia szoruló dekompensált szívelégtelenség epizódok. Ezen kívül, úgy, mint egyéb béta-blokkoló esetében, a Nebilet® adása kontraindikált: sick sinus szindróma, beleértve a sinoatrialis blokkokat, második- és harmadfokú atrioventricularis blokk, bronchospasmus, illetve asthma bronchiale az anamnézisben, kezeltlen phaeochromocytoma, metabolikus acidózis, bradycardia (szívfrekvencia < 50/perc), hipotónia (a szisztolés vérnyomás 90 Hgmm alatti), súlyos perifériás keringési zavar. **Legfontosabb mellékhatások (>0,1%):** Fejfájás, szédülés, paraesthesiák, rémálmok, látás romlása, bradycardia, szívelégtelenség, lassult AV-vezetés / AV blokk, hypotónia, claudicatio intermittens súlyosbodása, dyspnoe, bronchospasmus, székrekedés, émelygés, hasmenés, dyspepsia, flatulencia, hányás, viszketés, erythemás bőrkiütés, impotencia, fáradtság, ödéma, depresszió, a szívelégtelenség súlyosbodása, posturalis hipotónia, alsó végtagi ödéma. Bővebb információért olvassa el a gyógyszer alkalmazási előírását! OGYI-T- 6982/03. Alkalmazási előírás dátuma: 2007.05.04. **Téritési díj:** Nebilet tableta 28x: 1464 Ft (teljes ár 2537 Ft, a normatív támogatás összege 1073 Ft). Az esetleges árváltozásról kérjük tájékozódjon a www.oep.hu weboldalon. 1. Magyar Szabadalmi Hivatal, lajstromszám: 221848. ("Mikronizált nebivolol tartalmú gyógyszerkészítmények") 2. IMS 2008. 2. félév Orvosok Lapja 2009. június 28. 3. MHT hypertonia guideline 2008 (Kardiológiai útmutató 2009/1 77-176)

a centrális szerotonin-agonista és perifériás alfa₁-receptor-gátlók (urapidil). Ezeknek a hatóanyagoknak az alkalmazására is nem ritkán sor kerül, hiszen a javasolt, meglehetősen alacsony terápiás célértékek elérése gyakran teszi szükségessé többszörös kombinációk összeállítását. Az orvos számára a terápiás fegyvertár sokszínűsége mindenképpen jó, hiszen ez lehetőséget teremt az adott betegre szabott antihipertenzív kezelés összeállítására.

Ezek után erősen elgondolkodtató, hogy a hipertónia etiológiájával és kezelésével kapcsolatos ismeretek bőséges tárháza és a nagyszámú hipertóniás beteg kezelése során megszerezhető napi gyakorlat ellenére

az antihipertenzív terápia eredményessége még napjainkban is komoly kívánnivalókat hagy maga után.

Irodalom

1. **Tulassay Zs (szerk.):** A belgyógyászat alapjai. Medicina Budapest, 2007.
2. **Kiss I (szerk.):** A hipertónia betegség felnőttkori és gyermekkori kezelésének szakmai és szervezeti irányelvei. Klinikai Irányelvek Kézikönyve. Kardiológiai Útmutató 2008; 2: 109-221.
3. New European Guidelines on Treatment of Hypertension. J Hypertens 2007; 25: 1105-1187.

A CUKORBETEGSÉG KÓRISMÉJE

Dr. Hosszúfalusi Nóra

Semmelweis Egyetem, III. Belgyógyászati Klinika, Budapest

A diabetes mellitus komplex anyagcserezavar, amelyet kezeletlen esetben a krónikus hyperglykaemia jellemez. A cukorbetegség oka lehet az inzulin viszonylagos vagy teljes hiánya, az inzulinhatás elmaradása, vagy a kettő együtt. A cukorbetegséget okozta patofiziológiai eltérések számos szerv működését károsíthatják. A betegséghez társuló krónikus szövődmények nagy terhet jelentenek a betegre és a társadalomra egyaránt: jelentősen nagyobb a kardiovaszkuláris morbiditás/mortalitás; a végstádiumú veseelégtelenség, a nem-traumás végtagamputáció és a felnőttkori vakság vezető oka a cukorbetegség; cukorbetegekben gyakrabban és súlyosabb formában zajlanak a fertőzések.

A legújabb hazai, reprezentatív szűrővizsgálat eredménye alapján a 20–69 év közötti népességben a diabetes előfordulása 8,65% volt, ami a teljes lakosságra vetítve a fenti korcsoportban 7,47%-os súlyozott gyakoriságot jelent. Az idősebbek között a betegség gyakorisága még nagyobb, elérheti a 15–20%-ot. A betegek döntő többségének 2-es típusú diabeteze van. A szűrővizsgálatok általános tapasztalata szerint minden ismert cukorbetegre egy fel nem ismert diabetesben szenvedő egyén esik.

A cukorbetegség mellett a szénhidrátanyagcserezavarok közé tartoznak a betegséget megelőző állapotok: az emelkedett éhomi vércukorszint (impaired fasting glucose, IFG) és a csökkent glukóztolerancia (impaired glucose tolerance, IGT). A már említett hazai, reprezentatív szűrésben az IFG gyakorisága 4,88% volt (20 és 69 évesek között). Mivel a vizsgálat az éhomi vércukorszint mérésén alapult, ezért az IGT előfordulásáról adatot nem szolgáltatott. Európai adatok szerint az IGT prevalenciája az egyes országokban 2,2–8,6% közötti.

A diabetes mellitus „új” diagnosztikus kritériumait és a betegség felosztását 1999-ben tette közzé az Egészségügyi Világszervezet (WHO), hazánkban is ezt az ajánlást követjük.

A diabetes mellitus diagnózisa

A diabetes mellitus diagnózisát általában a klinikai tünetek által keltett gyanú miatt végzett vércukormérés biztosítja. A betegséget tünetmentes esetben, szűrővizsgálat keretében végzett vércukor-meghatározással is felismerhetjük.

A cukorbetegség klasszikus klinikai tünetei a polyuria (a vizelet mennyiségének megnövekedése), a polydipsia (fokozott folyadékfelvétel az állandó szomjú-

ságérzés miatt) és az egyéb okkal nem magyarázható fogyás. A fogyás kialakulhat átlagos, fokozott vagy rossz étvágy mellett. A fentiekén kívül a beteg panaszkodhat fáradtságra, hányingerre, hányásra: ez utóbbiak már a ketózis tünetei lehetnek.

Időnként homályos látás lép fel, amelyet a szemlencse megváltozott fénytörése okoz, a csarnokvízben is kialakuló hiperozmolaritás miatt. Pruritus vulvae, balanitis, visszatérő, nehezen gyógyuló fertőzések is felhívhatják a figyelmet a cukorbetegségekre. Olykor lábikragörcs vagy zsibbadás jelentkezik a kéz- vagy lábujjakon.

Súlyos esetben hyperglükémiás ketoacidózis vagy hyperglükémiás hiperozmoláris állapot jöhet létre, mely tudatzavarhoz, eszméletvesztéshez vezethet, és kezelés nélkül halált okozhat. A cukorbetegség klinikai tünetei nagyban függenek a diabetes típusától. Az 1-es típusú diabetes mellitusra a klasszikus klinikai tünetek kialakulása, míg a 2-es típusú cukorbetegségekre inkább a tüneteizgazenyiség a jellemző; utóbbi esetben gyakran egy már elszenvedett szövődmény – szívizomi infarctus, stroke, láb-gangraena – kapcsán derül ki a betegség.

A cukorbetegség klasszikus tünetei (polyuria, polydipsia, fogyás), illetve tudatzavar vagy kóma esetén egyetlen, a diabetes tartományába eső kóros vércukorérték alapján felállítható a diagnózis. A kórismezés történhet egy random vércukormérés vagy az éhomi vércukorszint, esetleg az orális glukóztolerancia-teszt (OGTT) 2 órás értéke alapján.

Random vércukormérésnek tekintjük a nap bármely szakában, az utolsó étkezéstől függetlenül végzett vércukor-meghatározást.

Éhominak számít a vércukorszint, ha a mérést megelőzően az egyén legalább 8 (10) órán keresztül nem evett.

Az OGTT-vizsgálatot reggel, éhomi állapotban kell elvégezni. A teszt alkalmával 75 g glukózt 3 dl vízben feloldva, 3–5 perc alatt meg kell inni. A terhelést megelőző három napban az addig szokásos, de legalább napi 150 g szénhidrátot tartalmazó étrend tartása szükséges, átlagos fizikai aktivitás mellett. Diagnosztikus jelentősége a 0 perces és a 2 órás vércukorszint meghatározásának van (a terhelés 30., 60. vagy 90. percében mért vércukorérték a diagnózis szempontjából szükségtelen). A vizsgálat eredményét és értékelését befolyásoló tényezők fennállását (fertőzések, gyógyszerhatások) figyelembe kell venni, egyes esetekben az OGTT-t el kell halasztani.

Diabetes állapítható meg, ha a betegségre jellemző klasszikus tünetek esetén a *random vércukorszint* $\geq 11,1$ mmol/l, vagy az *éhomi vércukorszint* $\geq 7,0$ mmol/l vagy az *OGTT 2 órás értéke* $\geq 11,1$ mmol/l. (Klasszikus tünetek esetén az OGTT elvégzése szükséges, és a beteget feleslegesen terheli.)

Tünetmentes egyéneknél a diabetes kórisméjét sohasem szabad egyetlen, a diabetes tartományába eső, fent jelzett, kóros vércukorérték alapján kimondani. Követelmény, hogy ilyen esetben legalább egy további, más alkalommal (más napon) végzett vizsgálat eredménye is kóros (a diabetes tartományába eső) legyen.

A diagnózis megállapításához minden esetben vénás plazmából történő, laboratóriumi vércukor-meghatározás szükséges. A kisméretű, hordozható, a cukorbeteg ellenőrzésére, illetve az önellenőrzésre használt vércukormérők eredménye alapján a cukorbetegség diagnózisát felállítani nem szabad!

Szűrővizsgálatként vércukor-meghatározás ajánlott az alábbi esetekben: 45 éves kor felett, pozitív családi anamnézis, elhízás, hyperlipidaemia, hypertonia, nagy magzatot szülő nők (>4000 g felett), az anamnézisben gesztációs diabetes, a kórelőzményben kardiiovaszkuláris megbetegedés. Az Amerikai Diabetes Társaság ajánlása szerint háromévente vércukormérés indokolt a fentiekén kívül akkor is, ha az anamnézisben IFG vagy IGT szerepel, valamint policisztás ovárium szindróma és mozgásszegény életmód esetén.

A normális glukóztolerancia és a szénhidrátanyagcsere-zavarok diagnosztikus kritériumai

Élettani körülmények között az éhomi vércukorszint $\leq 6,0$ mmol/l és az OGTT 2 órás értéke $< 7,8$ mmol/l. (Az Amerikai Diabetes Társaság 2003-ban az éhomi vércukor normális-kóros határát 5,5 mmol/l-es értékre javasolta leszállítani. Az új határérték helyességét a szakirodalom erősen vitatja, s azt egyelőre a WHO sem fogadta el.)

A diabetes mellitus diagnosztikus kritériumát el nem érő, de a fiziológiás értéktől eltérő vércukorszint a szénhidrát-anyagcsere enyhébb zavarára utal. Ide tartozik az emelkedett éhomi vércukorszint (IFG) és a csökkent glukóztolerancia (IGT). Ezen állapotokat – amelyek átmenetet képeznek a normális glukóztolerancia és a diabetes mellitus között – az irodalomban többféle módon is nevezik: praediabetes, károsodott glukózreguláció, vagy legújabban köztes hyperglykaemia. Az IFG és az IGT egymással nem helyettesíthető fogalmak, az IFG az éhomi, az IGT a posztprandiális állapotnak az élettanitól való eltérését jelenti. Mindkét állapothoz fokozott kardiiovaszkuláris kockázat társul. Egyedi esetekben IFG esetén OGTT elvégzése ajánlott. A teszt 2 órás értéke alapján az adott egyénnél IFG+IGT vagy diabetes mellitus (tünetmentes-

ség esetén a diagnózishoz még egy kóros eredmény szükséges) állapítható meg; vagy normális 2 órás vércukorszint esetén az egyén glukóztoleranciája az IFG kategóriában marad.

A normális és a kóros glukóztolerancia diagnosztikus kritériumait az 1. táblázat mutatja.

A diabetes mellitus osztályozása

A jelenleg érvényes osztályozás (WHO, 1999) etiológiai csoportosításra törekszik. A diabetes típusának meghatározása az anamnézis és a klinikai tünetek alapján történik, és általában nem okoz nehézséget. Mindig vannak azonban olyan esetek, ahol a típusba sorolás nem könnyű. Ezen betegeknek is érdemes azonban pontos osztályozásra törekedni, mivel ez befolyásolhatja a választott kezelést.

A diabetes mellitus osztályozása a következő:

- 1-es típusú diabetes mellitus
 - autoimmun mechanizmusú
 - idiopathiás
- 2-es típusú diabetes mellitus
- Egyéb speciális típusok
 - a béta-sejt-működés genetikai zavarai
 - az inzulinhatás genetikai zavarai
 - a pancreas exokrin részének betegségeihez társuló formák
 - endocrinopathiák
 - gyógyszerek és kémiai anyagok kiváltotta típusok
 - infekciókhoz társuló formák
 - ritka, immunmechanizmusú diabetesformák
 - egyéb, diabéteszhez társuló genetikai szindrómák
- Gesztációs diabetes mellitus

1-es típusú diabetes mellitus

Az 1-es típusú diabetes mellitusra az inzulint termelő béta-sejtek pusztulása jellemző, amelynek következtében előbb-utóbb teljes inzulinhiány alakul ki. Ilyenkor a ketoacidózis és a hyperglükémiás kóma elkerüléséhez – végső soron az élet fenntartásához – inzulinkezelésre van szükség. Az endogén inzulin hiányára utal az alacsony éhomi és/vagy az alacsony stimulált szérumszint. Az 1-es típusú diabetes mellitus két alcsoportra osztható: az autoimmun mechanizmusú és az idiopathiás 1-es típusú diabetes mellitusra. Az 1-es típusú cukorbetegség döntő többségének – legalábbis a kaukázusi népességben – autoimmun mechanizmusú cukorbetegsége van.

Az autoimmun mechanizmusú 1-es típusú diabetes (korábban inzulindependens diabetes mellitusnak [IDDM], még korábban fiatalkori [juvenilis] diabetesnek nevezték) kialakulására jellemző, hogy elsősorban a betegségre genetikailag fogékony egyéneknél, ma még döntően ismeretlen környezeti tényezők hatása mellett, a pancreas béta-sejtjei ellen cellulá-

ris típusú (T-sejt által közvetített) autoimmun reakció indul el, amelynek következtében a béta-sejtek elpusztulnak. A zajló autoimmun folyamatot a szérumból kimutatható inzulin-, illetve szigetsejt-specifikus autoantitestek jelzik: ICA (szigetsejt-citoplazmatikus antitestek), GADA (glutaminsav-dekarboxiláz elleni antitest), stb.

A béta-sejt-pusztulás sebessége alapján gyorsan és lassan progrediáló 1-es típusú diabetest különböztethetünk meg. A gyors progresszió (hónapok) elsősorban a gyermekkorban fellépő, heveny kezdetű, a „klasszikus” klinikai tünetekkel megjelenő 1-es típusú diabetest jellemzi. Ez a forma azonban bármely életkorban, így felnőttkorban is előfordulhat.

A lassan progrediáló (évek) 1-es típusú diabetes leginkább felnőttkorban fordul elő; ezt a formát latens felnőttkori autoimmun diabetesnek (latent autoimmune diabetes in adults, LADA) is nevezzük. A LADA típusú diabetes emlékeztethet a 2-es típusú cukorbetegségre, és viszonylag tünetszegény is lehet. LADA típusú cukorbetegséget állapítunk meg, ha:

- a beteg életkora a cukorbetegség diagnózisakor meghaladja a 30 évet, és
- legalább egy béta-sejt-specifikus autoantitest kimutatható, valamint
- a beteg viszonylag korán inzulinkezelésre szorul, de az inzulinadás a diagnózis felállítását követően legalább 6 hónapig nem szükséges.

Az autoimmun mechanizmusú 1-es típusú diabetes gyakran szövődik más szervspecifikus autoimmun kórképekkel (Basedow–Graves-betegség, Hashimoto-thyreoditis, coeliakia, Addison-kór).

Autoimmun mechanizmusú diabetes gyanújakor inzulinkezelés javasolt, és kerülendők az inzulinszekréciót stimuláló orális antidiabetikumok.

Az idiopathiás 1-es típusú diabetesben a béta-sejt-destrukció oka ismeretlen, autoimmun folyamatra utaló jel nincs. Ez a típus elsősorban Afrikában, Ázsiában, valamint az Egyesült Államokban élő feketék között fordul elő.

2-es típusú diabetes mellitus

A diabetes leggyakoribb formája, amelyet az inzulin-elválasztás és az inzulinhatás károsodása jellemez. A diabetes széles tartományát átfogja, a dominálón az

inzulinrezisztencián alapuló, relatív inzulinhiánnyal társuló formáktól, az elsődlegesen az inzulinszekréció zavarára visszavezethető, inzulinrezisztenciával társuló vagy anélkül megjelenő formáig. Típusos esetben klasszikus tünetek nélkül, elhízáshoz kapcsolódóan, 35 év felett jelenik meg (korábbi nomenklatura: NIDDM – nem-inzulin-dependens diabetes mellitus). A betegség erős családi halmozódást mutat, ami utal a ma még nagyrészt ismeretlen, genetikai hajlamosító tényezők szerepére. Ugyanakkor a cukorbetegség e típusának kialakulásában az életmódnak meghatározó jelentősége van: a helytelen táplálkozás, az elhízás és a mozgásszegénység fokozott kockázatot jelent. A 2-es típusú diabetesre jellemző a már említett autoantitestek hiánya. Az éhomi C-peptid-szint változó: legtöbbször a normális tartományba esik, de lehet annál magasabb vagy alacsonyabb is.

Egyéb speciális diabestípusok

E csoportba azok a diabetesformák tartoznak, ahol a cukorbetegség oka ismert. A csoport egyik alcsoportját alkotják a béta-sejt-működés már felfedezett monogénes zavarai. Idetartozik a MODY (maturity-onset diabetes of the young, felnőttkori típusú diabetes fiatalokban), amely autoszomális domináns öröklődést mutat. Viszonylag tünetszegényen, általában 25 éves kor előtt kezdődik, a családban legalább három generáción át követhető cukorbetegség, amelynek oka a kóros inzulintermelés. Eddig több altípust, illetve az ezek hátterében lévő genetikai eltérést írtak le.

Ugyancsak a csökkent inzulinszekréción keresztül okozhatnak cukorbetegséget bizonyos mitokondriális génmutációk. Ezek közül a leggyakoribb a süketéssel járó diabestípus (MIDD, maternally inherited diabetes and deafness), mely – mint minden mitokondriális génmutációhoz köthető betegség – csak az anyától öröklhető. Fontos, hogy ebben a cukorbetegség-típusban a laktacidózis fokozott veszélye miatt ne alkalmazzunk metforminkezelést!

Ugyancsak az ismert eredetű cukorbetegség-típusok közé sorolható, a mindennapi orvoslásban gyakran előforduló, a pancreasbetegséghez társuló, illetve a szteroidkezeléshez kapcsolódóan kialakuló cukorbetegség.

1. táblázat. A normális glukóztolerancia és a szénhidrátanyagcsere-zavarok diagnosztikus kritériumai (a vércukor-meghatározás vénás plazmából, laboratóriumi méréssel történik)

Szénhidrátanyagcsere-állapot	Normális	IFG	IGT	Diabetes mellitus
Éhomi vércukorszint	≤6,0 mmol/l	6,1–6,9 mmol/l	≤6,0 mmol/l *	≥7,0 mmol/l
OGTT 2 órási érték	<7,8 mmol/l	<7,8 mmol/l	7,8–11,0 mmol/l	≥11,1 mmol/l

* Ha az éhomi vércukorszint 6,1–6,9 mmol/l közé esik és az OGTT 2 órási értéke megfelel az IGT-nek, akkor IGT és IFG együttes fennállása állapítható meg

Gesztációs diabetes

A gesztációs diabetes olyan szénhidrátanyagcsere-zavar, amely a terhesség során kezdődik, vagy akkor kerül felismerésre. Fogalma nem zárja ki annak a lehetőségét, hogy a glukóztolerancia már a terhesség előtt is fennállt, csak korábban nem került kórismézésre. A meghatározás nem tesz különbséget aszerint, hogy az állapot igényel-e inzulinkezelést vagy sem, illetve hogy fennáll-e a terhességet követően vagy sem.

A terhések diabetes-szűrését a terhesség 24–28. hetében indokolt elvégezni. A szűrést szabályos OGTT formájában kell lebonyolítani. Gesztációs diabetesesnek kell tekinteni azokat a terhéseket, akiknél a WHO-kritériumok alapján diabetes vagy IGT állapítható meg, azaz ha az éhomi vércukorszint $\geq 7,0$ mmol/l vagy az OGTT 2 órás értéke $\geq 7,8$ mmol/l.

Szülés után leghamarabb 6 héttel, általános esetben ennél később, újra kell vizsgálni a korábban gesztációs diabetesben szenvedő nő szénhidrát-anyagcsere-jét (reklassifikáció). Ha az éhomi vagy a random vércukorérték alapján diabetes nem bizonyítható, akkor ismét OGTT elvégzése javasolt: Ennek alapján

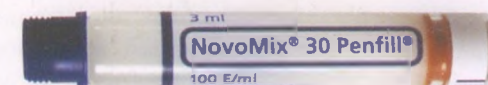
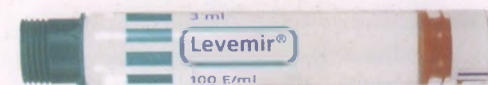
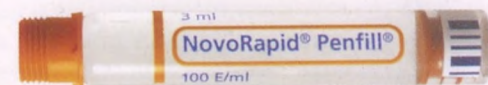
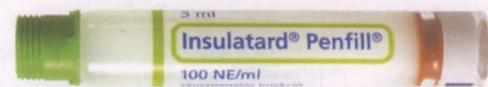
állapítható meg, hogy az asszony szénhidrátanyagcsere-állapota normális-e, vagy milyen mértékben kóros (IFG?, IGT?, diabetes mellitus?).

A gesztációs diabetesben szenvedő terhes egy később manifesztálódó diabetes szempontjából fokozott kockázatú egyénnek tekintendő akkor is, ha a reklassifikáció során normális glukóztolerancia észlelhető.

Irodalom

1. **WHO:** Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Report of a WHO consultation. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva, 1999. Magyar nyelvű szöveghű fordítása: Diabetologia Hungarica 2000; **8(Suppl 2):** 1-28.
2. **Jermendy Gy, Geró L, Hidvégi T, Kempler P, Winkler G:** A Magyar Diabetes Társaság Szakmai Irányelve, 2009. Diabetologia Hungarica 2009; **17(Suppl. 1).**
3. **Jermendy Gy, Hosszúfalusi N:** A diabetes mellitus meghatározása és felosztása. In: Tulassay Zs (szerk): A belgyógyászat alapjai. Egyetemi tankönyv, Medicina Könyvkiadó Zrt., 2007; 1516-1520.

Egyszerű Pontos Biztonságos



NovoPen® 4 felírási jogosultság: Diabetológiai szakrendelés szakorvosa, gyermekgyógyász szakorvos, fekvőbeteg-gyógyintézet belgyógyász szakorvosa Indikáció: Intenzifikált inzulin-terápiában (legalább napi háromszori inzulinadás) részesülő 18 év alattiaknak, terhes nőknek, vakoknak és gyengénlátóknak, felső végtagjukra mozgáskorlátozottaknak Bruttó fogy. ár: 10 285 Ft, TB támogatás: 8 228 Ft, tértési díj: 2 058 Ft, Kihordási idő: 36 hónap, Felírható ME 1. Közgyógy ellátás: K A NovoPen® 4 rendelése előtt kérjük, olvassa el a használati útmutatót!



Novo Nordisk Hungária Kft.
1025 Budapest, Felsőzöldmáli út 35. Telefon: 325-9161 Fax: 325-9169
Ingyenesen hívható zöldszám, munkanapokon: 9–12-ig 06-80-200-970 www.novonordisk.hu

NovoPen® 4
A megbízható választás

INZULINKEZELÉS

Dr. Tamás Gyula

Semmelweis Egyetem, I. Belgyógyászati Klinika, Diabétesz Részleg, Diabétesz Gondozási Nemzeti Központ, Budapest

A diabetes mellitus kezelésének célja a betegség akut tüneteinek és szövődményeinek megszüntetése és a beteg közérzetének javítása mellett (rövid távú, minimális célkitűzés) – a betegség megjelenésének első pillanatától kezdve – a (biokémiai) normoglykaemia, az egészséges egyének vércukorszintjét leginkább megközelítő beállítás elérése és fenntartása (hosszú távú cél). Ez az anyagcserehelyzet alkalmas a cukor-

betegség késői szövődményeinek késleltetésére, kivédésére, már kialakult szövődmények progressziójának megállítására, visszafejlesztésükre.

Inzulinkészítmények

A hatás tartama/kezdeté szerint (ultra)gyors (inzulin-analógok), rövid, közepes és elhúzódó hatású inzu-

1. táblázat. A Magyarországon forgalomban lévő inzulinkészítmények^a

	Összetétel	Előállító	Kiszerelés	
			ampulla*	patron**
(Ultra)gyors hatású				
• Humalog	B28-Lys, B29Pro-analóg (lispro)	Lilly		+
• NovoRapid	B28-Asp-analóg (aspart)	Novo-Nordisk		+
• Apidra	B3-Lys, B29Glu-analóg (glulisin)	Sanofi-Aventis		+***
Rövid hatású				
• Actrapid HM	humán (rekombináns) reguláris	Novo-Nordisk		+***
• Humulin R	humán (rekombináns) reguláris	Lilly	+	+
• Insuman Rapid	humán (rekombináns) reguláris	Sanofi-Aventis		+
Közepes hatású (intermediér)				
• Humulin N	humán (rekombináns) isophan	Lilly	+	+
• Insulatard HM	humán (rekombináns) isophan	Novo-Nordisk		+***
• Insuman Basal	humán (rekombináns) isophan	Sanofi-Aventis		+
Közepes hatású (előkevert humán)				
• Humulin M3	humán (rekombináns) premix	Lilly	+	
• Insuman Comb 15	humán (rekombináns) premix	Sanofi-Aventis		+
• Insuman Comb 25	humán (rekombináns) premix	Sanofi-Aventis		+
• Insuman Comb 50	humán (rekombináns) premix	Sanofi-Aventis		+
(előkevert analóg)				
• HumaMix 25	kétfázisú lispro analóg	Lilly		+
• HumaMix 50	kétfázisú lispro analóg	Lilly		+
• NovoMix 30	kétfázisú aspart analóg	Novo-Nordisk		+
Lassú hatású (elhúzódó)				
• Lantus	GlyA21, ArgB31, ArgB32 analóg (glargin)	Sanofi-Aventis		+***
• Levemir	LysB29, tetradecanoyl-DesB30 analóg (detemir)	Novo-Nordisk		+***

^a a kézirat leadásakor (2009 augusztus) aktuális állapot szerint

* ampulla: 10 ml; 100 NE/ ml inzulint tartalmaz

** patron: 3,0 ml (Penfill; Novo/Nordisk)

3,0 ml (cartridge; Lilly); 100 NE/ml inzulint tartalmaz

3,0 ml (Sanofi-Aventis); 100 NE/ml inzulint tartalmaz

*** Az Actrapid, az Insulatard, és a Levemir, valamint az Apidra és a Lantus egyszer használatos előretöltött injekciós toll kiszerelésben is kaphatók

linkészítményeket ismerünk. Az (ultra)gyors hatású készítményeket csak bázisinzulinnal együtt (vagy saját inzulinválasztást feltételezve) használhatjuk. A rövid hatású (reguláris) inzulinokat 6 órás hatástartamuk miatt napjában (legalább) négyszer kell alkalmazni. A közepes (8–16 óra) hatású (isophan [NPH] típusú) inzulinok bizonyos kezelési formákban bázisinzulinként használhatók. Az elhúzódó hatású (16–24 óra) inzulinkészítmények önmagukban nem biztosítanak megfelelő terápiás inzulinhatást, bázisinzulinként alkalmazhatók (*I. táblázat*).

A premix-inzulin (a készítmény neve, jelzése és számozása szerint) 15–50% rövid vagy (ultra)gyors hatású, és ezt kiegészítő, gyárilag pontosan, a megfelelő arányban hozzáadva 85–50% isophan típusú inzulin intermedier hatású („bifázisos”) keveréke. A rövid/gyors hatású inzulin arányának növelése fokozza a készítmény korai hatását, egyidejűleg csökkenti a hatástartamot.

A hatástartamot befolyásolja az inzulinmolekula primer szerkezetének módosítása is. Az (ultra)gyors inzulinanalógok hatásának alapja a hexamerképződés megakadályozása. Így felszívódásuk gyorsabb, hamarabb kerülnek a keringésbe, hatásukat azonnal ki tudják fejteni. Hatástartamuk 3–3 és fél óra, csökken a késői posztprandiális hypoglykaemia veszélye, nem szükséges közti étkezés. Ha a beteg a főétkezések között enni akar, inzulint kell adnia. E készítmények képviselői a lispro [Lys(B28), Pro(B29); Humalog], az aspart [B28-Asp; NovoRapid], valamint a glulisin [Lys(B3), Glu(B29); Apidra] inzulin. Elhúzódó, akár 24 órán keresztül egyenletes széruminzulinszintet biztosító bázisinzulinanalógok az A21-Asp-B31-32-diararginin inzulin (glargin; Lantus) és a LysB29-tetradekanoil-desB30 inzulinanalóg (detemir; Levemir).

Az inzulint szubkután injekció formájában kell adagolni. A leggyorsabb és legegyszerűsebb az inzulin felszívódása a has bőre alól. A beadás helyének rendszertelen váltogatása az inzulinhatás változásához, a vércukor ingadozásához vezet. Jelentős labilitást okozhat, ha az isophan inzulinoldatot beadása előtt a beteg nem megfelelően szuszpendálja. A hosszú hatású inzulinanalógok felszívódása jól reprodukálható, vércukor-ingadozást kevésbé okoznak.

Az inzulinkezelés javallata

Az inzulin adásának abszolút indikációja az endogén inzulin hiánya. Ilyen állapot a diabetéses ketoacidosis és kóma. Inzulinra szorulnak az 1-es típusú cukorbetegség. Inzulin adását kell elkezdenünk minden gyermek- és fiatalkorban, heveny tünetekkel kezdődő cukorbetegségben. Kezdetből inzulin adása javasolt jelentős hyperglykaemiával, klinikai tünetekkel járó, fiatalabb korban kezdődő 2-es típusú cukorbetegség (T2DM) esetében is.

Inzulint adhatunk T2DM-ben, ha adekvát diéta és megfelelő dózisú orális antidiabetikum alkalmazása

– akár már három hónap elteltével – nem biztosítja a kívánatos beállítást ($HbA_{1c} < 7\%$). Az új irányelvek az inzulin korai bevezetésének béta-sejt-kímélő és szövődésmegelőző hatását szem előtt tartva ezt már akár metformin-monoterápia sikertelensége esetén – bázisinzulin formájában – választási lehetőségnek tekintik.

Szükségessé tehetik inzulin adását T2DM-betegek esetében interkurrens infekciók, lázas állapotok, stresszhelyzetek, műtétek. Inzulint kell adni, ha T2DM-ben szenvedő, fogamzóképes korú nő jövőbeni terhességének lehetősége nem zárható ki. Terhességet tervezve ez egyértelmű, nem kérdéses az inzulin adása terhesség során sem.

A szénhidrát-anyagszere napi ritmusa

Bármely típusú cukorbetegség kezeléséhez elengedhetetlen az inzulinérzékenység napi ingadozásának ismerete és figyelembevétele. A szervezet létező és nem felülírható bioritmusa mind az étkezésben, mind az inzulinadások idejében rendszerességet igényel.

Az inzulinérzékenység hajnalban a legnagyobb, ilyenkor a legalacsonyabb a vércukorszint. Az inzulinrezisztencia – és a vércukorszint – ettől kezdve a glukoneogenesis fokozódása miatt egyénenként és diabetestípusonként eltérő mértékben a reggeli órákig emelkedik (hajnali jelenség; dawn-phenomenon), maximumát a reggelit követő posztprandiális vércukorcsúccsal éri el. Az inzulinok beadási időpontjának megválasztása nem lehet tetszőleges, meghatározza a szénhidrát-anyagszere napi ritmusa. A reggeli étkezést követő vércukorcsúcs elérése után a kora délutáni órákig újra javul az inzulinérzékenység. Mivel délután 16 és 18 óra között a cukorbetegség egy részében a hajnali vércukor-emelkedéshez hasonló növekedési tendencia figyelhető meg, a maximális emelkedést kora este is meg kell előzünk a vacsora inzulinjával és az étkezéssel.

Inzulinkezelési rendszerek

Napjában ötször adagolt rövid hatású (humán reguláris) inzulinnal végzett kezelés a szénhidrát-anyagszere egyensúlyának stabilizálására.

Bevezetése szóba jön minden olyan esetben, amikor bármely típusú cukorbeteg vércukorértékei több napon keresztül tartósan 10–20 mmol/l között ingadoznak. Elve a glukotoxicitás okozta inzulinrezisztencia megszüntetése. A kezelési folyamat következetes végrehajtása 3–5 nap alatt a vércukor jelentős csökkenéséhez vezet. Ez jó kiindulópont bármely intenzív inzulinkezelési rendszerre átálláshoz.

Intenzív inzulinkezelés

A 1-es típusú diabetes (T1DM) bizonyítékokkal alátámasztottan kötelező kezelési formája az intenzív inzu-

linkezelés, az inzulint konzervatív módon, pen-típusú inzulinadagoló eszközzel napjában többször (ICT), vagy inzulinadagoló pumpa segítségével folyamatosan adagolva. Egyre terjed e kezelési forma használata T2DM-ben is. Az intenzív kezelés olyan többkomponensű kezelési rendszer, amelynek célja az ideális inzulinszükséglet biztosítása napjában többször/folyamatosan adott inzulin segítségével. Része a rendszeres vércukor-önellenőrzés, valamint azon ismeretek megtanítása és elsajátítása, amelyek lehetővé teszik egy előzetesen beállított alaprendszer életstílusnak és élethelyzeteknek megfelelő, flexibilis alkalmazását (a rövid hatású inzulin [valamint az étkezési idők, a táplálék mennyisége, a fizikai aktivitás] anticipáltan tervezett változtatása). (Ultra)gyors hatású inzulinanalógokat és NPH-típusú bázist alkalmazó kezelési rendszerek esetében erre a bázisinzulinnak változtatása ad lehetőséget. Gyakoribb lehet a könnyen megoldható hypoglykaemiák száma. A rendszert nem megfelelően alkalmazva veszélyt jelenthet a súlyos, eszméletvesztéses rosszulletek megjelenése, ezért kerülni kell az inzulinadag akut, többegységes korrekcióját.

Hypoglikémiás vagy ahhoz közeli vércukorértékek hormonális ellenregulációt váltanak ki, amely 12–72 órán keresztül jelentős hyperglikémiás értékekhez vezethet (posthypoglikémiás hyperglykaemia, Somogyi-effektus). Nem megfelelő korrekció újabb vércukoresést és nagyfokú labilitást eredményezhet.

Intenzifikálás előtt elengedhetetlen a szilárdan megalapozott alaprendszer. Rövid hatású (humán, reguláris) inzulint adva a főétkezéseket minden esetben 2 és fél órával kisebb szénhidrátmennyiségű „közti étkezés” kövesse. (Ultra)gyors hatású inzulinanalógok esetében a glikémiás index – és a „glikémiás terhelés” – ismerete és használata elengedhetetlen.

Vércukor-önellenőrzés során soha sem egyedüli vércukormérések eredményét vizsgáljuk, hanem mindig tendenciákat, vércukorpárok egymáshoz viszonyított viselkedését több napon keresztül (az inzulinok adásakor mért vércukor-értékpárok, a főétkezések előtt, valamint egy-másfél órával utána mért értékek).

A kezelés célja a normoglykaemia, 7% alatti HbA_{1c}-érték. T1DM-ben önellenőrzés során elfogadható a 6,5 mmol/l alatti éhomi és a 9 mmol/l alatti evést követő vércukorszint (ideális esetben 6, illetve 8 mmol/l alatti értékek), a lefekvés előtti vércukorértéket tartjuk magasabban, 6–7,5 mmol/l között.

Az intenzív inzulinkezelésben alkalmazott rendszerek

Humán reguláris inzulin adása különböző bázisinzulinokkal

Az intenzív inzulinkezelésre alkalmazott rendszerek két, ma is leggyakrabban használt formája a bázis inzulinszint biztosításában tér csak el egymástól. Adagolhatjuk a bázisinzulint – akár isophan típusú

készítmény, akár elhúzódó hatású detemir-analóg (Levemir) formájában – lefekvés előtt, a főétkezések előtt rövid hatású (reguláris) inzulint adva. Ilyenkor a rövid hatású inzulin biztosítja az adott napszak bázis inzulinszükségletét is. Alkalmazása egyszerű, kevés szellemi energiáfordítást igényel, és kisebb kisiklások könnyen, spontán rendeződhetnek. Működtetése során a viszonylag kötött időrend és étrend elengedhetetlen.

Ha reggel és lefekvés előtt egyaránt adunk bázisinzulint (isophan típusú vagy detemir-inzulin), az étkezések előtt kevesebb rövid hatású inzulin adására szorul a beteg. Ez utóbbi rendszer főként a kisebb posztprandiális vércukorválasszal reagáló betegek esetében alkalmazható. Detemir-inzulint alkalmazva a bázisinzulin adható reggel és a (fixált idejű, nem később, mint 18 órákor fogyasztott) vacsora előtt is.

A (közel) 24 órás glargin- és humán reguláris inzulinok együttes alkalmazása esetén a bázisinzulint adhatjuk lefekvéskor vagy a (fixált) vacsora előtt. Ebben a rendszerben a mozgásra anticipáltan változtatott rövid hatású (humán reguláris) inzulin és a (fix) bázisinzulin együttesen biztosítják a normoglykaemiát.

A T1DM kezelése a betegség felfedezésétől kezdve ICT, az ún. remissziós fázisban is, az inzulinadagokat fokozatosan csökkentve, egyes, a normoglykaemia fenntartásához átmenetileg szükségtelen inzulinokat kihagyva. A T1DM kezdetén korán megkezdett (ultra)gyors hatású inzulinanalóggal való kezelés részben a prandiális inzulinok rövid hatástartama miatt, részben a „flexibilitás” igénye mögött megbúvó szabadosság és a remissziós fázisban tudottan kevésbé szükséges bázisinzulin hiánya következtében ronthatja a remissziós fázis kialakulásának és fennmaradásának esélyeit. Emiatt meggondolandó az (ultra)gyors hatású inzulinanalógok túl korai és nem megfelelő alkalmazása.

(Ultra)gyors hatású inzulinanalógot tartalmazó intenzív rendszerek

(Ultra)gyors hatású inzulinanalógok isophan-alapú báziskiegészítéssel: NPH-típusú bázis(oka)t alkalmazva azokat napjában 2–4 alkalommal, fix időben kell beadni. A hypoglykaemia kivédésére a bázisinzulin tervezett mozgást megelőző csökkentése okvetlenül szükséges. Étkezést 2 órán belül követő mozgás esetén a prandiális (ultra)gyors hatású inzulin adagját is csökkenteni kell.

(Ultra)gyors hatású inzulinanalógok elhúzódó inzulinanalóg bázissal: A hosszú hatású inzulinanalógok napjában egyszer (T1DM-ben esetenként kétszer) adva hasonló eredményt biztosíthatnak, mint a napjában 2–4-szer bázisinzulinként adott NPH, kevesebb hypoglykaemia és kisebb testsúlynövekedés mellett. A mozgás vércukoresökkentő hatására figyelni kell: csak étkezés körül tudunk a prandiális inzulin adagjánál-

toztatni, a nap többi részében csupán (ideális esetben preventív) szénhidrátbevitellel védekezhetünk.

Intenzív inzulinkezelés napjában háromszor adott premix analóg inzulinokkal: Amennyiben a cukorbeteg nem igényel életmódbeli flexibilitást, de életvitelét zavarja a napjában hatszori étkezés, esetleg compliance problémája van, T1DM-ben is megkísérelhető – napjában háromszor – premix analóg inzulin adása. Az egyes (fő)étkezések szénhidrát-tartalma több lehet, mintha rövid hatású (humán, reguláris) inzulint adnánk. Közti étkezéseket nem kell fogyasztania a betegnek (és nem is fogyaszthat). Alkalmazható háromszor adott HumaMix 25 vagy NovoMix 30, jelentős reggeli követő vércukor-emelkedés esetén adhatunk reggel HumaMix 50 inzulint is. Ezt a kezelési formát egyre elterjedtebben alkalmazzák T2DM-ben is (IMT: intenzív keverék kezelés, intensive mixture therapy vagy újabban PPT: prandiális premix kezelés, prandial premix therapy).

Inzulinadagoló pumpa alkalmazása T1DM-ben: Az intenzív kezelési rendszer egyik első képviselője a folyamatos szubkután inzulininfúzió, inzulinadagoló pumpa segítségével. Az (ultra)gyors hatású inzulinanalógok pumpainzulinaként is előnyösen alkalmazhatók. Klinikai vizsgálatok során az inzulinpumpa-kezelést számos esetben jobbnak találták a napjában többszöri inzulinadagolást alkalmazó rendszereknél. Főként azok a betegek profitálhatnak a pumpakezelés előnyeiből, akik vércukor-beállítása nem megfelelő, gyakran van súlyos hypoglikémiás epizódjuk és más módon befolyásolhatatlan hajnali vércukor-emelkedésük. Az irodalom főként terhességben, vesebetegben, brittle-diabetesben, esetenként átmeneti szoros normoglykaemiát igénylő állapotokban tartja indokoltnak használatát. Javallat lehet az életmód flexibilitás-igénye is.

A kezelés során a bázisinzulin adag megfelelően programozható, figyelembe véve az adott beteg bióritmusát. A szükséges inzulinmennyiség kevesebb, mint konzervatív inzulinkezelési rendszerek esetében. Étkezési rendszer tartása, és a rutin helyett odafigyelés pumpakezelés során is elengedhetetlen. Lehetséges mellékhatásai a megnövekedett ketoacidózis-veszély (pl. katéterelzáródás esetén), és bőrjelenségek az infúzió helyén.

Amióta sikeresen kifejlesztették a folyamatos szöveti glukózmonitorozásra alkalmas készülékeket, egyre inkább az ún. zárt körű rendszerek (glukóz szabályozta inzulinadagolás) kialakítása válik a klinikai kutatás és a technológiai fejlesztés célpontjává.

Inzulinkezelés 2-es típusú cukorbetegségben

Bázisinzulinnal kiegészített orális kezelési rendszer („BOT” kezelés, basal supported oral treatment)

Az utóbbi időben a legjobb eredményeket az este, lefekvés előtt, bázisinzulinaként adagolt intermedier

inzulin vagy hosszú hatású inzulinanalóg adásával érik el. Ez a kezelési forma ideális szintre csökkentheti az éhomi vércukorszintet, optimális esélyt biztosítva a nappalra adott orális készítmény(ek) számára, lehetővé téve akár a normoglikémiás beállítást is. Glargin és detemir adása mellett kevesebb az éjszakai hypoglykaemia, a betegek testsúlynövekedése kisebb. A szükséges inzulinmennyiség lefekvés előtt adva 8–40 E is lehet, kezdő adagként 8–10 egységet adva, az adagot 2-3 naponta fokozatosan emelve, a közel normális éhomi vércukorszint (<6 mmol/l) eléréséig.

Rövid hatású és intermedier (isophan típusú) inzulin napjában kétszeri adása – *konzervatív (konvencionális) inzulinkezelés* – számos T2DM-beteg számára ma is a választandó kezelési forma. Fő előnye egyszerűsége és biztonságossága. A reggeli és az esti inzulin aránya általában 2:1, esetleg 3:2. A rövid hatású komponens – adekvát diéta és megfelelő rendszer esetén – az adott napszakra alkalmazott össz-inzulinadag 10–30%-a, napjában hatszorra elosztott étkezés mellett. A vacsora előtt általában kevesebb rövid hatású inzulint tartalmazó keverék adása javasolt. Előnyösen alkalmazhatók a gyárilag előkevert (premix) inzulinok, esetenként pen típusú adagolóval. A premix inzulin szükséges aránya individuális, érdemes a szükséges keverési arányt inzulinok egyedi adásával/keverésével kititrálni. A lispro- és az aspart-inzulin protaminnal elhúzódó hatásúvá tehető. A változatlan (ultra)gyors hatású inzulinanalóggal gyárilag keverve e bifázisos premix analóg inzulinok napjában 1-2-(3)-szor adva bizonyítottan kedvező hatásúak. A humán-inzulinkeverékekhez viszonyítva esetenként csökken a hypoglykaemiák száma.

Amennyiben a napjában kétszeri inzulin nem biztosítja az individuális célértékeket, az inzulin napi többszöri adása szükséges. Tartósan magas ebéd utáni vércukorértékek esetén ebéd előtt rövid hatású inzulin adása szükséges. Ha a vacsora utáni vagy az éhomi vércukorérték emelkedik jelentősen, a reggel adott (premix) intermedier inzulin adását rövid hatású inzulinnal kell kiegészíteni a (korai) vacsora előtt, az éjszakai bazális inzulinszintet biztosító (isophan típusú) inzulint lefekvés előtt adva („szemiintenzív” rendszerek).

Irodalom

1. **Tamás Gy.:** Inzulinkezelés. In: Tulassay Zs (szerk.): A belgyógyászat alapjai. Medicina, Budapest, 2007; 1533-1541.
2. **Tamás Gy.:** Inzulinkezelés 1-es típusú diabetesben. In: Winkler G, Baranyi É (szerk.): Gyakorlati diabetológia. A diabetes gondozás vezérfonala. Melania Kiadó, Budapest, 2008; 105-122.
3. **Jermendy Gy (szerk.):** A diabetes mellitus kórismézése, a cukorbetegség kezelése és gondozása a felnőttkorban: A Magyar Diabetes Társaság szakmai irányelve, 2009. Diabetol Hung 2009; 17(Suppl 1): 14-35.

METABOLIKUS SZINDRÓMA

Dr. Jermendy György

Fővárosi Bajcsy-Zsilinszky Kórház, III. Belgyógyászati Osztály, Budapest

A metabolikus szindróma koncepciója közel két évtizedes múltra tekint vissza, noha Reaven 1988-ban ismertetett elképzelésének természetesen voltak irodalmi előzményei. A metabolikus szindrómával kapcsolatos elmélet annak felismerésén alapul, hogy egyes kardiovaszkuláris kockázati tényezők a betegknél halmozottan fordulnak elő, az együttes előfordulás gyakoribb annál, hogy azt véletlen egybeesésnek lehetne tulajdonítani.

A metabolikus szindróma koncepciója

Az obesitas, a hypertonia, a hyperlipidaemia és a glukóztolerancia kóroki szerepe a kardio- és cerebrovaszkuláris katasztrófák és egyáltalán az atherosclerosis korai megjelenésében régóta közismert. Egyes korai irodalmi megfigyelések bizonyos összefüggések lehetőségére is utaltak. Jelentős mérföldkőnek számít Reaven megfigyelése, aki 1988-ban az Amerikai Diabetes Társaság éves kongresszusán megtartott Banting-emlékelőadásában posztulálta először, hogy a fenti klinikai körülmények együttes előfordulásának hátterében közös ok – inzulinrezisztencia és hyperinsulinaemia – áll. Reaven munkássága annak révén hagyott nyomot az irodalomban, hogy a kardiovaszkuláris kockázati tényezőket egységes szemlélettel kezelte és a háttérben közös okot tételezett fel. A tünetegyüttest x-szindrómának nevezte el, jelezvén, hogy az oki kapcsolat kissé még hipotetikusnak minősíthető, illetve az elnevezéssel utalni kívánt arra is, hogy számos, további megfigyelés és vizsgálat szükséges még a részletek feltárása érdekében.

Az x-szindróma koncepciójával kapcsolatos érdeklődés minden képezetet felülmúlt. Számos elméleti és klinikai megfigyelés vált ismertté, az ezredforduló tájkára az elnevezésből eltűnt az „x”, s a metabolikus szindróma elnevezés vált széles körben elfogadottá. Fontos körülmény, hogy az elhízás, különösen annak abdominális formája, szinte észrevétlenül a szindróma központi elemévé lépett elő, bár már 1989-ben az abdominális obesitást Kaplan a tünetegyüttes részévé tette, és a „halálos négyes” elnevezést használta.

A metabolikus szindróma definíciója

A metabolikus szindróma definíciója értelemszerűen a mindenkor ismereteket tükrözi.

Reaven 1988-ban publikált meghatározása szerint az x-szindrómát az inzulinrezisztencia/hyperinsuli-

naemia, glukóztolerancia, dyslipoproteinaemia és hypertonia jellemzi. Fontos körülmény, hogy az eredeti definícióban nem szerepel az obesitas, mivel a tünetegyüttest először normális testsúlyú személyeknek írta le.

Az évek folyamán a kutatók a metabolikus szindróma jellegzetességei közé egyre több körülményt véltek besorolni. Így egyes szerzők a metabolikus szindróma lehetséges klinikai megjelenési formái közé az alábbiakat sorolták: férfias típusú elhízás, csökkent glukóztolerancia, diabetes mellitus, dyslipoproteinaemia, hypertonia, hyperurikaemia, korai atherosclerosis, hyperandrogenismus, policisztás ovárium szindróma, osteoporosis, fokozott trombózishajlam, csökkent fibrinolitikus aktivitás, zsírmáj, alvási apnoe szindróma, endothelfunkció-károsodás, mikroalbuminuria, balkamra-hypertrophia, hyperhomocysteinemia, CRP-növekedés, kardiovaszkuláris autonóm neuropathia. A kissé áttekinthetlenné vált tünetegyüttes terén a WHO 1999-ben publikált közlése próbált meg egységességet teremteni. A WHO 1999-ben megjelent kiadványa szerint metabolikus szindróma állapítható meg a glukóztolerancia bármely foka és/vagy inzulinrezisztencia esetén, ha az alább felsorolt körülmények és kóros eltérések közül további kettő, vagy több jelen van:

1. Károsodott glukoreguláció (IFG, IGT vagy diabetes mellitus).
2. Inzulinrezisztencia (hyperinsulinaemiás euglikémiás körülmények között a glukózfelvétel alacsonyabb a vizsgált népesség alsó negyedébe tartozó értékénél).
3. Az artériás vérnyomás $\geq 140/90$ Hgmm.
4. Emelkedett plazma-trigliceridszint ($\geq 1,7$ mmol/l) és/vagy alacsony HDL-koleszterin-szint ($< 0,9$ mmol/l férfiakban, $< 1,0$ mmol/l nőkben).
5. Centrális típusú elhízás (a derék-csípő hányados férfiakban $> 0,90$; nőkben $> 0,85$ és/vagy a BMI > 30 kg/m²).
6. Microalbuminuria (albuminürítés ≥ 20 μ g/min vagy az albumin-kreatinin hányados ≥ 30 mg/g).

A Magyar Diabetes Társaság Metabolikus Munkacsoportja 2002-ben hazai állásfoglalást tett közzé a metabolikus szindrómával kapcsolatban. Az itt olvasható meghatározás szerint a metabolikus szindróma civilizációs népbetegség – genetikai predispozíció, helytelen életmód és táplálkozás hatására tünetszegényen, lappangva kialakuló anyagcsere-zavar –, amely atheroszklerotikus elváltozásokat okoz és korai kardio-

vaszkuláris halálalossággal jár. A folyamat hátterében inzulinrezisztencia áll, amely hyperinsulinaemiával, hypertóniával, centrális elhízással, aterogén dyslipidaemiával, valamint kóros glukoregulációval társulhat, de együtt járhat egyéb anyagcsere- és hemosztázis-zavarokkal. A folyamatos progresszió veszélye miatt a kórkép felismerése és az érintett egyének időben történő kezelése népegészségügyi szempontból fontos.

A metabolikus szindróma megállapításakor sokáig használatos volt az ATP III kritériumrendszer, amelyet 2001-ben közöltek. Az ATP III diagnosztikai kritériumrendszerben az inzulinrezisztencia közvetlen bizonyítása már nem szükséges a diagnózis felállításához. Részben érzékelték, hogy az inzulinrezisztencia mérése időigényes, nem standardizált, nem része a klinikai gyakorlatnak, másrészt nem voltak meggyőződve arról, hogy az inzulinrezisztencia az egyetlen ok, ami a kockázati tényezők halmozódásának hátterében áll. Egyszerű használhatósága miatt az ATP III kritériumrendszer a klinikai gyakorlatban gyorsan elterjedt. Fontos körülmény, hogy a kritériumok között a BMI-érték helyett már a haskörfogat értéke szerepel. Az ATP III ajánlása szerint metabolikus szindróma akkor állapítható meg, ha az alábbi öt kritérium közül bármelyik három jelen van:

- Abdominális típusú elhízás: haskörfogat >102 cm (férfiaknál), illetve >88 cm (nőknél).
- Kóros szérumtriglicerid: $\geq 1,69$ mmol/l (≥ 150 mg/dl).
- Kóros szérum-HDL-koleszterin: $<1,04$ mmol/l (<40 mg/dl) férfiaknál, illetve $<1,29$ mmol/l (<50 mg/dl) nőknél.
- Kóros vérnyomásérték: $\geq 130/\geq 85$ Hgmm.
- Kóros éhomi vércukor: $\geq 6,1$ mmol/l (≥ 110 mg/dl).

Legújabbban az International Diabetes Federation (IDF) 2005-ben közzétett ajánlását követjük a metabolikus szindróma diagnózisának megállapításakor. Ebben a kritériumrendszerben a haskörfogattal jellemzett elhízást a metabolikus szindróma megállapításának alapvető feltételévé tették. A haskörfogat tekintetében nemi és etnikai különbségeket is meghatároztak. A kóros haskörfogatértéken kívül az ATP III diagnózisból ismert tényezők közül még kettőnek kell teljesülnie, azzal a különbséggel, hogy az éhgyomri vércukorszint normális-kóros határértékét $5,6$ mmol/l-re csökkentették. Az IDF kritériumrendszerében a metabolikus szindróma diagnózisának megállapításához a következő összetevők jelenléte szükséges:

Centrális obesitas (definíció szerint ≥ 94 cm-es haskörfogat europid férfiak és ≥ 80 cm europid nők esetében, más etnikai csoportok számára a rájuk jellemző értékekkel) mellett a következő négy faktor közül bármelyik kettő jelenléte:

- emelkedett trigliceridkoncentráció: $>1,7$ mmol/l (150 mg/dl), vagy e kóros lipidparaméter miatt folytatott specifikus kezelés;

- kis HDL-koleszterin-koncentráció: $<1,03$ mmol/l (40 mg/dl) férfiak és $<1,29$ mmol/l (50 mg/dl) nők esetében, vagy e kóros lipidparaméter miatt folytatott specifikus kezelés;
- emelkedett vérnyomás: szisztolés érték ≥ 130 Hgmm vagy diasztolés érték ≥ 85 Hgmm, vagy korábban diagnosztizált hypertonia miatt folytatott kezelés;
- emelkedett éhomi vércukor-koncentráció: $\geq 5,6$ mmol/l (100 mg/dl) vagy korábban diagnosztizált 2-es típusú diabetes mellitus.

A szindróma definíciójának változásai jól tükrözik az elméleti koncepcióban végbement hangsúlyeltolódást. A hyperinsulinaemia elsődleges kóros szerepét a koncepció ismertetése után támadások érték. Legtöbbször a hypertonia és hyperinsulinaemia kapcsolatát kérdőjelezték meg. Az inzulinrezisztencia kóros szerepe azonban mind a mai napig megmaradt, igaz, hogy nem kizárólagos tényezőként. Az inzulinhatás gyengülésének pontos mechanizmusa nem ismert, feltételezhető, hogy a sejtfelszíni inzulinreceptorok és/vagy az intracelluláris jelátviteli rendszer működésének zavarai állnak a háttérben. Az inzulinérzékenység csökkenése a vázizomzatban, a zsírszövetben és a májban is észlelhető, ennek következménye a glukóz-intolerancia, a dyslipidaemia és a fokozott szabadzsírsav-kiváramlás. Ugyanakkor több tanulmányban igazolták, hogy a metabolikus szindrómás betegeknek csak mintegy 50 – 70% -a inzulinrezisztens, és számos esetben a kimutatható inzulinrezisztencia ellenére sem fedezhető fel a metabolikus szindróma klinikai képe.

Az inzulinrezisztencia/hyperinsulinaemia mellett az utóbbi években egyre inkább előtérbe került a vizcerális obesitas kóros szerepe. Jelentős szemléletváltozást eredményezett annak felismerése, hogy a hasi zsírszövet nem csupán raktár, hanem aktív endokrin szerv, amely gyulladáshoz mediátorok (C-reaktív-protein, tumornekrózis faktor- α , interleukin-6), hemosztázist befolyásoló anyagok (VII-es, VIII-as alvadási faktor, plazminogénaktivátor-inhibitor-1), zsírszöveti hormonok (leptin, rezisztin, adiponektin, viszfatin) termelésével fontos szerepet játszik az inzulinrezisztencia és az atherosclerosis kialakulásában. Keresztmetszeti tanulmányok eredményei alapján az abdominális elhízás összefüggést mutat számos kardiovaszkuláris kockázati tényezővel (alacsony HDL-koleszterin-szint, magas triglicerid-, LDL-koleszterin-szint, vérnyomás) és az inzulinrezisztenciával, szerepét a metabolikus szindróma, a 2-es típusú diabetes és az ischaemiás szívbetegség kialakulásában követéses vizsgálatok igazolták.

A metabolikus szindróma prevalenciája

A metabolikus szindrómára jellemző kardiovaszkuláris kockázati tényezők előfordulása a fejlett országok felnőttkorú lakosai között igen gyakori és az utóbbi években jelentősen növekvő tendenciát mutat. Az Amerikai Egyesült Államokban 1988–1994 között

gyűjtött adatok alapján metabolikus szindróma (ATP III kritériumrendszer) a lakosság 20–25%-ában volt igazolható, míg az 1999–2002 között végzett felmérés során a metabolikus szindróma prevalenciáját már 34,5%-nak (ATP III kritériumrendszer), illetve 39%-nak (IDF kritériumrendszer) találták. Az európai adatok ettől nem térnek el lényegesen. Magyarországon hasonló eredményeket kaptak a 2006-ban végzett reprezentatív felmérés során (a metabolikus szindróma prevalenciája az ATP III és IDF kritériumrendszere alapján férfiaknál 26%, illetve 36,1%, nőknél 24,1%, illetve 30,1% volt). A metabolikus szindróma előfordulása veszélyeztetett egyének körében értelemszerűen még nagyobb. Magyarországon hypertóniás és/vagy obes betegek körében a metabolikus szindróma előfordulási gyakorisága az ATP III kritériumrendszer alapján 68,5%, míg az IDF kritériumrendszer alapján 76,7% volt. Új adatok szerint metabolikus szindróma az 1-es típusú cukorbetegség körében is előfordul, elsősorban a hosszú betegség-tartammal és az elhízás megjelenésével összefüggésben. Különböző felmérésekből egybehangzóan igazolták, hogy a metabolikus szindróma előfordulása az életkorral nő, és etnikai hovatartozás szerint jelentős különbségek fordulnak elő.

A metabolikus szindróma szerepe a 2-es típusú diabetes és a kardiovaszkuláris morbiditás/mortalitás előrejelzésében populációs vizsgálatok alapján

Az utóbbi években számos prospektív vizsgálat és metaanalízis különböző betegcsoportokban elemezte a metabolikus szindróma előrejelző szerepét a 2-es típusú diabetes és a kardiovaszkuláris morbiditás tekintetében, összehasonlítva a különböző definíciók prediktív értékét is. Néhány tanulmányban külön elemezték a metabolikus szindróma egyes összetevőinek kockázatot előrejelző értékét, illetve összehasonlították azt más kockázatbecslő modellekkel is. Összefoglalóan az állapítható meg, hogy a metabolikus szindróma prediktív értéke markáns a 2-es típusú diabetes, s csak kevésbé hasznos a kardiovaszkuláris események előrejelzésében.

Metabolikus szindróma – prediabetes – 2-es típusú diabetes

A 2-es típusú diabetes hosszú, olykor lappangó kórfejlődése alapján a manifeszt cukorbetegség kórmegelőző állapotait időben történő vizsgálattal fel lehet ismerni. Az Egyesült Államokból származó elnevezés szerint prediabetes névvel illelhető a csökkent glükóztolerancia (IGT) és az emelkedett éhomi vércukor (IFG). Ma nevezéktanilag a metabolikus szindrómát nem soroljuk a prediabetes fogalmkörébe, de nem vitás, hogy a 2-es típusú diabetes kórfejlődésének legelőjén – az esetek döntő többségében – a metabolikus szindróma létével számolni kell.

A metabolikus szindróma elmélete körül kibontakozó szakmai vita

A metabolikus szindróma koncepcióját 2005–2006 táján erőteljes szakmai kritikák érték. E vita kiterjedt a szindróma egyes komponenseinek jelentőségére, többen a szindróma létét is kétségbe vonták. Az Amerikai és az Európai Diabetes Társaság (ADA/EASD) közösen kiadott közleményben megkérdőjelezte a metabolikus szindróma létjogosultságát. A szindrómával kapcsolatos kételyeket nyolc pontban foglalták össze:

1. A szindróma egyik kritériumrendszere sem kelően megalapozott.
2. A diabetes bevonása a kritériumrendszerbe indokolatlan, megkérdőjelezhető.
3. Nem kellően bizonyított, hogy az inzulinrezisztencia a háttérben álló alapvető oki tényező.
4. Több kardiovaszkuláris kockázati tényező bevonása vagy mellőzése esetleges.
5. A szindróma kardiovaszkuláris kockázatot előrejelző értéke attól függően változik, hogy az adott személynél mely kockázati tényezők vannak jelen.
6. A szindróma által jelzett kardiovaszkuláris kockázat nem nagyobb, mint az egyes összetevők összege.
7. Az egyes összetevők kezelésén túl a szindrómának egyéb, specifikus terápiája nincs.
8. A szindróma diagnosztizálásának klinikai hasznossága kérdéses.

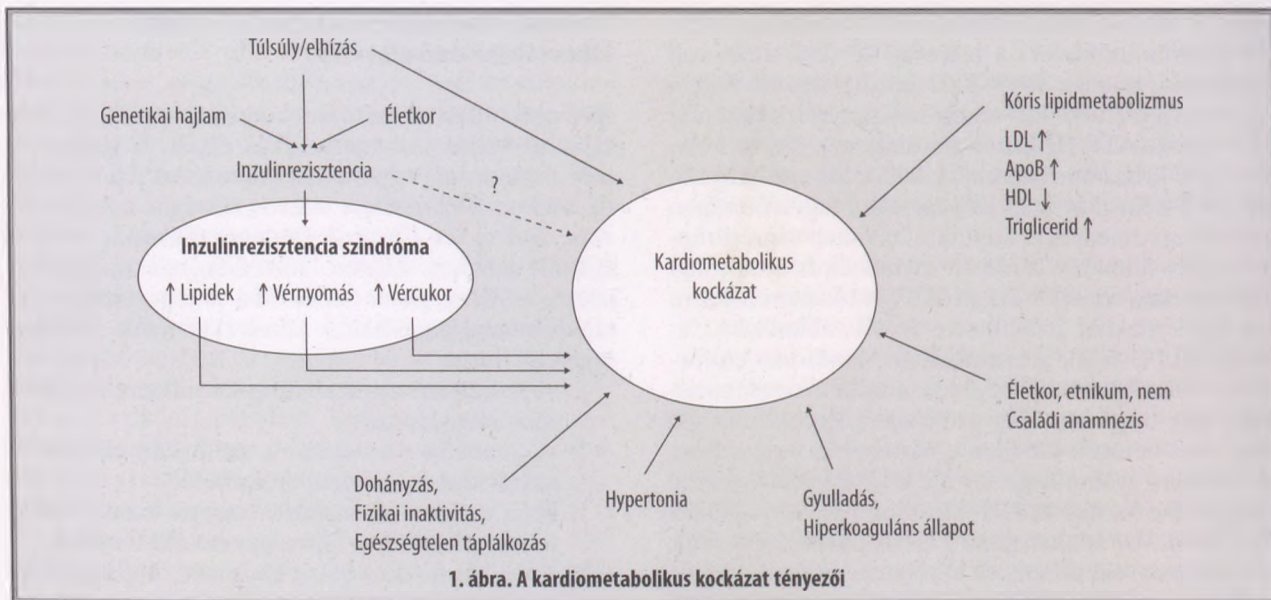
A publikálást követően számos cikk jelent meg a metabolikus szindróma ellen és mellett, több tanulmány vizsgálta a metabolikus szindróma klinikai hasznosságát, szerepét a kardiovaszkuláris morbiditás és a diabetes előrejelzésében. Napjainkra a vita lezártnak tekinthető. Fontos, hogy

- az elméleti bizonytalanság ellenére senki sem kérdőjelezte meg a metabolikus szindróma klinikai hasznát, a metabolikus szindróma létét, jelentőségét vitató kutatók sem vonták kétségbe a kardiovaszkuláris kockázati tényezők halmozott előfordulásának tényét;
- ebből adódóan egy adott betegnél bármely kardiovaszkuláris kockázati tényező azonosítása után a többi rizikófaktort is keresni, illetve kezelni kell.

Az ellentmondások feloldását szolgálja a kardiometabolikus kockázat fogalma, amely szélesebb körben értelmezi a kardiovaszkuláris kockázati tényezők összefüggését.

A kardiometabolikus kockázat fogalma

Nem vitás, hogy a kardiovaszkuláris kockázat alakulásában a metabolikus szindróma komponensein túl más tényezőknek (összcholeszterin, dohányzás, életkor, családi kórelőzmény) is szerepe lehet, a prognó-



zis megítéléséhez ezeket is számításba kell venni. A globális kardiometabolikus kockázatbecslésnél ezért a hagyományos kockázati tényezőkhöz kívül újabb rizikófaktorok is szerepet kapnak. A kardiometabolikus kockázat fogalma – elismerve a metabolikus szindróma klinikai hasznát – annál sokkal szélesebb körben értelmezi a globális kardiovaszkuláris kockázatot. A kardiometabolikus kockázat így magában foglalja a klasszikus kockázati tényezőket (hypertonia, dyslipidaemia, glukóztolerancia, dohányzás, életkor, pozitív családi anamnézis, fizikai inaktivitás), az újabban felismert rizikófaktorokat (abdominális obesitas, inzulínrezisztencia szindróma), továbbá a gyulladást és a protrombotikus állapotot jelző kockázati tényezőket is (1. ábra).

Nyilvánvaló, hogy a globális kardiometabolikus kockázat felismerése és megfelelő kezelése a kardiovaszkuláris morbiditás/mortalitás csökkentéséhez vezet. A holisztikus szemléletű terápia, vagyis az összes felismert kardiovaszkuláris kockázati tényező

intenzív, célérték-orientált kezelésének eredményességét a kardiovaszkuláris morbiditás/mortalitás csökkentésében prospektív vizsgálat is igazolta. Nem vitatható, hogy a mindennapi klinikai gyakorlatunkban is a holisztikus szemléletű terápiát kell megvalósítanunk. Újabb adatok alapján az is igazolható, hogy e ténykedésnek nemcsak aktuális, hanem késői kedvező hatásával is számolni lehet.

Irodalom

1. **Jermendy Gy:** Miért lett a centrális típusú elhízás a metabolikus szindróma nemzetközi diagnosztikai kritériumrendszerének alapvető eleme? *Metabolizmus* 2006; **4**: 51-56.
2. **Jermendy Gy:** A szív- és érrendszeri betegségek kockázatát csökkentő terápia késői hatásai. A kardiometabolikus terápiás memória hipotézise. *LAM* 2008; **18**: 459-466.
3. **Nádas J, Jermendy Gy:** A metabolikus szindrómától a kardiometabolikus kockázat fogalmáig. *Orv Hetil* 2009; **150**: 821-829.

Amikor a metformin nem elég,* hasznosítsuk szervezetének saját inzulinját!

- Az Avandamet javítja a szervezet saját inzulinjának felhasználását:¹⁻⁴
- javítja a β -sejt funkciót^{1,3-5}
- helyreállítja és fenntartja a glikémiás kontrollt.^{1,6}

AVANDAMET®
rosiglitazone maleate / metformin HCl

*Maximális tolerálható dózisban szedett metformin esetén

Hatóanyag: 2/500 lomtábla: 2 mg roziglitazon és 500 mg metformin lomtábla: 2 mg roziglitazon és 1000 mg metformin lomtábla: 4 mg roziglitazon és 2000 mg metformin lomtábla: 4 mg roziglitazon és 4000 mg metformin lomtábla: 8 mg roziglitazon és 8000 mg metformin lomtábla: 16 mg roziglitazon és 16000 mg metformin lomtábla: 32 mg roziglitazon és 32000 mg metformin lomtábla: 64 mg roziglitazon és 64000 mg metformin lomtábla: 128 mg roziglitazon és 128000 mg metformin lomtábla: 256 mg roziglitazon és 256000 mg metformin lomtábla: 512 mg roziglitazon és 512000 mg metformin lomtábla: 1024 mg roziglitazon és 1024000 mg metformin lomtábla: 2048 mg roziglitazon és 2048000 mg metformin lomtábla: 4096 mg roziglitazon és 4096000 mg metformin lomtábla: 8192 mg roziglitazon és 8192000 mg metformin lomtábla: 16384 mg roziglitazon és 16384000 mg metformin lomtábla: 32768 mg roziglitazon és 32768000 mg metformin lomtábla: 65536 mg roziglitazon és 65536000 mg metformin lomtábla: 131072 mg roziglitazon és 131072000 mg metformin lomtábla: 262144 mg roziglitazon és 262144000 mg metformin lomtábla: 524288 mg roziglitazon és 524288000 mg metformin lomtábla: 1048576 mg roziglitazon és 1048576000 mg metformin lomtábla: 2097152 mg roziglitazon és 2097152000 mg metformin lomtábla: 4194304 mg roziglitazon és 4194304000 mg metformin lomtábla: 8388608 mg roziglitazon és 8388608000 mg metformin lomtábla: 16777216 mg roziglitazon és 16777216000 mg metformin lomtábla: 33554432 mg roziglitazon és 33554432000 mg metformin lomtábla: 67108864 mg roziglitazon és 67108864000 mg metformin lomtábla: 134217728 mg roziglitazon és 134217728000 mg metformin lomtábla: 268435456 mg roziglitazon és 268435456000 mg metformin lomtábla: 536870912 mg roziglitazon és 536870912000 mg metformin lomtábla: 1073741824 mg roziglitazon és 1073741824000 mg metformin lomtábla: 2147483648 mg roziglitazon és 2147483648000 mg metformin lomtábla: 4294967296 mg roziglitazon és 4294967296000 mg metformin lomtábla: 8589934592 mg roziglitazon és 8589934592000 mg metformin lomtábla: 17179869184 mg roziglitazon és 17179869184000 mg metformin lomtábla: 34359738368 mg roziglitazon és 34359738368000 mg metformin lomtábla: 68719476736 mg roziglitazon és 68719476736000 mg metformin lomtábla: 137438953472 mg roziglitazon és 137438953472000 mg metformin lomtábla: 274877906944 mg roziglitazon és 274877906944000 mg metformin lomtábla: 549755813888 mg roziglitazon és 549755813888000 mg metformin lomtábla: 1099511627776 mg roziglitazon és 1099511627776000 mg metformin lomtábla: 2199023255552 mg roziglitazon és 2199023255552000 mg metformin lomtábla: 4398046511104 mg roziglitazon és 4398046511104000 mg metformin lomtábla: 8796093022208 mg roziglitazon és 8796093022208000 mg metformin lomtábla: 17592186044416 mg roziglitazon és 17592186044416000 mg metformin lomtábla: 35184372088832 mg roziglitazon és 35184372088832000 mg metformin lomtábla: 70368744177664 mg roziglitazon és 70368744177664000 mg metformin lomtábla: 140737488355328 mg roziglitazon és 140737488355328000 mg metformin lomtábla: 281474976710656 mg roziglitazon és 281474976710656000 mg metformin lomtábla: 562949953421312 mg roziglitazon és 562949953421312000 mg metformin lomtábla: 1125899906842624 mg roziglitazon és 1125899906842624000 mg metformin lomtábla: 2251799813685248 mg roziglitazon és 2251799813685248000 mg metformin lomtábla: 4503599627370496 mg roziglitazon és 4503599627370496000 mg metformin lomtábla: 9007199254740992 mg roziglitazon és 9007199254740992000 mg metformin lomtábla: 18014398509481984 mg roziglitazon és 18014398509481984000 mg metformin lomtábla: 36028797018963968 mg roziglitazon és 36028797018963968000 mg metformin lomtábla: 72057594037927936 mg roziglitazon és 72057594037927936000 mg metformin lomtábla: 144115188075855872 mg roziglitazon és 144115188075855872000 mg metformin lomtábla: 288230376151711744 mg roziglitazon és 288230376151711744000 mg metformin lomtábla: 576460752303423488 mg roziglitazon és 576460752303423488000 mg metformin lomtábla: 1152921504606846976 mg roziglitazon és 1152921504606846976000 mg metformin lomtábla: 2305843009213693952 mg roziglitazon és 2305843009213693952000 mg metformin lomtábla: 4611686018427387904 mg roziglitazon és 4611686018427387904000 mg metformin lomtábla: 9223372036854775808 mg roziglitazon és 9223372036854775808000 mg metformin lomtábla: 18446744073709551616 mg roziglitazon és 18446744073709551616000 mg metformin lomtábla: 36893488147419103232 mg roziglitazon és 36893488147419103232000 mg metformin lomtábla: 73786976294838206464 mg roziglitazon és 73786976294838206464000 mg metformin lomtábla: 147573952589676412928 mg roziglitazon és 147573952589676412928000 mg metformin lomtábla: 295147905179352825856 mg roziglitazon és 295147905179352825856000 mg metformin lomtábla: 590295810358705651712 mg roziglitazon és 590295810358705651712000 mg metformin lomtábla: 1180591620717411303424 mg roziglitazon és 1180591620717411303424000 mg metformin lomtábla: 2361183241434822606848 mg roziglitazon és 2361183241434822606848000 mg metformin lomtábla: 4722366482869645213696 mg roziglitazon és 4722366482869645213696000 mg metformin lomtábla: 9444732965739290427392 mg roziglitazon és 9444732965739290427392000 mg metformin lomtábla: 18889465931478580854784 mg roziglitazon és 18889465931478580854784000 mg metformin lomtábla: 37778931862957161709568 mg roziglitazon és 37778931862957161709568000 mg metformin lomtábla: 75557863725914323419136 mg roziglitazon és 75557863725914323419136000 mg metformin lomtábla: 151115727451828646838272 mg roziglitazon és 151115727451828646838272000 mg metformin lomtábla: 302231454903657293676544 mg roziglitazon és 302231454903657293676544000 mg metformin lomtábla: 604462909807314587353088 mg roziglitazon és 604462909807314587353088000 mg metformin lomtábla: 1208925819614629174706176 mg roziglitazon és 1208925819614629174706176000 mg metformin lomtábla: 2417851639229258349412352 mg roziglitazon és 2417851639229258349412352000 mg metformin lomtábla: 4835703278458516698824704 mg roziglitazon és 4835703278458516698824704000 mg metformin lomtábla: 9671406556917033397649408 mg roziglitazon és 9671406556917033397649408000 mg metformin lomtábla: 19342813113834066795298816 mg roziglitazon és 19342813113834066795298816000 mg metformin lomtábla: 38685626227668133590597632 mg roziglitazon és 38685626227668133590597632000 mg metformin lomtábla: 77371252455336267181195264 mg roziglitazon és 77371252455336267181195264000 mg metformin lomtábla: 154742504910672534362390528 mg roziglitazon és 154742504910672534362390528000 mg metformin lomtábla: 309485009821345068724781056 mg roziglitazon és 309485009821345068724781056000 mg metformin lomtábla: 618970019642690137449562112 mg roziglitazon és 618970019642690137449562112000 mg metformin lomtábla: 1237940039285380274899124224 mg roziglitazon és 1237940039285380274899124224000 mg metformin lomtábla: 2475880078570760549798248448 mg roziglitazon és 2475880078570760549798248448000 mg metformin lomtábla: 4951760157141521099596496896 mg roziglitazon és 4951760157141521099596496896000 mg metformin lomtábla: 9903520314283042199193993792 mg roziglitazon és 9903520314283042199193993792000 mg metformin lomtábla: 19807040628566084398387987584 mg roziglitazon és 19807040628566084398387987584000 mg metformin lomtábla: 39614081257132168796775975168 mg roziglitazon és 39614081257132168796775975168000 mg metformin lomtábla: 79228162514264337593551950336 mg roziglitazon és 79228162514264337593551950336000 mg metformin lomtábla: 158456325028528675187103900672 mg roziglitazon és 158456325028528675187103900672000 mg metformin lomtábla: 316912650057057350374207801344 mg roziglitazon és 316912650057057350374207801344000 mg metformin lomtábla: 633825300114114700748415602688 mg roziglitazon és 633825300114114700748415602688000 mg metformin lomtábla: 1267650600228229401496831205376 mg roziglitazon és 1267650600228229401496831205376000 mg metformin lomtábla: 2535301200456458802993662410752 mg roziglitazon és 2535301200456458802993662410752000 mg metformin lomtábla: 5070602400912917605987324821504 mg roziglitazon és 5070602400912917605987324821504000 mg metformin lomtábla: 10141204801825835211974649643008 mg roziglitazon és 10141204801825835211974649643008000 mg metformin lomtábla: 20282409603651670423949299286016 mg roziglitazon és 20282409603651670423949299286016000 mg metformin lomtábla: 40564819207303340847898598572032 mg roziglitazon és 40564819207303340847898598572032000 mg metformin lomtábla: 81129638414606681695797197144064 mg roziglitazon és 81129638414606681695797197144064000 mg metformin lomtábla: 162259276829213363391594394288128 mg roziglitazon és 162259276829213363391594394288128000 mg metformin lomtábla: 324518553658426726783188788576256 mg roziglitazon és 324518553658426726783188788576256000 mg metformin lomtábla: 649037107316853453566377577152512 mg roziglitazon és 649037107316853453566377577152512000 mg metformin lomtábla: 1298074214633707107132755154305024 mg roziglitazon és 1298074214633707107132755154305024000 mg metformin lomtábla: 2596148429267414214265510308610048 mg roziglitazon és 2596148429267414214265510308610048000 mg metformin lomtábla: 5192296858534828428531020617220096 mg roziglitazon és 5192296858534828428531020617220096000 mg metformin lomtábla: 10384593717069656857062041234440192 mg roziglitazon és 10384593717069656857062041234440192000 mg metformin lomtábla: 20769187434139313714124082468880384 mg roziglitazon és 20769187434139313714124082468880384000 mg metformin lomtábla: 41538374868278627428248164937760768 mg roziglitazon és 41538374868278627428248164937760768000 mg metformin lomtábla: 83076749736557254856496329875521536 mg roziglitazon és 83076749736557254856496329875521536000 mg metformin lomtábla: 166153499473114509712992659751042672 mg roziglitazon és 166153499473114509712992659751042672000 mg metformin lomtábla: 33230699894622901942598531950205344 mg roziglitazon és 33230699894622901942598531950205344000 mg metformin lomtábla: 6646139978924580388519706390040688 mg roziglitazon és 6646139978924580388519706390040688000 mg metformin lomtábla: 13292279957849160777039412780081376 mg roziglitazon és 13292279957849160777039412780081376000 mg metformin lomtábla: 26584559915698321554078825560162752 mg roziglitazon és 26584559915698321554078825560162752000 mg metformin lomtábla: 53169119831396643108157651120325504 mg roziglitazon és 53169119831396643108157651120325504000 mg metformin lomtábla: 106338239662793286216315302240651008 mg roziglitazon és 106338239662793286216315302240651008000 mg metformin lomtábla: 2126764793255865724326306044813021024 mg roziglitazon és 2126764793255865724326306044813021024000 mg metformin lomtábla: 4253529586511731448652612089626044048 mg roziglitazon és 4253529586511731448652612089626044048000 mg metformin lomtábla: 8507059173023462897305224179250888096 mg roziglitazon és 8507059173023462897305224179250888096000 mg metformin lomtábla: 17014118346046925794610448358501776192 mg roziglitazon és 17014118346046925794610448358501776192000 mg metformin lomtábla: 34028236692093851589220896717003552384 mg roziglitazon és 34028236692093851589220896717003552384000 mg metformin lomtábla: 68056473384187703178441793434007107776 mg roziglitazon és 68056473384187703178441793434007107776000 mg metformin lomtábla: 136112946768375406356883586868014355552 mg roziglitazon és 136112946768375406356883586868014355552000 mg metformin lomtábla: 272225893536750812713767173736028711104 mg roziglitazon és 272225893536750812713767173736028711104000 mg metformin lomtábla: 544451787073501625427534347472057422208 mg roziglitazon és 544451787073501625427534347472057422208000 mg metformin lomtábla: 1088903574147003250855068694944114844416 mg roziglitazon és 1088903574147003250855068694944114844416000 mg metformin lomtábla: 2177807148294006501710137389888229688832 mg roziglitazon és 2177807148294006501710137389888229688832000 mg metformin lomtábla: 4355614296588013003420274779776459377664 mg roziglitazon és 4355614296588013003420274779776459377664000 mg metformin lomtábla: 8711228593176026006840549559552918755328 mg roziglitazon és 8711228593176026006840549559552918755328000 mg metformin lomtábla: 1742245718635205201368109911910837511056 mg roziglitazon és 1742245718635205201368109911910837511056000 mg metformin lomtábla: 3484491437270410402736219823821675022112 mg roziglitazon és 3484491437270410402736219823821675022112000 mg metformin lomtábla: 6968982874540820805472439647643350044224 mg roziglitazon és 6968982874540820805472439647643350044224000 mg metformin lomtábla: 13937965749081641610944879295286700088448 mg roziglitazon és 13937965749081641610944879295286700088448000 mg metformin lomtábla: 27875931498163283221889757990573401776896 mg roziglitazon és 27875931498163283221889757990573401776896000 mg metformin lomtábla: 5575186299632656644377951598114680355392 mg roziglitazon és 5575186299632656644377951598114680355392000 mg metformin lomtábla: 11150372599265313288755903196229360710784 mg roziglitazon és 11150372599265313288755903196229360710784000 mg metformin lomtábla: 22300745198530626577511806392458721421568 mg roziglitazon és 22300745198530626577511806392458721421568000 mg metformin lomtábla: 44601490397061253155023612784917442843136 mg roziglitazon és 44601490397061253155023612784917442843136000 mg metformin lomtábla: 89202980794122506310047225569834885686272 mg roziglitazon és 89202980794122506310047225569834885686272000 mg metformin lomtábla: 178405961588245012620094451139669773772544 mg roziglitazon és 178405961588245012620094451139669773772544000 mg metformin lomtábla: 356811923176490025240188902279339547545088 mg roziglitazon és 356811923176490025240188902279339547545088000 mg metformin lomtábla: 713623846352980050480377804558679095090176 mg roziglitazon és 713623846352980050480377804558679095090176000 mg metformin lomtábla: 1427247692705960100960755609117358190180352 mg roziglitazon és 1427247692705960100960755609117358190180352000 mg metformin lomtábla: 2854495385411920201921511218234716380360704 mg roziglitazon és 2854495385411920201921511218234716380360704000 mg metformin lomtábla: 5708990770823840403843022436469432760721408 mg roziglitazon és 5708990770823840403843022436469432760721408000 mg metformin lomtábla: 11417981541647680807686044872938865521442816 mg roziglitazon és 11417981541647680807686044872938865521442816000 mg metformin lomtábla: 22835963083295361615372089745877321042885432 mg roziglitazon és 22835963083295361615372089745877321042885432000 mg metformin lomtábla: 4567192616659072323074417949175464208576864 mg roziglitazon és 4567192616659072323074417949175464208576864000 mg metformin lomtábla: 9134385233318144646148835898350928417153728 mg roziglitazon és 9134385233318144646148835898350928417153728000 mg metformin lomtábla: 18268770466636289292297671796701856834227552 mg roziglitazon és 18268770466636289292297671796701856834227552000 mg metformin lomtábla: 3653754093327257858459534393340371368445504 mg roziglitazon és 3653754093327257858459534393340371368445504000 mg metformin lomtábla: 7307508186654515716919068786680742736891008 mg roziglitazon és 7307508186654515716919068786680742736891008000 mg metformin lomtábla: 14615016373309031433838137573361485473782016 mg roziglitazon és 14615016373309031433838137573361485473782016000 mg metformin lomtábla: 29230032746618062867676275146723709475644032 mg roziglitazon és 29230032746618062867676275146723709475644032000 mg metformin lomtábla: 58460065493236125735352550293447418951288064 mg roziglitazon és 58460065493236125735352550293447418951288064000 mg metformin lomtábla: 116920130986472251470705100586894837902576128 mg roziglitazon és 116920130986472251470705100586894837902576128000 mg metformin lomtábla: 233840261972944502941410201173789675805152512 mg roziglitazon és 233840261972944502941410201173789675805152512000 mg metformin lomtábla: 467680523945889005882820402347579351601025024 mg roziglitazon és 467680523945889005882820402347579351601025024000 mg metformin lomtábla: 935361047891778011765640804695158703202050048 mg roziglitazon és 935361047891778011765640804695158703202050048000 mg metformin lomtábla: 187072209578355602353128160939031744040400096 mg roziglitazon és 187072209578355602353128160939031744040400096000 mg metformin lomtábla: 374144419156711204706256318778063488080800192 mg roziglitazon és 374144419156711204706256318778063488080800192000 mg metformin lomtábla: 748288838313422409412512637556126977616160384 mg roziglitazon és 748288838313422409412512637556126977616160384000 mg metformin lomtábla: 149657767662684481822502527511225395232320768 mg roziglitazon és 149657767662684481822502527511225

Erőteljes HbA_{1c} csökkentés 2-es típusú diabéteszben, ha metforminnal nem érhető el a HbA_{1c} <7% célérték^{1,2}

Rövidített alkalmazási előírás: VELMETIA® 50 mg/1000 mg filmtabletta 56x

Hatóanyag: 50 mg szitagliptin (foszfát-monohidrát formájában) és 1000 mg metformin-hidroklorid tablettánként. **Javallatok:** Glikémiás kontroll javítására 2-es típusú diabéteszes betegeknek, akiknél a diéta és testmozgás mellett adott, maximálisan tolerálható adagú metformin nem biztosít megfelelő vércukorkontrollt, vagy akiket már szitagliptin és metformin (M) kombinációjával kezelnek. Szulfonilureával (SU) kombinációban (hármás kombinációs terápiaként) olyan betegeknek, akiknél M+SU maximálisan tolerálható adagja nem biztosít megfelelő vércukorkontrollt. PPAR γ -agonistával (pl. tiazolidindionnal) hármás kombinációban olyan betegeknek, akiknél M+ PPAR γ -agonista maximálisan tolerálható adagja nem biztosít megfelelő vércukorkontrollt.

Ellenjavallatok: A hatóanyagokkal vagy bármely segédanyaggal szembeni túlérzékenység, diabéteszes ketoacidózis, diabéteszes kómát megelőző állapot, közepesen súlyos vagy súlyos vesekárosodás (kreatinin clearance <60 ml/min). A vesefunkciót befolyásoló akut állapotok, például: kiszáradás, súlyos fertőzés, sokk, jódtartalmú kontrasztanyag intravaszkuláris alkalmazása. Olyan akut vagy krónikus betegség, mely szövet-hypoxiát okozhat, például: szív- vagy légzésleállás, nemrég lezajlott myocardialis infarktus, sokk. Májkárosodás, akut alkoholos intoxikáció, alkoholizmus. Terhesség, szoptatás. **Adagolás:** Egyéni, általában napi 2x1 tablettát, étkezés közben. (A szitagliptin max. napi dózisa 100 mg.) Szulfonilureával való kombináció esetén hipoglikémia veszélye miatt a szulfonilurea dózisának csökkentése jöhet szóba. 75 év felett körültekintően kell eljárni. Minden betegnek folytatnia kell az egyenletes napi szénhidrátbevitellel járó diétáját, túlsúlyos betegeknek a csökkentett energiabevitellel járó diétát. **Főbb mellékhatások (>1%):** M+ SU-val: székrekedés, hipoglikémia; M+ PPAR γ -agonistával (roziglitazon): fejfájás, hasmenés, hányás, hipoglikémia, perifériás ödéma.

A szitagliptin forgalombahozatalát követően jelentett mellékhatások (gyakoriság nem ismert): túlérzékenységi reakciók, anafilaxia, angioödéma, kiütés, urticaria, exfoliatív bőrelváltozások, Stevens-Johnson szindróma.

Csak vényre kiadható gyógyszer. Felírás előtt kérjük, olvassa el a teljes alkalmazási előírást!

EU Tk: EU/1/08/456/010 A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2008. július 16.

29/07/2009 Velmetia BMS-H-C-862-II-15 Szöveg ellenőrizve: 2009. 08. 17.

www.emea.europa.eu

Árinformáció*: Velmetia® 50/1000 mg filmtabletta 56x

Fogy. ár: 11 116 Ft; Eü. emelt tám: 7 781 Ft (EÜ 70%; 1. pont); Eü. emelt tér. díj: 3 335 Ft



Hatékonyan alkalmazható a 2-es típusú diabétesz kombinációs terápiájában³

Rövidített alkalmazási előírás: XELEVIA® 100 mg filmtabletta 28x

Hatóanyag: 100 mg szitagliptin (foszfát-monohidrát formájában) tablettánként. **Javallatok:** 2-es típusú diabéteszes betegek glikémiás kontrolljának javítására kiegészítő terápiaként, akiknél a diéta és testmozgás mellett adott metformin vagy szulfonilurea vagy szulfonilurea+metformin vagy PPAR γ -agonista vagy a PPAR γ -agonista+metformin nem biztosít megfelelő vércukorkontrollt. A szulfonilurea és Xelevia kettős kombináció akkor javallt, ha a metformin kontraindikált vagy nem tolerálható. **Ellenjavallatok:** Túlérzékenység. **Figyelmeztetés:** Terhességben, szoptatáskor nem adható; súlyos máj- és közepesúlyos-súlyos veseelégtelenségben, ill. 18 év alatt tapasztalatok hiányában nem javasolt. **Adagolás:** 1x1 tabl. Szulfonilureával való kombináció esetén hipoglikémia veszélye miatt a szulfonilurea dózisának csökkentése jöhet szóba. 75 év felett körültekintően kell eljárni. **Főbb mellékhatások (>1%):** metforminnal adva: hányinger; szulfonilureával: hipoglikémia; szulfonilurea+metforminnal: hipoglikémia, székrekedés; PPAR γ -agonistával: hipoglikémia, perifériás ödéma, pioglitzazonnal puffadás is, roziglitazonnal: hasmenés, hányás is. PPAR γ -agonista+metforminnal: hasmenés, hasi fájdalom, hipoglikémia, perifériás ödéma, fejfájás.

A szitagliptin forgalombahozatalát követően jelentett mellékhatások (gyakoriság nem ismert): túlérzékenységi reakciók, anafilaxia, angioödéma, kiütés, urticaria, exfoliatív bőrelváltozások, Stevens-Johnson szindróma.

Csak vényre kiadható gyógyszer. Felírás előtt kérjük, olvassa el a teljes alkalmazási előírást!

EU Tk: EU/1/07/382/014 A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2007. március 21.

29/05/2009 Xelevia-H-C-762-II-07 Szöveg ellenőrizve: 2009. július 6.

www.emea.europa.eu

Árinformáció*: XELEVIA® 100 mg filmtabletta 28x:

Fogy. ár: 10 400 Ft; Eü. emelt tám. (EÜ 70% 1. pont): 7 280 Ft;

Eü. emelt tér. díj: 3 120 Ft

* Termékeink árváltozásával és rendelkezésével kapcsolatos információkért forduljon orvosiátutató kollégáinkhoz, ill. ezekről tájékozódhat az Országos Egészségbiztosítási Pénztár honlapján: www.nep.hu.

Referencia 1 Chaiyabon B, Karasik A, Liu J et al. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone. Diabetes Care 2008;29:2638-2643. 2. VELMETIA (sitagliptin + metformin, MSD) alkalmazási előírás (www.emea.europa.eu) 3. XELEVIA (sitagliptin, MSD) alkalmazási előírás (www.emea.europa.eu)

A XELEVIA® és a VELMETIA® a Merck & CO., INC., Whitehouse Station, NJ, USA bejegyzett védjegye.

Copyright © MERCK & CO., INC., Whitehouse Station, N.J., USA 2009. Minden jog fenntartva 31 JUL-2011 JAN-2009-HU-2396 J

További információ: Egis Nyrt. marketingfőosztály 1134 Budapest, Lehel u. 15.,

tel.: 469-22-22, fax: 469-24-59, e-mail: mid.opr@egis.hu honlap: www.egis.hu

Lezárás dátuma: 2009. 09. 10.



A 2-ES TÍPUSÚ DIABETES KEZELÉSE

Dr. Winkler Gábor

Fővárosi Önkormányzat Szent János Kórház, II. Belgyógyászat – Diabetológia, Budapest

RÖVIDÍTÉSEK: **ADA:** Amerikai Diabetes Társaság (American Diabetes Association); **2DM:** 2-es típusú diabetes mellitus; **DPP-4:** dipeptidil-peptidáz-4; **EASD:** Európai Diabetes Társaság (European Association for the Study of Diabetes); **e:** becsült (estimated); **GFR:** glomeruláris filtrációs ráta; **GLP-1:** glukagon-szerű peptid (glukagon-like peptide)-1; **ICT:** intenzív konzervatív inzulinkezelés (intensified conservative insulin treatment), a PPT korábbi neve; **IMT:** intenzív keverékterápia (intensified mixture therapy); **MDT:** Magyar Diabetes Társaság; **MNT:** orvosi táplálkozási terápia (medical nutrition therapy); **NPH (inzulin):** neutrális protamin Hagedorn; **PGR:** prandiális glukózregulátor; **pp:** posztprandiális; **PPT:** prandiális keverékterápia (prandial premix treatment); **SU:** szulfanilurea, **TZD:** tiazolidinon

A 2-es típusú cukorbetegség (2DM) a diabetes leggyakoribb formája. Fokozott keringési kockázattal társuló, progresszív természetű, jóval manifesztációját megelőzően kezdődő komplex anyagcsere-betegség, amelynek patogenetikai hátterét az inzulinhatás és -elválasztás egyaránt kimutatható, de esetenként változó mértékű károsodása, valamint a béta-sejttömeg előrehaladó csökkenése – döntő mértékben az apoptosis fokozódása –, a béta-sejtműködés károsodása, majd megszűnése képezi. Az esetek túlnyomó többségében az inzulinhatás csökkenése (inzulinrezisztencia) a folyamatot elindító tényező, amit azonban csaknem egyidejűleg kísér az inzulinszekréció zavara is.

Kezelésének fő vonalai a fentiekből adódnak, amelyek (korai kórismézés, a veszélyeztetettek célzott szűrése, a diabetes előállapotaiban lévők intenzív életmódkezelése mellett):

- az akut anyagcsere-kisiklások (meghatározását ld. lejjebb) megelőzése, az érintett személy megfelelő életminőségének biztosítása,
- a keringési kockázati tényezők felismeréstől kezdve célértékre történő kezelése (testsúlykontroll, hatékony antihyperglykémias, vérzsír- és vérnyomáscsökkentő kezelés, thrombocytáaggregáció-gátlás) az állapotot kísérő fokozott keringési kockázat lehető legteljesebb csökkentése céljából,
- a potenciális nagy- és kisér-szövődmények megelőzése, késleltetése, a már kialakultak progressziójának lassítása, a még reverzibilis stádiumúak visszafordítása.

Figyelembe véve, hogy a felsorolt kockázati tényezők (súlytöbblet/elhízás, hypertonia, hyper- és dyslipidaemia, az alvadási viszonyok megváltozása, prokoaguláns hatások felerősödése) kezelési lehetőségeivel más előadások részletesen foglalkoznak, ez az áttekintés a kívánt glikémiás kontroll és az ezt biztosító vércukorcsökkentő kezelés kérdéskörére összpontosít.

A kívánt glikémiás kontroll

Meghatározó szempont, hogy minden 2DM-es betegen a kívánt glukometabolikus állapotot (nem várandós állapotban: éhomi vércukor <6,0 mmol/l, étkezés után 1,5 órával mért posztprandiális [pp.] vércukorszint <7,5 mmol/l, HbA_{1c}<7,0%) tartósan fenntartó kezelésre kell törekedni, ha annak feltételei biztosítottak. Azokban az esetekben, ahol a célértékre történő kezelés nem kivitelezhető (az életkilátásokat a diabestől függetlenül rontó társbetegség, hátrányos mentális/szociális állapot, a megfelelő kooperáció hiánya), illetve elkésztett (már irreverzibilis stádiumú szövődmények fennállása, vagy ha a szoros anyagcsere-vezetés életminőséget rontó hatása nagyobb, mint a további kezeléstől várható előny), a beteg megfelelő életminőségének biztosítása és a szövődmények további romlásának lassítása a feladat. A glikémiás célértékek egyes esetekben (prekonceptcionális gondozás, terhesség) alacsonyabbak a felsoroltaknál, de fiatal, aktív életvezetésű, keringési szövődményektől mentes betegeken is csökkenthetők az elérhető, az életvezetést még nem zavaró mértékig. A közelmúltban zárult, a szoros (HbA_{1c}<6,5, illetve 6,0%) vs. kevésbé szoros (HbA_{1c} 7,5–9,0%, vizsgálatonként változóan) glikémiás kontroll érszövődmények relatív kockázatára gyakorolt hatását elemző prospektív randomizált vizsgálatok (ADVANCE anyagcsere-ága, ACCORD anyagcsere-ága, VADT) külön-külön nem igazolták a HbA_{1c} <7% kezelési célérték nagy-, illetve kisér-szövődményeket általában mérséklő hatását. Egyes végpontok (ADVANCE: nephropathia, illetve microalbuminuria gyakorisága, mikrovaszkuláris szövődmények összevont alakulása, VADT: már meglévő retinopathia proliferatív formába történő átmenetele), illetve alcsoportok (ACCORD: a bevonáskor kedvezőbb anyagcsere-állapotúak [HbA_{1c}< vs. >8,0%], illetve érszövődménnyel még nem rendelkező vs. már kialakult károsodásokkal rendelkezők)

tekintetében azonban a szorosabb anyagcsere vezetés relatív kockázatcsökkentő hatása igazolható volt. Igazolta a szoros glikémiás kontroll érszövődmények kockázatát szignifikáns mértékben csökkentő hatását a UKPDS vizsgálat utánkövetése, továbbá ezt erősítette meg a felsorolt vizsgálatok metaanalízise is.

A 2DM vércukorcsökkentő kezelésének főbb szempontjai

Patogenetikai orientációjú kezelés alkalmazása kívánatos. Meghatározó szempont lenne a béta-sejttömeg vesztésének megállítása vagy lassítása, a 2DM progresszív természetének mérséklése is, s bár egyes gyógyszercsoportok (tiazolidindionok [TZD-k], inkretin hatásmechanizmusú szerek) ilyen hatásáról ismertek *in vitro* és állatkísérletes bizonyítékok, *in vivo* vonatkozásban ez idő szerint csak közvetett adatokkal rendelkezünk. A vércukorcsökkentő kezelés minden formája feltételezi megfelelő életmód-terápia (kvantált, energia- és szénhidrát-tartalmában egyaránt meghatározott étrend – új kifejezéssel orvosi táplálkozási terápia [MNT] –, valamint az életritmusba épített, napi gyakoriságú, a teherbíró képességhez igazodó fizikai aktivitás) alkalmazását, e nélkül egyetlen gyógyszer alkalmazása sem biztosíthatja a kívánt eredményt, beleértve az inzulinkezelést is. Az érintett személy a kezelés aktív részese. Az önmenedzselés elsajátíttatása – súlykontroll, étrendtervezés, ellenőrzővizsgálatok elvégzése stb. – a 2DM legenyhébb formájában is a gondozási folyamat fontos része. Ehhez nélkülözhetetlen a megfelelő betegoktatás (edukáció), s mind szélesebb körben támogatható a vércukor önellenőrzés megismerése és alkalmazása, függetlenül a jelen egészségbiztosítási gyakorlat finanszírozási lehetőségeitől.

A 2DM vércukorcsökkentő kezelésének gyakorlata

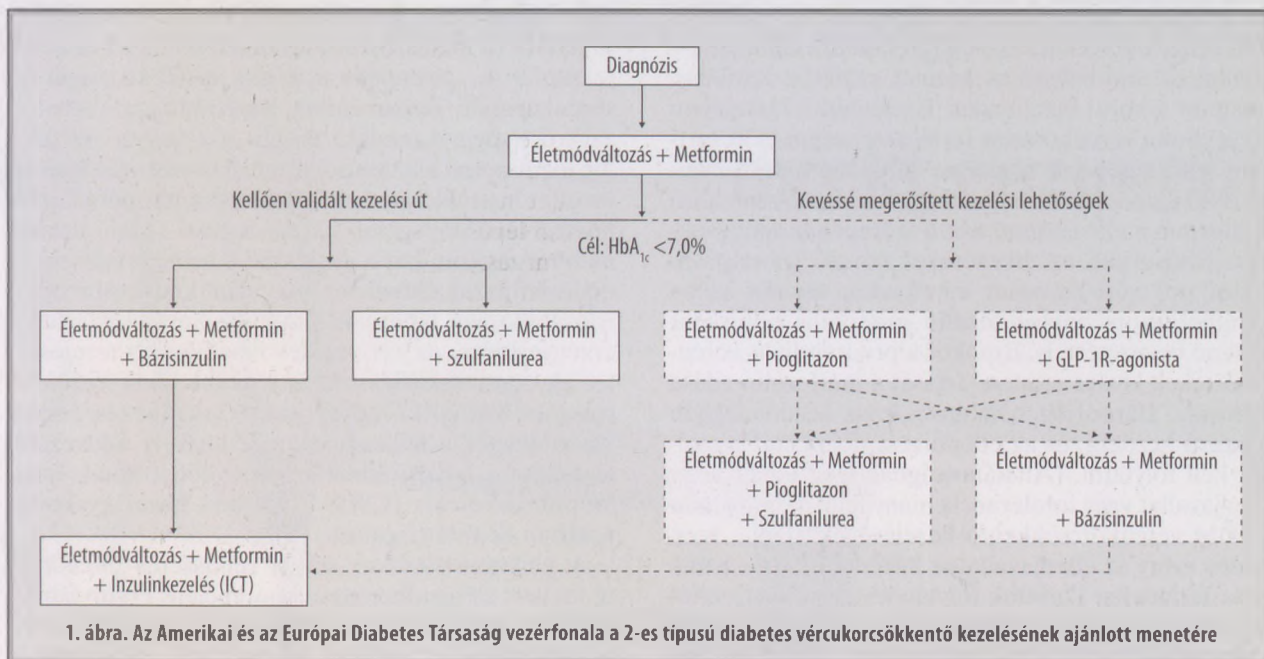
Az antidiabetikus kezelés főbb lépéseit nemzetközi, nemzeti és szakértői ajánlások foglalják keretbe. A hazai gyakorlat szempontjából a Magyar Diabetes Társaság (MDT) felnőtt cukorbetegség kórismézéséről, kezeléséről és gondozásáról kiadott, 2009. január 1-ével hatályba lépett és 2010. december 31-ig érvényes módszertani útmutatása, valamint az egyes készítmények hazai törzskönyvi előirata a meghatározó. Az MDT ajánlás a 2008 végén megjelent nemzetközi, az Amerikai (ADA) és az Európai Diabetes Társaság (EASD) szakértői által jegyzett „vezérfonal” (guideline) ismeretében és figyelembevételével íródott. Nem alkalmaz algoritmus-ábrát, álláspontját esszészerűen fejt ki.

Akut anyagcsere-kisiklás (ketoacidosis, hyperglikémiás hyperosmolaris állapot, kifejezett hyperglikémiás panaszok jellemző laboratóriumi eltérések kíséretében: éhomi vércukor >13,7, random vércukor >16,9 mmol/l, HbA_{1c} >10% és/vagy ketonuria) hiá-

nyában a kezelés első lépése életmódkezelés (a fentiek szerinti kvantált étrend és fizikai aktivitás) és metformin egyidejű bevezetése. Metformin-intolerancia vagy -ellenjavallat esetén szulfanilurea (SU)-csoportú szer az első választás. Gondos egyéni mérlegelés alapján (a „betegségkarrier” korai szakaszában felismert 2DM, enyhe anyagcsere-eltérések) nem kifogásolható első lépésben életmódkezelés önmagában történő alkalmazása, ha a 6–8 hetenkénti ellenőrzés feltételei biztosítottak. Ha a kezelési cél (ld. a kívánt glikémiás kontrollnál) 3 hónap elteltével sem teljesül, a terápia kiegészítése szükséges. Ez a teendő akkor is, ha a 6–8 hetenkénti ellenőrzések alkalmával az anyagcsere-mutatók rosszabbodása észlelhető. Hyperglykaemiára jellemző panaszok és jelentős, de az akut anyagcsere-kisiklás mértékét még el nem érő laboratóriumi eltérések, vagy az anyagcsere méltányolható okból gyors rendezésének szükségessége esetén nem kifogásolható egyéni mérlegelés alapján elsődleges kombinált vércukorcsökkentő kezelés (intolerancia vagy ellenjavallat hiányában általában metformin + inzulin secretagog szer) indítása sem. A panaszok csökkenésével, az anyagcsereértékek rendeződésével azonban célszerű a kezelés felülvizsgálata és metformin-monoterápia lehetőségének mérlegelése. (Az elsődlegesen kombinált orális antidiabetikum adását alátámasztó laboratóriumi értékek a nemzetközi gyakorlatban sem egybehangzóan rögzítettek. A hazai ajánlás – az akut anyagcsere-kisiklás definíciója és kezelésének meghatározása kivételével – egyelőre nem vette át más irányelvek azon javaslatát, ami monoterápia, kombinált orális vércukorcsökkentő kezelés és/vagy inzulin indítását az aktuális anyagcsere-állapothoz igazítja. E tekintetben azonban jól orientálhat az a több útmutatásban szereplő állásfoglalás, miszerint a mérlegelést a <, illetve ≥9,0% HbA_{1c}-érték, valamint ez utóbbihoz kifejezett hyperglikémiás panaszok társulása képezheti.)

Ha metformin vagy SU-csoportú szer adásával (és életmódkezeléssel) a kívánt glukometabolikus állapot megfelelő dózistitrálást követően sem biztosítható, kombinált antidiabetikus kezelés bevezetése szükséges. Második antidiabetikumként (bázis) inzulin, SU-csoportú szer, TZD-származék és inkretin hatásmechanizmusú készítmény (dipeptidil-peptidáz [DPP]-4-gátló vagy inkretin [GLP-1]-mimetikum) egyaránt szóba jöhet. (A GLP-1-mimetikumok közül a GLP-1-receptor-agonista természetű exenatid hazánkban ez idő szerint törzskönyvezett, de forgalomban nem lévő parenterálisan adagolandó vércukorcsökkentő, az ugyancsak injekciós kiszerezésű GLP-analóg, a liraglutid pedig törzskönyvezés alatt áll.)

Az ADA-EASD „vezérfonala” a lehetséges kombinációkat validált („kellően megerősített”) és kevésbé validált kezelési utakra osztja annak függvényében, hogy megfelelő esetszámon alapuló, illetve kellő követési idejű evidenciákkal rendelkezünk-e a kér-



déses kezelés eredményességét/biztonságosságát illetően (1. ábra). Az MDT-ajánlás használja ugyan az említett terminológiát, helyette azonban a gyakorlatot jobban segítő preferált és megengedett kombinációk elnevezést támogatja (1. táblázat).

A megfelelő kombináció kiválasztása gondos mérlegelést és a kezelésben való jártasságot igényel (2. táblázat). Általánosságban igaz, hogy minden kombináció megengedett, ami az egyes készítmények törzskönyvi előiratában szerepel. Más kérdés az egyes kombinációk emelt egészségbiztosítói támogatású rendelkezése, amelynek szempontjai részben szakmai, részben finanszírozási/gazdasági természetűek. Szakmai megfontolásokból nem adható együtt két

azonos csoportú szer (pl. két különböző SU, illetve TZD-készítmény), valamint SU és étkezési vércukor-szabályozó (prandiális glukózregulator: PGR). A jelen hazai törzskönyvi előirat szerint nem adható együtt inzulin és DPP-4-gátló sem (a tengertúli gyakorlat ettől eltérő). TZD-készítmény és inzulin együttadása ez idő szerint nem tilos, de csak kivételes esetekben, a kockázat/haszon alapos mérlegelésével, szoros ellenőrzés mellett tanácsolható.

A 2DM korszerű vércukorszökkentő kezelésének meghatározó szempontjai a korábbinál gyakoribb ellenőrzés, gyorsabb (6–8 héten belüli) terápiaváltás

1. táblázat. Preferált és megengedett antidiabetikumkombinációk a Magyar Diabetes Társaság jelenleg hatályos módszertani ajánlásában

Metformin + preferált kombinációk	MET + megengedett kombinációk
+ bázisinszulin	+ tiazolidindion
+ szulfanilurea	+ DPP-4-gátló
+ étkezésvércukor-szabályozó	+ exenatid
	+ akarbóz
Metforminintolerancia vagy -ellenjavallat esetén	
szulfanilurea + tiazolidindion	
szulfanilurea + DPP-4-gátló	
szulfanilurea + exenatid	
szulfanilurea + akarbóz	

2. táblázat. Az antidiabetikum, illetve antidiabetikumkombináció választásának főbb mérlegeléstényezői

Diabetes-függő szempontok
• a vércukor-emelkedés természete (döntően a pp., vagy az éhomi és a pp. vércukorszint emelkedett-e)
• az adott esetben inkább az inzulinhatás fokozása, vagy az inzulinhatás és -elválasztás egyidejű erősítése-e a cél
• a számításba jövő antidiabetikumok átlagos anyagcsere-javító hatása
• mennyi idő telt el a diabetes kórismézése óta (milyen működőképes béta-sejttömeggel számolhatunk)
Diabetestől független szempontok
• a beteg életkora, életvezetése
• a keringési rendszer állapota (ischaemiás szívelgtelenség fennállása vagy hiánya, hypoglykaemia kockázatának mérlegelése)
• tápláltsági állapot (BMI, haskörfogat, további súlygyarapodás potenciális kockázata, esetleges súlycsökkenés előnye)
• társbetegségek, szövödmények fennállása, stádiuma
• a beteg (család) anyagi tehervállaló képessége

nem kielégítő glikémiás kontroll esetén, az – ellenjavallat vagy intolerancia kivételével metforminalapú – kombinált antidiabetikus kezelés előtérbe kerülése, valamint a korai inzulinadás. Ez utóbbi tekintetében – az éhomi vércukorszint rendezését szem előtt tartva – első lépésként általában elhúzódó hatású inzulin (NPH-típusú készítmény vagy analóg bázisinzulin) metformin mellé történő adása szerepel az ajánlásokban. Elsősorban az étkezéseket követő (posztprandiális: pp) vércukorszint emelkedése esetén szóba kerülhet gyors hatású inzulin prandiális bolusként történő bevezetése is. Ilyenkor a preprandiális vércukorértékek kívánt szinten tartását a metformin adása biztosítja. Bármilyen kombinációt kis kezdőadagban célszerű kezdeni, és az ellenőrzést dózisztitrálás mellett kell folytatni. (Általánosságban igaz tehát, hogy ellenjavallat vagy intolerancia hiányában a metformin a 2DM vércukorcsoökkentő kezelésének alapja. Igen fontos ezért az ellenjavallatok körének pontos ismerete. Terjedelmi korlátok folytán részletes ismertetéstől ehelyütt el kell tekintenünk, kiemeljük azonban a veseműködés [szérumkreatininszint, mért vagy számított GFR-érték!], a hypoxiával járó állapotok, valamint a májműködés jelentőségét. Fontos a potenciális gyógyszer-interakciók ismerete is.)

Két, az adott esetben maximális adagú antidiabetikum nem kielégítő anyagcsere-javító hatása esetén elvben szóba jöhet harmadik vércukorcsoökkentő kiegészítő adagolása – ha azt a törzskönyvi előírás nem tiltja –, helyette azonban inkább inzulin bevezetése és az addigi antidiabetikumkombináció felülbírálata, általában csak a metformin meghagyása javasolható.

Ha inzulin és orális antidiabetikum kombinációja sem biztosítja az anyagcsere-mutatók célértéken tartását, napszakos inzulinkezelésre kell áttérni. Ennek formáját a kezelendő személy életkora, életvezetése, edukáltsága és együttműködési készsége határozza meg. Stabil anyagcserejű, közel állandó életritmusú (elsősorban idősebb) 2DM-es személyeken jól beválik gyors hatású komponenssel (humán reguláris inzulin) esetleg kiegészített intermedier inzulin, vagy előkevert (premix) készítmény napi kétszeri adása (konvencionális inzulinkezelés), aktív életvezetésű és/vagy változó elfoglaltságú (elsősorban fiatalabb) betegeken azonban szóba jön intenzív konzervatív inzulinkezelés (ICT) bevezetése is. Analóg inzulinokat alkalmazó kezelési rendszer (analóg premix készítmény napi kétszeri adása, prandiális premix kezelés [PPT, korábbi nevén: intenzív keverékterápia, IMT], analóg inzulinokat alkalmazó ICT) bevezetése csak megelő-

zően alkalmazott humán inzulinkezelés nem kielégítő hatása (a finanszírozási rendeletben előírt célérték feletti HbA_{1c}, prandiális analógok esetében magas pp vércukorszint, dokumentált, ismétlődő, az életvitelt zavaró hypoglykaemiák) esetén jön szóba. Az analóg inzulinokat alkalmazó kezelési rendszerek humán inzulint használó azonos kezelési rendszereknél jobb hosszú távú anyagcsere-javító hatása ez idő szerint nem bizonyított, bár a gyorsabb és erőteljesebb prandiális hatás, az éhomi vércukorszint kedvezőbb befolyásolhatósága, a bázisinzulin-hatás hosszabb tartamú érvényesülése, az életvezetés flexibilisebb természete, anyagcsere-kisiklások esetenként könnyebb korrekciója, hypoglykaemiák ritkább jelentkezése, egyes készítmények alkalmazásakor a testsúly kedvezőbb alakulása a gyakorlatban számos előnyt kínál. Inzulin-pumpakezelés (CSII) 2DM-ben hazai gyakorlatunkban nem támogatott.

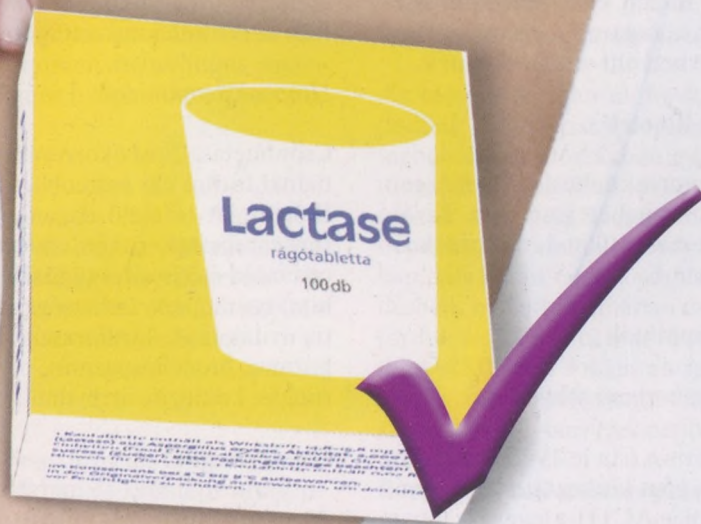
A glukometabolikus státus rendszeres ellenőrzése mellett elengedhetetlen a potenciális érszövődmények rendszeres, célzott vizsgálata is. Legalább évente szükséges szemészeti (szemfenék, látásélesség, szemnyomás) vizsgálat, a vesefunkció (szérumkreatinin, GFR/eGFR, vizelettel ürített mikroalbumin), az idegműködés ellenőrzése (hangvillával, monofilamentummal, neurotesztel, indokolt esetben autonóm kardiális neuropathia vizsgálat végeztetése), EKG-ellenőrzés. Szükséges a vérnyomás mérése ülő/álló helyzetben, a carotisok meghallgatása, szükség szerint carotis duplex szkennelés végeztetése is. Eltérés észlelésekor gyakoribb ellenőrzések, illetve megfelelő konziliárius igénybevétele kívánatos.

Irodalom

1. Gerő L, Hidvégi T, Jermendy Gy, Kempler P, Winkler G (szerkesztette: Jermendy Gy): A diabetes mellitus kórismézése, a cukorbetegség kezelése és gondozása a felnőttkorban. A Magyar Diabetes Társaság szakmai irányelve, 2009. Diabetol Hung 2009; 17(Suppl. 1): 5-67.
2. McEwen, LM, Bilik, D, Johnson, SL, Halter, JB, Carter, AJ, Mangione, CM, Subramanian, U, Whitefelder, B, Crosson, J, Herman, WH: Predictors and impact of intensification of antihyperglycemic therapy in type 2 diabetes. Translating research into action for diabetes (TRIAD). Diabetes Care 2009; 32: 971-976.
3. Ray, KK, Seshasai, SRK, Wijesuriya, S, Sivakumaran, R, Nethercott, S, Erqou, S, Sattar, N: Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials. Lancet 2009; 373: 1765-1772.

Lactase rágótabletta:

direkt enzimpótlás



A laktózintolerancia tüneteinek kezelésére

- ✓ **klinikai vizsgálatokkal igazolt hatékonyság:** a Lactase rágótabletta természetes, 2000 FCC enzimtartalma szignifikánsan csökkenti a gasztrointesztinális panaszokat.
- ✓ **gyors felszabadulás, azonnali hatás:** laktóz fogyasztása előtt elrágva a Lactase rágótablettát, azonnali a hatás. Egy rágótabletta kb.10g laktóz lebontásához elegendő enzimet tartalmaz.
- ✓ **a 100x kiszérelés általános támogatással rendelhető:** térítési díj: 2.177.-Ft/100darab

Javallat: Laktózintolerancia. **Ellenjavallat:** az alkotórészekkel szembeni gyógyszerérzékenység. **Adagolás:** laktóz tartalmú étkezést megelőzően elrágni. Egy rágótabletta 2 dl teljes tejben lévő laktóz feldolgozásához elegendő. **Mellékhatás:** obstipáció, túlérzékenységi reakció. **Gyógyszerkölsönhatás:** Na- és K-ionok jelenlététe fokozhatja a laktáz enzim aktivitását, Ca-ionok és nehézfémek in vitro gátolják az enzim aktivitását. • Lactase rágótabletta 100x fogyár: 4.837 Ft Beteg térítés: 2.177 Ft • További szakmai információért kérjük, olvassa el az alkalmazási előíratot vagy hívja információs irodánkat: Strathmann GmbH & Co. KG képviselői: 1033 Budapest, Ipoly utca 5/F. Telefon: (36-1) 320-2865 Telefax: (36-1) 320-2867



STRATHMANN

PARANEOPLÁZIÁS SZINDRÓMÁK

Dr. Sréter Lídia

Semmelweis Egyetem II. Belgyógyászati Klinika, Budapest

A paraneopláziás szindrómák körébe azokat a tünetegyütteseket soroljuk, amelyek a daganat jelenléte miatt alakulnak ki, de függetlenek a daganat vagy a metasztázis elhelyezkedésétől vagy méretétől. A paraneopláziás szindrómák a daganatos megbetegedések mintegy 7–15 százalékában fordulnak elő. Klinikai jelentőségük nagy, hiszen első tünetként észlelhetjük őket. Jelezhetik a daganat recidíváját vagy progresszióját – tumormarkerként viselkedhetnek.

Általános paraneopláziás tünetek

A testsúlycsökkenés, a tumoros cachexia és a láz igen gyakori jelenség daganatos megbetegedésben. Kiváltói a daganat által termelt interleukin-1, tumornekrózis faktor-alfa és interleukin-6.

Paraneopláziás endocrinopathiák

Ektópiás adrenokortikotrop hormon szindróma

Az első ilyen daganatot Brown írta le 1928-ban. Sikerült a szindrómáért felelős gént klónozni, ez a proopiomelanokortin gén. Ektópiás ACTH-t leggyakrabban kissejtes tüdőrákok termelnek, de egyéb daganatoknál is előfordul (pancreas, thymus, carcinoid, pheochromocytoma, medulláris pajzsmirigy-rák stb.). Kimutatásukra CT és/vagy oktreoidreceptor-szintigráfia (oktreoszen) alkalmas.

Az antidiuretikus hormon termelődésének zavara (SIADH)

Az antidiuretikus hormon termelődésének zavarát (syndrome of inappropriate antidiuretic hormone production – SIADH) mint paraneopláziás szindrómát 1957-ben írták le először, majd extrahálták az arginin vazopresszint egy SIADH-t okozó carcinomából. Ezt a paraneopláziás szindrómát 75%-ban kissejtes tüdődaganat okozza. Előrehaladott állapotban központi idegrendszeri tünetek lépnek fel: fáradtság, anorexia, fejfájás, enyhe zavartság jelentkezik, majd konfúzió, delirium, görcsök és kóma alakul ki, ritkán halállal végződik az állapot.

Hypercalcaemia

Gyakori paraneopláziás jelenség, a malignus daganatok 5%-ában fordul elő. Etiológiájában leggyako-

ribbak a tüdő-, az emlő-, a prosztata-daganatok, a fej-nyak rákok, a nyelőcsőcarcinoma, a myeloma és a nem-Hodgkin-lymphoma. Legfontosabb oka a parathormon-szerű protein túltermelése (parathyreoid hormon related protein – PTHrP). Tünetei: fáradtság, zavartság, dehidráció, esetleg vesekövesség. A hyperparathyreosis ellenében a kezdet általában hirtelen, a kalciumszint igen jelentősen emelkedett.

Hypocalcaemia

Csontmetasztázist okozó emlő-, prosztata- és tüdődaganatnál fordul elő oszteoblasztos metasztázisok esetén. Kalcitonint termelő daganatok – medulláris pajzsmirigy-carcinoma, ritkán emlőrák, kolorektális daganat, carcinoid és kissejtes tüdőrák – szintén hypocalcaemiához vezethetnek. Lehetséges tünetei a neuromuskuláris irritabilitás, kardiovaszkuláris változások, laryngospasmus, bronchospasmus, perifériás paraesthesia, szorongás, konfúzió, arrhythmia és szívelégtelenség.

Hypoglycaemia

Az insulinoma gyakran okoz hypoglykaemiát. A daganat okozta hypoglykaemiát 2/3 részben nagy méretű mezenchymális daganatok és májtumorok okozzák. Jellegzetes hypoglikémiás tünetek jelentkeznek, beleértve a generalizált központi idegrendszeri tüneteket is. Gasztrointesztinális stromatumorok (GIST), lymphomák és mellékvese-carcinoma a leggyakoribb ok.

Humán koriogonadotropin (hCG) szindróma

A hCG α - és β -alegységéből tevődik össze. Csak a komplett, két egységből álló hormon aktív, alegységei hormonálisan inaktívak. Ektópiás hCG-termelés heredaganatban, csírasejtes daganatban, tüdőrákban, hepatomában és szigetsejtes pancreas-carcinomában fordul elő, valamint trophoblastokból kiinduló malignomákban.

Hematológiai paraneopláziás szindrómák

Erythrocytosis

Az erythrocytosis leggyakoribb oka a világossejtes vesecarcinoma, a második leggyakoribb a hepatoma: ezen esetekben a szérum eritropoetinszintje emelkedett. Más daganatok, mint például a Wilms-tumor, haeman-

giomák, cerebelláris haemangioblastoma, sarcomák, uterus fibroid tumor, mellékvese-daganatok és pheochromocytoma okozhat még emelkedett vörösvérsejtszámot. A diagnózis felállítása során a polycythaemia rubra verát, a hypoxiás állapotokat, a haemoglobinoopathiákat és a carboxyhaemoglobinaemiát kell kizárni.

Anaemia

A leggyakoribb vérszegénység-típusok a daganatos betegek körében az ún. krónikus betegséghez csatlakozó (normocytar normochrom vagy microcytar hypochrom) anaemia, a csontvelőinfiltráció okozta vérszegénység és a kezelés (kemoterápia és/vagy sugárterápia) okozta anaemia. Ritkán tiszta vörösvérsejt-aplasia fordul elő (pure red cell aplasia), melynek legfőbb ször thymoma (ritkábban lymphoproliferatív malignoma) az oka. Autoimmun hemolitikus anaemia (AIHA) B-sejtes malignus lymphoid malignomák kísérőjelensége lehet.

Granulocytosis

Hodgkin-lymphomában és számos szolid tumorban előfordul. Gasztrointesztinális, tüdő-, pancreas- és agydaganatok esetén a leggyakoribb: a daganatsejtek granulocytastimuláló faktor termelése okozza.

Eosinophilia és basophilia

Eosinophilia Hodgkin-kórban, mycosis fungoidesben, ritkábban egyéb lymphomákban és krónikus myeloproliferatív betegségekben fordul elő. Interleukin-3-és/vagy interleukin-5-termelés mutatható ki ezen daganatokban. Basophilia a krónikus myeloid leukaemia progressziójának jele.

Thrombocytosis

Jellemző paraneoplasztikus tünete a szolid tumoroknak és a Hodgkin-kórnak. Krónikus myeloproliferatív megbetegedések korai szakaszában szintén gyakori. Oka a daganatok interleukin-6-, illetve tromboetnin-termelése. A többi szekunder thrombocytosis okozó állapot (vashiány, gyulladás, vérzés, hemolízis) kizárása szükséges a tumor okozta thrombocytosis diagnózisának felállításához.

Thrombocytopenia

Lymphomák, köztük a krónikus lymphoid leukaemia immunmechanizmussal, antitest termelése útján okozhat thrombocytopeniát.

Thrombophlebitis

A malignitás és a trombózis kapcsolata régen ismert. Először *Trousseau* írta le 1865-ben a daganatos beteg-

ségre jellemző hiperkoagulabilitást. 11%-ban fordul elő tromboembóliás betegség malignus daganatos betegségekben.

Coagulopathiák

Szerzett von Willebrand-faktor-hiány myeloma multiplexben, leukaemiában, lymphomában, gyomorrákban és mellékvesedaganatban fordul elő. A szerzett haemophilia (VIII. faktor elleni autoantitestképződés) szolid tumoroknál és lymphoproliferatív megbetegedéseknél fordul elő. Krónikus DIC paraneopláziás szindrómaként metasztatizáló gasztrointesztinális daganatban fordulhat elő, és az adenocarcinomák mintegy 7%-ában kimutatható.

Renális paraneopláziás szindrómák

Az idősebb korban előforduló glomeruláris nephropathiák 22%-a paraneopláziás jelenség. Tüdő-, vastagbél- és gyomorrákban gyakori. Patogenezisében a tumorantigének által kiváltott immunkomplexek játszanak szerepet. Membranoproliferatív glomerulonephritis és minimal-change betegség Hodgkin-kórban, ritkábban egyéb lymphoproliferatív megbetegedésben, mesotheliomában és pancreas-carcinomában fordul elő. CLL-ben és T-sejtes lymphomában, valamint AML-ben fokális és szegmentális glomerulosclerosis fordul elő, míg pancreas-, tüdő- és fej-nyakrákban, AML-ben IgA-nephropathia fordulhat elő.

Bőrgyógyászati paraneopláziás jelenségek

Kóros keratinizációval járó kórképek

Acanthosis nigricansban a nyakon, a tarkón, a végtagok hajlító oldalán és az anogenitális régióban viszkető szürkésbarna plakkok jelentkeznek. Főként a gyomor-bél rendszer daganataihoz társulva fordul elő. Egy másik hiperkeratotikus eltérés a „pacaltenyér”, amikor gyomorrákban és tüdőcarcinomában a tenyér redői fokozottan elszarusodnak és elmélyülnek. Szerzett ichthyosisban a bőr a feszítő felszíneken hámló és repedezett: lymphomákban és Kaposi-sarcomában fordul elő. A palmáris hyperkeratosis (tylosis) diffúz és papulosus megjelenésű lehet. A diffúz tylosis nyelvcsőcarcinomában (Howel-Evans-szindróma), emlő- és petefészekrákban gyakori, a papulosus kiterjedés pedig emlő- és méhrák együttes előfordulására jellemző. Az acrokeratosis paraneoplastica (Bazex-szindróma) jellemző bőrelváltozása a szimmetrikus psoriasiform akrális hyperkeratosis, amely laphám eredetű daganatokkal társul. Pachydermoperiostosisban akromegaloid külsőt okozó szubperiostális csontképződés igazolható, amely bronchuscarcinomával társul. Az exfoliatív dermatitis (erythroderma) lymphomában, ritkábban szolid tumorban jelentkezik.

A bőr elszíneződésével járó kórképek

A melanómában vagy ACTH-t termelő daganatokban jelentkező melanosziban a bőr egyenletes szürkésbarna elszíneződését a melanin lerakódása okozza. A törzs bőrén megjelenő lapos, sárgás színű xanthomák myeloma multiplexben fordulnak elő. Vitiligo (leukoderma) melanómában és pajzsmirigyrákban fordul elő, kialakulása rendszerint új metasztázis megjelenését adja hírül. Amyloid depozitumok kialakulása myeloma multiplexben és Waldenström-macroglobulinaemiában jellegzetes.

Neutrophil dermatosisok

A Sweet-szindróma akutan kezdődő lázas állapot neutrophiliával, valamint az arc, a nyak és a felső végtag bőrén fájdalmas, kiemelkedő erythemás területekkel. Az esetek 20%-ában akut leukaemiával társul. Pyoderma gangraenosumban szintén neutrophil infiltráció figyelhető meg: T-sejtes lymphomákban és gyomor-bél rendszeri daganatokban alakulhat ki.

Vaszkuláris jelenségek

Az arcon és a nyakon előforduló flush carcinoid szindrómában, leukaemiában, vesedaganatban, szisztémás mastocytosisban, pheochromocytomában és medulláris pajzsmirigyrákban gyakori. Vasculitist a malignus daganatok 5–8%-ában figyelhetünk meg.

Endokrin és metabolikus bőrjelenségek

Szisztémás noduláris panniculitisben és szubkután zsírnekrózisban livid csomók alakulnak ki a bőrön általános tünetek megjelenése mellett. Általában hasnyálmirigy-rákban észleljük. Hirsutismus emelkedett glukokortikoid- és tesztoszteronszinttel jár: oka a mellékvese és a petefészek daganata. Carcinoid szindrómában testszerte teleangiectasiák, valamint sclerodermára és pellagrára emlékeztető bőrelváltozások jelentkezhetnek. Glucagonomában migráló nekrolitikus erythema a jellemző bőrelváltozás, amely az arc, az alhas, a gát és a fartájék bőrén jelentkezik.

Bullosus bőrelváltozások

Paraneopláziás pemphigus megjelenése B-sejtes lymphoproliferatív betegségekre jellemző. Fájdalmas mucosafekélyek és párhuzamosan belszeri eltérések (pl. légzési elégtelenség) jelentkeznek.

Collagenosis

A dermatomyositis több mint 25%-ban malignomához csatlakozva jelentkezik. Heliotrop bőrelváltozás jellemzi progresszív proximális izomgyengeség mel-

lett. Jellemző még a Gottron-jel, amely az ízületek feszítő felszínén kialakuló papulosus elváltozás elnevezése. Nőknél a reproduktív szervek, férfiaknál pedig a légzőrendszer malignomái okozzák.

A haj és szőrzet rendellenességei

A haj minőségének hirtelen változása malignus alapbetegséget jelezhet. Testszerte fokozott haj- és szőrnövekedés tüdőcarcinómában, ritkábban kolorektális, húgyhólyag-, petefészek-, uterus- és hasnyálmirigy-carcinómában fordulhat elő – a szindróma neve hypertrichosis lanuginosa acquisita.

Pruritus

Diffúz bőrvizketés Hodgkin-kórban, T-sejtes kután lymphomában és krónikus myeloproliferatív megbetegedésekben (polycythaemia rubra vera, essenciális thrombocythaemia) lehet jellemző tünet.

Neurológiai paraneopláziás szindrómák

Sok neurológiai paraneopláziás szindrómában igazolták autoantitestek jelenlétét és a patomechanizmusban való részvételét. Az autoantitestek neuron-, glia- és izomantigének ellen irányulnak. PET- és MRI-vizsgálatra van szükség. Az MRI alkalmas arra is, hogy az idegsejtek számának változását (pl. progresszív cerebelláris degenerációban) vagy gyulladását (pl. limbikus encephalitisben) kimutassa.

Szubakut szenzoros neuronopathia és encephalomyeloneuritis (SSN-EMN)

Leggyakrabban kissejtes tüdőcarcinómában fordul elő. Patogenezisben az anti-Hu autoantitest játszik szerepet, amely a paraneopláziás esetekben nagy koncentrációban megtalálható a szérumban és a liquorban. A klinikai kép igen heterogén: az egyik gyakori szindróma a tiszta szenzoros neuropathia – vizsgálat esetén az érintett neuronokban nem mutatható ki akciós potenciál. Központi idegrendszeri érintettség esetén a cerebrospinális folyadékban emelkedett protein- és anti-Hu antitest szint, valamint lymphocytás pleocytosis igazolható.

Limbikus encephalopathia (LE)

Klinikai tünetei között emlékezetzavar, agitáció és görcsrohamok szerepelnek. MRI vizsgálattal a temporális lebenyben kontrasztalmozódás, PET/CT-vel ugyanezen a területen hipermetabolizmus, a cerebrospinális folyadékban emelkedett fehérjekoncentráció és lymphocytás pleocytosis mutatható ki. Az anti-Hu antitest jelenléte kissejtes tüdőrákkal társuló LE-t jelez, míg az Ma2 elleni autoantitest here-rákra utal.

Autonóm neuropathia

A tiszta autonóm neuropathia előfordulása ritka, azonban társbetegséggént az anti-Hu szindrómás betegek 25%-ánál kimutatható. Progresszív esetei okkult malignomát, rendszerint kissejtes tüdőrákot jelezhetnek. A szérumban a plexus myentericus neuronjaival reagáló antitestek mutathatók ki.

Progresszív cerebelláris degeneráció (PCD)

A beteg első panasza a hetek-hónapok alatt kialakuló járásképtelenség, diplopia, szédülés, a kézügyesség elvesztése, oscillopsia, dysarthria és nystagmus. Az MRI és a PET/CT vizsgálat negatív, a liquorban proteinszaporulat és lymphoid pleocytosis igazolható. A jellemző autoantitest az anti-Yo, az alapbetegség pedig emlő- vagy petefészekcarcinoma, ritkán Hodgkin-kór.

A paraneopláziás látásvesztés

Ritkán előforduló paraneoplasztikus rendellenesség. A retina betegségei fordulnak elő leggyakrabban, közülük a fotoreceptor-degeneráció a legjobban ismert. Éjszakai vakság, homályos látás, színvakság a tünetek. Tüdő-, vastagbél- és emlőrákban, valamint melanómában fordul elő. A paraneoplasztikus optikus neuropathia anti CV2 jelenlétére vezethető vissza, és sokféle daganatos betegségben előfordulhat.

Neuroblastomában írták le az első eseteket, gyermekeknél: szemmozgászavarok és multifokális myoclonus a jellemző tünetek. Emlőrák és nőgyógyászati daganatok is okozhatják.

A motoros neuronok paraneopláziás rendellenességei

Tipikus amyotrophiás lateralsclerosis esetek hátterében lymphoproliferatív megbetegedések vagy szolid tumorok állhatnak. Az esetek harmadában anti-Hu autoantitestet lehet kimutatni.

Paraneopláziás perifériás neuropathiák

A szubakut szenzoros neuropathia rendszerint progresszív disztális, szimmetrikus érzészavarral kezdődik, amely az alsó végtagban dominál, és az érzészavar mellett gyengeséget okoz. Az esetek kétharmadában tüdőcarcinoma mutatható ki, amelyet típusos esetben a neurológiai tünetek megjelenése után diagnosztizálunk. Myeloma multiplexben esetenként súlyos,

Guillain-Barré-szindrómára emlékeztető neuropathia alakulhat ki. A Waldenström-macroglobulinaemiában kialakuló szenzomotoros neuropathiában mielinasszociált glikoprotein elleni antitestek igazolhatók. A POEMS szindróma tünetegyüttesében polyneuropathia, organomegalia (hepatosplenomegalia), endocrinopathia, myeloma-M-protein és bőrelváltozások (skin) fordulnak elő. Mononeuritis multiplexben a kis erek vasculitise kissejtes tüdőrák, méhrák, prostatarák, hypernephroma és lymphoma következtében alakulhat ki.

A neuromuszkuláris junkció rendellenességei

A thymomák 15%-a myasthenia gravissal társul, és ezért minden myastheniás betegnél mellkasi CT-vizsgálatot kell végezni. A Lambert-Eaton-myasthenia szindrómás betegek 60%-ában kissejtes tüdőrák mutatható ki. Leggyakoribb tünetei a proximális izomgyengeség, paraesthesiák, erektilis diszfunkció, szájszárazság. Karakterisztikus elektrofiziológiai eltérésekkel jár és a preszinaptikus neuronok kalciumcsatorna epitópja elleni antitestek megjelenése okozza.

Paraneopláziás izomrigiditás

A Stiff-person (merev-ember) szindróma progresszív izommerevséggel, valamint izomgörcsök megjelenésével jár. Paraspinalisan kezdődik a törzs alsó részén. Emlő- és vastagbélrákban, valamint Hodgkin-kórban fordul elő. Amififizin és glutaminsav-dekarboxiláz (GAD) elleni ellenanyag mutatható ki, amelyek az inhibitoros szinapszisok antigénjei ellen irányulnak.

Paraneopláziás mozgászavarok

A hiperkinetikus szindrómák egyike a chorea, amely agytörzsi tünetekkel fordulhat elő kissejtes tüdőrákban, akut lymphoid leukaemiában, hypernephromában és Hodgkin-kórban.

Irodalom

1. **Boyiadzis M, Lieberman FS, Geskin LJ, Foon KA:** Paraneoplastic syndromes. In ed. DeVita VT et al. (eds): Cancer: principles and practice of oncology. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 2008; **2343-2362.**
2. **Darnell RB, Posner JB:** Paraneoplastic syndromes affecting the nervous system, *Semin Oncol* 2006; **33:** 270-281.
3. **Serke, M, Schönfeld N:** Lungenkarzinom: Diagnostik und Staging. *Tumor Diagnose und Therapie* 2007; **28:** 190-194.

AZ ONKOTEAMEK SZEREPE A DAGANATOS BETEGEK ELLÁTÁSÁBAN

Dr. Dank Magdolna

Semmelweis Egyetem Radiológiai és Onkoterápiás Klinika, Budapest

Napjainkban alapvető követelmény a daganatos betegek célszerű és hatékony ellátása. A korszerű kezelést megalapozó diagnosztikus információk mennyiségének ugrásszerű növekedése, a rendelkezésre álló kezelési lehetőségek és eszközök bővülése, valamint nem utolsósorban a kezelési költségek folyamatos és igen jelentős emelkedése miatt az onkológiai ellátás áttekinthető és célszerű rendszerré történő szervezése, újragondolása, korszerűsítése elengedhetetlen.

A beteg jogos igénye, hogy hozzájusson a leghatékonyabb/legújabb kezelésekhöz, ennek azonban a költségek sokszor gátat szabnak. Az optimális onkológiai ellátás a célszerű és szakszerű kivizsgálásra alapul. A kapott eredmények alapján a leginkább javasolható, bizonyított hatékonyságú eljárások személyre szabott megválasztása, majd elvégzése felelősségteljes, és egy személy lehetőségeit lassan meghaladó orvosi feladat.

Definiálni szükséges az egészségügyi jog és az egészségbiztosítás fogalmát is. Az egészségügyi jog minden magyarországi egészségügyi tevékenység általános kerete, függetlenül attól, hogy ki kinek, milyen jogviszonyban, milyen szolgáltatónál, milyen pénzügyi konstrukcióban nyújtja. Az egészségbiztosítási jog szűkebb, az adott szerződés szerint alkalmazza az általános szabályokat, korlátozhat, szűkíthet egyes egészségüggyel kapcsolatos jogosítványokat. Az onkoteamek szabályozása egyelőre még nem jelent meg, munkájukat azonban az egészségbiztosítási jog keretein belül végzik.

Az onkoteamek szerepe, feladata

Az onkológia nem egységes orvosi szakág, hanem számos terület eszközeit, módszereit, eredményeit alkalmazó komplex tudományág. Az onkológiai betegellátás során megjelennek az általános orvosi feladatok, az általános és molekuláris patológia tudomány eredményei, a képző és diagnosztikai módszerek, a sebészeti eljárások, a sugárterápiás lehetőségek, a gyógyszeres terápia elemei, valamint a rehabilitáció és gondozás feladatköre. Az onkológiai ellátás az „arany-standardokra” alapul, amit átszínez a gyors és gyakori paradigmaváltás. A mindennapok gyakorlatában markánsan megjelennek az ellátó ország, kórház, klinika valós lehetőségei által teremtett keretek, illetve korlátok.

Alapszabály, hogy nem kellően részletes vagy megalapozott diagnózisra nem lehet hatékony terápiát

építeni. Azt sem szabad azonban elfelejteni, hogy a daganatos betegségek nagy része dinamikusan változó, destruktív és potenciálisan halálos betegség, az alapbetegség spontán javulása nem várható, a lehetőség szerinti célzott kezelés hozhat esélyeket a beteg állapotának javításában, életminőségének megtartásában, erősítésében. A célzott, személyre szabott kezelés megválasztása az onkológiai ellátás felelősségteljes feladata. A daganatos beteg sorsa nem a minél hamarabb elvégzett sebészeti beavatkozáson, hanem az elsődleges ellátás ésszerű megválasztásán és elvégzésén múlik, mint ahogy a gyógyszeres kezelésnél sem az általános kemoterápiás szerek alkalmazása az első lépés, hanem az adott esetet elemezve a megfelelő gyógyszerek kiválasztása, majd alkalmazása a hosszú távon célravezető megoldás. A daganatos betegségek korszerű ellátási modellje jelenleg a hiteles diagnosztikus, terápiás és rehabilitációs módszereket rögzítő protokollokra épülő, de egyénre szabott komplex ellátás, mely során nem csupán a daganat pusztítása, hanem a beteg ember gyógyítása is folyamatos cél és szempont.

A fentiekből kitűnik, hogy a daganatos beteg napjainkban elvárt kezelési módjának meghatározása az onkológiai ellátás egészének talán legnehezebb kérdése. A konkrét beteg adatainak összegzése, az általános és egyéni sajátosságok felismerése, majd az adott egyén adott daganatának megfelelő terápia kiválasztása (és elvégzése) elméletileg és esetileg lehet egy orvos feladata, azonban kötelessége már aligha. A konzultáció szervezett formáit évszázadok óta alkalmazza az orvostudomány, az onkológiai szakbizottságok elméleténél az a sajátos elem, hogy nem eseti vagy periodikus kétoldalú konzultációs rendszerről, hanem szervezett és folyamatos sokoldalú konzultációs rendszerről beszélünk. Ennek feladata nem csupán a helyes döntés meghozatala, hanem a kezelés menetének és a kivitelezés biztonságának garantálása, figyelemmel kísérése is. Számos esetben hasonló esélyt kínál a tankönyvekben található adatok szerint a sebészeti, a sugárterápiás vagy a kemoterápiás ellátás. Konkrét esetben azonban a konkrét szükséglet és a konkrét ellátási lehetőség alapján kell eldönteni a konkrét intézményben akkor és ott elvégezhető legjobb kezelési formát, vagy kell arról egyértelműen nyilatkozni és dönteni, hogy a beteg kezelése egy másik, az adott esetre vonatkozóan jobban felkészült és felszerelt intézményben célszerű és szükséges.

E tényből az is világosan látszik, hogy az onkológiai szakbizottságok rendszere csak valós progresszív betegellátási rendszerben lehet működőképes, így összességében az ellátási szinteknek megfelelően némileg eltérőek az onkológiai teamek feladatai is.

Fontos tudnunk, hogy az onkológiai team nem most kialakítandó, új konzultatív egység. Mint speciális, rendszeres időszakokban működő sokszakmási orvosi konzultációs forma már jelentős, az 1930-as években kezdődő hazai múltra tekint vissza. Gondoljunk a nőgyógyászati, gégészeti, tüdőgyógyászati, hematológiai osztályok és a sugárterápiás osztályok között több évtizede kialakult munkakapcsolatra, mely néhány elemében teljesíti az onkológiai bizottságok iránti mai elvárást is. Az onkológiai team mint objektív döntéshozó, sokszakmási, rendszeres konzíliumok szervezett és kötelezett létrehozásának gondolata az emlődaganatok, majd a colorectalis daganatok kezelési eredményeinek javulásával, a „target” terápiák megjelenésével, illetve a gyógyszeres kezelési költségek ugrásszerű növekedésével vált több szempontból is szükségesszerű, de korántsem könnyű feladattá. Az onkológiai szakbizottságok nem azonosak a szakirodalomban megjelenő multidiszciplináris teamekkel. A multidiszciplináris team egy adott kórházon belül felállított szakmai csoport, mely az intézmény, illetve az azt finanszírozó egészségbiztosító által megadott kereteken belül köteles a beteget a lehető legjobban ellátni. A hazánkban kialakuló onkológiai team-rendszer döntésének erkölcsi és jogi kereteit az Alkotmányban deklarált elvek és az egészségügyi jogforrások adják meg. (Egységügyi jogforrások: 1997. évi CLIV. törvény az Egységügyről, 1997. évi XLVII. törvény az Egységügyi adatkezelésről, 1998. évi LXXXIII. törvény az Egységbiztosításról, 1991. évi XI. törvény [ÁNTSZ törvény] az Egységügyi hatósági és igazgatási tevékenységről, de szerepet kap a 2003. évi LXXXIV. törvény az Egységügyi tevékenység végzéséről, és a 2000. évi II. törvény az Önálló orvosi tevékenységről is.) Érdemes felidézni a betegek jogait: A betegnek joga van az orvosi ellátáshoz, joga van az emberi méltósághoz, joga van a kapcsolattartáshoz, joga van az intézmény elhagyásához, joga van a tájékoztatáshoz, joga van az önrendelkezéshez, joga van az ellátás visszautasításához, joga van a dokumentáció megismeréséhez, joga van az orvosi titoktartáshoz.

A jól működő onkológiai szakbizottságok feladata leginkább egy korrekt, pozitív értelemben felfogott licit-rendszerrel hasonlítható össze. A feladat (azaz a „licit” tárgya) az, hogy ki tud leginkább segíteni a betegeket. A szakbizottságon belül a diagnosztikus szakmák ellenőrzik az addig elvégzett kivizsgálás menetét, mintegy szakmailag hitelesítik a kivizsgálási adatok összegzését. A hitelesített és összegzett adatok alapján pedig a terápiás szakmák képviselői állást foglalnak a tekintetben, hogy saját szakmájuk hány százalék eséllyel látja a beteget gyógyíthatónak, milyen sorrendben célszerűek a kezelések, mikor és milyen rehabilitáció lesz szük-

séges. Amely szakma a legjobb esélyt kínálja, annak a joga és kötelessége a beteg ellátása, gyógyítása.

Az onkológiai team elvi feladata tehát a lehetőségekből fakadó lehető legjobb kezelés javaslata a beteg számára. A néhány éve felállított, eltérő szakmai és szervezési szempontrendszerek alapján működő magyarországi intézményi onkológiai szakbizottságok gyakorlati működése során sajnos megfigyelhetőek voltak a túlhangsúlyozott formális elemek, valamint a „hiánygazdálkodás” lassan elfelejtett elemei, azaz nem azt kínálták fel a beteg számára, amit elméletileg kellett volna, hanem azt, ami éppen „adható” volt. A rosszul működő szakbizottság közvetlen következménye pedig a személyes orvosi felelősség elmosódódása mind a döntési, mind pedig a döntést követő kezelési folyamatban. Ezért kitüntetett figyelemmel kell lennünk az onkológiai teamek elmélete és gyakorlata iránt.

Az „Onkológiai Centrum” szakmai működési alapelve a területén felfedezett daganatos betegek ellátásában részt vevő valamennyi orvosi szakterület folyamatos konzultatív munkavégzését elősegítő szervezeti keret biztosítása. Ehhez orvoscsoport létrehozása, azaz a daganatos lokalizációk szerinti onkoteamek rendszeres működtetése kívánatik meg. E csoport tagjai: tapasztalt klinikai onkológus, sugárterápiás szakember, képalkotó diagnosztika, patológus és a daganatos lokalizáció szerinti további klinikumok daganat-terápiában jártas szakorvosai (sebész, mellkas-sebész, gégész, nőgyógyász, urológia stb.).

Az onkoteamek szakmai feladatai

A betegjogoknak megfelelő zártkörű ülésen minden rosszindulatú daganatos beteg terápiás tervének megvitatása és jóváhagyása. A terápiás tervet diagnózis felállítását követően szükséges írásban elkészíteni, és a beteg kórlapjában rögzíteni, amely az állapot-leírásán kívül tartalmazza:

- a társbetegségeket,
- a tumor kiterjedését (TNM!), szövettani típusát, prognosztikai faktorokat,
- a szakmai szabályoknak megfelelő kezelési módokat (műtéti, sugaras, gyógyszeres), és ezek sorrendjét,
- az elsődleges műtét vagy primer szisztémás kezelés eredményétől függően a terv újratárgyalásának szükségességét,
- újratárgyalás után a szükséges további kezelések lehetőségét,
- az aktív daganatellenes kezelések során vagy azokat követően várható rehabilitációs ellátási igényeket,
- javaslatot a komplex ellátást nyújtó egészségügyi szolgáltatókra,
- az onkoteam tagjainak kézjegyeit és orvosi pecsét-lenyomatát,
- a beteg vagy képviselője beleegyező vagy elutasító nyilatkozatát.

A terápiás tervtől eltérni az onkoteam egyetértésével (ami gyakorlatilag újabb onkoteam-döntést jelent), vagy a kezelőorvos saját felelősségére lehet. (Ennek szigorú dokumentációs feltételei vannak: rögzíteni kell, mi volt az eltérés indoka, és erről hogyan tájékoztatták a beteget). Onkoteam véleménye nélkül daganatos beteg csak sürgősség esetén kezelhető. (Ennek oka pontosan feltüntetendő a beteg kórlapjában, dokumentálni kell, ki hozta a döntést, történetesen telefonkonzultáció, stb.)

Az orvos–beteg kapcsolat fiduciárius jogviszony. Ezen belül a kiszolgáltatottak védelme jogi és etikai vezérelv.

Az onkológiai team-rendszer hazai problémái

A szakbizottságok működtetésének legkritikusabb kérdései: a szakbizottsági illetékesség, a beteg szakbizottság elé jutásának megszervezése, valamint a beteg, illetve a szakbizottság viszonya.

Minél általánosabban megfogalmazottak, megengedőbbek a szakmai ajánlások, annál inkább előtérbe kerülhetnek a konkrét ellátó feltételrendszeréből fakadó szempontok. A beteg közvetlen jelenléte nélkül a bizottság orvos tagjai sorozatos biztonsági (többnyire az ellátó érdekeinek megfelelő) döntéseket hozhatnak csupán, s bár döntésük a rendszerben ezt követően „kötelezővé” válik, a jelenlegi gyakorlatban igen kevés az összehasonlítható adat a bizottsági döntések megvalósulását illetően. Mint sajnos már tudjuk, nem helyesíthető módon az aktuális gyakorlatban számos hazai szakbizottság a beteg távollétében hoz döntést. A beteg a döntést javasoló („kijelölt”) kezelőorvosától fogja megtudni, és szerencsés esetben minden lehetséges kérdésre választ is fog kapni (például: miért ezt a kemoterápiát kell kapnia, miért nem műtik meg, miért van szükség sugárkezelésre, avagy miért nem kaphat semmilyen aktív onkológiai kezelést).

Nem egyértelmű az sem, hogyan születik meg a bizottsági döntés. Van, ahol szavazattöbbség dönt, más-hol konszenzusra törekszenek, azonban az elfogadható megoldást az jelenti, ha a különvéleményen lévő kolléga álláspontját is rögzítik a beteg számára kiadott véleményben, ezáltal lehetőséget adva a páciensnek, hogy „második véleménykérés” után dönthessen a sorsáról. Nincs azonban kialakult és szervezett mód arra, hogy hol és milyen módon történhet meg a beteg részéről a második onkológiai vélemény kikérése.

Jogosan felmerülő kérdés, hogy mennyire lehet a bizottság véleményét jogi értelemben kötelezőnek tartani, ha az szavazattöbbség alapján született, a beteg részvétele nélkül. A felelősség kérdése újra és újra felmerül az onkológiai szakbizottságok esetében, hiszen a beteg sorsáért közvetlenül a kezelést elvégző orvos, illetve az osztályvezető orvos felel. Nincs pontosan meghatározva az egyes nyugat-európai országok gyakorlatában elismert online onkoteam működésének feltételrendszere, ami természetesen egyértelmű-

en beteg nélküli véleményalkotást jelent, ugyanakkor, mint véleményformáló konzílium, hasznos lehet a beteg kezelésének felvázolásában. Az online konzíliumok alkalmasak lehetnek olyan betegségek kezelési tervének felállítására, amelyek nem nagy számmal fordulnak elő. Ilyen pl. a primer hepatocelluláris carcinoma, melynél az intervenció radiológus, a hepatológus, a májsebészeten jártas sebész és a klinikai onkológus hozza meg a döntést. Bizonyos szakterületen speciális jártasságot igénylő szakember véleményének bekérése kiemelt lehet a kezelési terv felállításában.

Jelentős mértékben növekszik a bizottsági munka időigénye, ha a beteg jelen van a bizottsági ülés saját esetét tárgyaló részénél. Ugyanakkor nő a bizottság tagjainak személyes, illetve orvosi felelősségérzete döntései iránt. Emellett javul a beteg és családtagjainak informáltsága, biztonságérzete, együttműködési készsége is. Fontos, hogy részeseivé váltak a sorsukat illetően meghatározó döntési folyamatnak, sőt lehetőségük nyílt akár választásra is a szóba jövő kezelési formák között. A terápiás terv jóváhagyásával egyidejűleg meg kellene történnie (a kezelési terv számítógépes rögzítésével) a beteg gondozási nyilvántartásba vételének, majd a továbbiakban folyamatosan ki kellene egészíteni a gondozási adatokat a beteg főbb ellátási eseményeinek, állapotváltozásainak és tervezett további ellátásának adataival. Alapvető gond azonban, hogy a magyarországi onkológiai gondozó hálózat e feladatra alkalmatlan, a valós gondozást végző onkológiai központok pedig sem technikai eszközzel, sem kellő személyzettel nem rendelkezvén, csak a betegek kezelés utáni eseti gondozását végzik; összegző, elemezhető statisztikák nem készülnek.

Adatok hiányában nem készülhetnek és nem jelenhetnek meg összefoglaló, a hazai kezelésekről rövid és hosszú távú eredményességét vizsgáló orvosi közlemények hazánkban. Azt pedig tudomásul kell vennünk, hogy a bizonyítékokra alapuló orvostudomány korában nem elég adaptálni a külföldi kezelési eredményeit, kívánatos a hazai kezelésekről eredményeinek vizsgálata, a valós eredményesség/eredménytelenség okainak tisztázása, majd a saját adataink alapján a hazai viszonyokra formált, a lehetőségeket legjobban kiaknázó kezelési standardok meghatározása.

Összefoglalás

Az onkológiai kezelésekről eredményességét meghatározó az első alkalmazott aktív daganatellenes beavatkozás, kezelés. Az ennek meghatározására hivatott onkológiai teamek testületi felelőssége és tagjainak személyes erkölcsi felelőssége óriási. Az onkológiai teamek jelen formájukban felszámolhatják az eseti orvosi döntésekből fakadó sablonosságot, szakmai bizonytalanságot vagy a társszakmák lehetőségeit illető, óhatatlanul nem naprakész tájékozottságot, de védetlenek lehetnek az őket közvetlenül alkalmazó, működtető vagy finanszírozó által sugalmazott vagy előírt elvárásokkal szemben.

A GYAKORI HAZAI DAGANATOS MEGBETEGEDÉSEK

Dr. Kocsis Judit

Semmelweis Egyetem, III. Belgyógyászati Klinika Onkológiai Centrum, Budapest

A fejlett országokban, így hazánkban is a leggyakoribb szolid daganatok közé a colorectalis daganatok, az emlőrák, a tüdőrák és a prosztatarák tartoznak. Az előadás során klinikai esetek bemutatására kerül sor, és ezek kapcsán ismertetem a fenti gyakori daganatok diagnosztikai és terápiás irányelveit, különös hangsúlyt fektetve az emlőrákra, mely a leggyakoribb női rosszindulatú betegség.

Az összes carcinoma mintegy 20%-a emlőrák. Egy 1990-es években végzett amerikai felmérés szerint minden tizedik nőnél alakul ki a betegség élete folyamán. Azonban a morbiditás nem egyenlő a mortalitással! Az emlőrák az egyik legjobb példája annak, hogy a szűrés, korai felismerés révén egyre több beteg gyógyul meg véglegesen, és az emelkedő incidencia ellenére a halálozás csökkenése észlelhető.

Kockázati tényezők

Kialakulása sok okra vezethető vissza. Vannak jól és kevésbé jól ismert genetikai tényezők, előbbiek közé tartoznak a BRCA-1 és a BRCA-2 gének bizonyos mutációi, ezek fennállása esetén az emlőrák kialakulásának becsült kockázata 40–85%. Genetikai vizsgálatot akkor kell végeztetni, ha egy családban két vagy több egyenes ági hozzátartozó körében fordul elő emlő- és/vagy petefészekdaganat, vagy egy egyenes ági hozzátartozónál kétoldali emlődaganat fordult elő. Erdemes elvégezni a vizsgálatot fiatal korban, 40 év alatt előforduló emlőrák esetében is. Ilyen vizsgálatot az Országos Onkológiai Intézetben és a Semmelweis Egyetem I. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézetében végeznek.

A genetikai tényezőkön kívül nagy szerepük van a hormonális és a környezeti tényezőknek. Fontos a hormonálisan aktív életszakasz hossza (első, utolsó menstruáció), az első terhesség ideje, a szoptatás időtartama. A menopauza után alkalmazott hormonpótló kezelés és az emlőrák kialakulása közötti összefüggés nem egyértelmű, de egyre több adat bizonyítja, hogy a hormonpótló kezelések felírásának csökkenése az emlőrák incidenciájának csökkenéséhez vezet. A következő jelentősebb környezeti és életmódbeli faktorokat ismerjük: obesitas, fokozott zsírfogyasztás, dohányzás, nagy mennyiségű alkohol fogyasztása, mozgásszegény életmód.

Szűrés és diagnosztika

A mellrák mortalitása 30, az utóbbi évek eredményei alapján 50%-kal csökkenthető a szűrt populációban.

Élesen el kell különíteni egymástól az emlőrák szűrővizsgálatát és a klinikai mammográfiát, utóbbi a panaszokkal jelentkező betegek esetén végzendő.

Az emlőrák szűrése a tünet- és panaszmentes 45–65 év közötti női lakosság területi adatbázison alapuló kétévenkénti mammográfiás vizsgálata, melyet az ÁNTSZ szervez, alapja a háziorvosi adatbázis. Az elkészült felvételeket egymástól függetlenül két orvos értékeli, összehasonlítja az előző felvételekkel, és eldönti, hogy negatív a vizsgálat, vagy kiegészítő vizsgálatokra van szükség. Ettől a ponttól megegyezik a további kivizsgálás menete a klinikai mammográfiával. A metodika találati biztonsága 85–90% körüli az emlők típusától függően. Intervallum rákoknak nevezzük a két szűrés között rendszerint tapintható csomóval jelentkező betegek daganatát, ezek kb. 1/3 része percepciós, 1/3 része interpretációs hiba, és a maradék harmad valóban a két év alatt keletkezett agresszív, gyorsan növekvő rákokból kerül ki.

A panaszokkal, tapintható csomóval jelentkező betegek esetében klinikai mammográfia történik. Ilyenkor mindig a vizsgáló orvos végzi a tapintásos vizsgálatot, értékeli a mammográfiás felvételeket, elvégzi a szükséges ultrahang- vagy egyéb kiegészítő vizsgálatokat, vezérelt mintavételeket. Fiataloknál 30 éves kor alatt először ultrahangvizsgálatot végeznek, ha szükséges, akkor kiegészítő röntgenfelvételekkel. 30–40 éves kor között egyéni elbírálás szerint vagy ultrahang vagy mammográfia az első módszer, 40 év felett a mammográfia az első lépés. Egyéb, speciális kiegészítő eljárásokat csak az UH- és a röntgenfelvételek elkészítése után történnek, ilyen például a véresen váladékozó emlő galaktográfiája, a vékonytűs aspirációs citológia vagy a vastag tűvel végzett szövethenger – core – biopszia, szükség esetén az emlők MR-vizsgálata. A CT-vizsgálat a primer diagnosztikára nem alkalmas, viszont a stádium meghatározásában, a metasztázisok kimutatásában az egyik legfontosabb módszer. Halmozottan pozitív, nagy kockázatú fiatalok esetén javasolt az emlők MR-vizsgálata, és ugyancsak ezt használják az implantátumok mellett kialakult elváltozások, az implantátummal történt rekonstrukciók esetén is.

Különösen nehéz, sok meglepetést rejtő daganattípus az *in situ* emlőrákok mikromeszesedéssel járó formája, a DCIS. Az esetek többségében a szűrés során veszik észre, klinikai panaszt nem okoz, a kiterjedése viszont a szövettani lelet birtokában sokkal nagyobb is lehet, mint amire a műtét előtt számítani

lehet. A folyamat nemritkán több gócban is keletkezik, néha kétoldali is lehet.

Terápia

Az emlőrák kezelésnek 3 modalitása van: sebészet, sugárterápia és szisztémás (kemo-, hormon-, célzott/biológiai és szupportív) terápia.

A kezelések sorrendjét és fajtáját alapvetően az emlőrák stádiuma (kiterjedtsége) és biológiai tulajdonságai határozzák meg. Ma már tudjuk, hogy az emlőrák nem egy betegség, hanem több alcsoportra osztható az immunhisztokémiai és genetikai vizsgálatok alapján.

A fentiekből következik, hogy az emlőrák komplex kezelését a kellő ismeretekkel, tapasztalatokkal és felszereltséggel rendelkező onkológiai centrumokban kell végezni. A terápiás algoritmust mindig az úgynevezett onkoteam határozza meg.

A régi elv, miszerint az emlődaganatot minden esetben műtéttel kell megoldani, illetve műtéttel kell kezdeni a kezelést, ma már igencsak elavultnak számít. Sajnos még ma is előfordulnak olyan lokálisan előrehaladott esetek, amikor egy nagy, bőrt is érintő, esetleg kifehélyesedett, nyirokcsomóáttéteket adó emlőtumort sebészeti osztályra irányítanak, ahol esetleg onkoteam hiányában rögtön ablálják az emlőt, „meggyógyítják” a beteget. Holott az ilyen eseteket szisztémás betegségként kell kezelni, először szisztémás kezelést (kemoterápia, hormonterápia) kell alkalmazni, melynek hatására a daganat regrediál, könnyebben műthetővé válik. Sokszor lehetőség nyílik az emlőmegtartó műtetre, és a neoadjuváns kezeléssel a távoli áttétképződés kockázatát is csökkentjük. Emellett a daganat kezelésre adott és lemerített válasza révén a daganat *in vivo* érzékenységét/rezisztenciáját is tesztelhetjük.

A korai emlőrák műtéti ellátása során emlőmegtartó műtetre kell törekedni, amennyiben ezt a daganat mérete, lokalizációja és egyéb jellemzői megengedik. A másik nagy fejlődést az emlősebészet terén az emlőmegtartó műtétek terjedése mellett az ún. őrszem vagy sentinel nyirokcsomó sebészetének bevezetése jelentette. Ez azt jelenti, hogy a kifejezetten korai, kis méretű daganatoknál, ahol a klinikai vizsgálat nem mutat nyirokcsomóáttétet, a műtét során nem veszik ki az axilláris nyirokcsomókat, csak azt az egyet, amelybe a tumor területére juttatott izotóp és festék eljut. Ez az őrszem-nyirokcsomó. Ha ebben a patológus nem talál daganatsejt-áttéteket, akkor nem veszik ki a többi nyirokcsomót, mert a tapasztalatok szerint ilyenkor nagyon kicsi annak az esélye, hogy a többi nyirokcsomóban áttét legyen. Ezzel nagyon sok hosszú távú szövődeménytől (lymphoedema, orbánc, fájdalom) kímélhetjük meg a beteget.

Az emlődaganatok korszerű kezeléséhez nagyon nagy segítséget ad a műtétet követően felállított pon-

tos patológiai lelet, melyből kiderül, hány mm-es szegéllyel történt a daganat eltávolítása, milyen a daganat szövettani típusa (leggyakoribb a duktális, illetve lobuláris carcinoma), valamint a patológiai stádium (pTNM): hány mm-es volt a daganat, volt-e regionális (axilláris) nyirokcsomóáttét, ha igen, hány. Szintén ekkor kerül sor – amennyiben a preoperatív diagnosztika során nem történt meg – a tumor biológiai jellegzetességeinek vizsgálatára is (az ösztrogén- és progesteron-receptor, a Her2 receptor, a p53-szint meghatározása, grade és egyéb proliferációs, illetve prognosztikai markerek meghatározása, újabban gén-expressziós profilvizsgálatok is).

Adjuváns kezelés

Az adjuváns kezelés célja, hogy a kuratív műtét után elpusztítsa a feltételezett reziduális mikroszkópos betegséget, csökkentve így a távoli áttét képződés kockázatát. Az adjuváns kezelés szisztémás kezelésként áll, ez endokrin- és/vagy kemoterápia. Emellett valamennyi emlőmegtartó műtét után adjuváns sugárterápiát is kapnak a betegek, mely a lokális recidíva kialakulását csökkenti jelentős mértékben, kb. 50%-ban.

Minden endokrinérzékeny daganat esetében 5 éven át tartó adjuváns hormonkezelés történik. Ez tulajdonképpen célzott kezelésnek számít. Premenopauzában lévő betegeknél az ovárium működését felfüggesztő ún. LHRH-agonista + tamoxifen kezelés, vagy önmagában adott tamoxifenkezelés a standard. Posztmenopauzában lévő betegeknél is alkalmazható a tamoxifenkezelés, újabban azonban első választású kezelésként az aromatázgátlók adása nyert teret.

A közepes és nagy kockázatú betegeknél kemoterápia adására is szükség van, ez endokrinérzékeny daganatok esetében megelőzi a hormonkezelést! A Her2-pozitív daganatok esetében pedig (kivéve a nagyon korai, 1 cm alatti, nyirokcsomónegatív tumorokat) ma már kötelező az egyéves trastuzumab (Herceptin) antitest terápia, mely a klinikai vizsgálatok alapján akár 50%-kal is képes csökkenteni a betegség kiújulásának kockázatát!

Az előrehaladott, áttétes betegség kezelése

Áttétes betegség kialakulása esetén sajnos végleges gyógyulás a mai korszerű kezelési módszerek mellett sem várható. Azonban a lehetőségünkre álló, megfelelően megválasztott terápiás eszközökkel a betegek egyre nagyobb hányadánál lehet tünet- és panaszmentes életéveket nyerni. A kezelés optimális kiválasztásánál szintén az elsődleges daganat biológiai tulajdonságait vesszük figyelembe, ugyanakkor törekedni kell az áttét immunfenotípusának meghatározására is. Fontos tényező még a beteg életkora, az áttétek elhelyezkedése (pl. csont vagy lágyrész,

vagy viscerális áttét), a kísérőbetegségek jelenléte, a korábbi adjuváns kezelés fajtája stb. Ez alapján kap a beteg hormoneárpiás vagy kemoterápiás kezelést. Her2-pozitív esetekben első választású kezelés mindig a trastuzumab (Herceptin), kemoterápiával kombinálva. Az újabb biológiai szerek bevezetésével (pl. lapatinib) egyre inkább bővülnek a terápiás lehetőségek, ami a túlélés javulását eredményezi. A kezelés fontos részei a palliatív, tüneteket enyhítő módszerek. Idetartozik a komplex fájdalomcsillapítás, a lymphoedema kezelés, a kedélyállapot javítása stb. Csontáttétek esetén orális vagy vénás biszfoszfonátkezelést kapnak a betegek a patológiás csonttöré-

sek kockázatának csökkentésére, valamint a fájdalom csillapítására.

Irodalom

1. **Kásler M:** Az onkoterápia irányelvei. 2001.
2. **Kocsis Judit, Diczházi Csaba, Nahm Krisztina:** Amit a családorvosnak az emlődaganatokról tudnia kell. Magyar Családorvosok Lapja, 2008. október.
3. **Goldhirsch A et al.:** Thresholds for therapies: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2009. *Ann Oncol* 2009; **20(8):** 1319-1329. Epub 2009 Jun 17.

JEGYZET

JEGYZET

A series of horizontal dotted lines for writing notes.



MODUXIN® MR
trimetazidin

ALTERNATÍV
ENERGIATÖBBLET
A SZIVNEK

A STABIL ANGINA PECTORIS TELJES KÖRŰ TERÁPIÁJÁHOZ



RICHTER GEDEON

1103 Budapest, Gyömrői út 19-21. Operatív Marketing Osztály: 431-5987 www.richter.hu
Gyógyszerbiztonsági Osztály E-mail: drugsafety@richter.hu Tel.: 505-7032

uxin MR retard tableta. ATC kód: C01EB15 **Hatóanyag:** 35,0mg Trimetazidin-dihidroklorid tablettánként. **Javallat:** Stabil angina pectoris esetén az anginás rohamok megszüntetésére és kezelésére; valamint ischaemiás eredetű cochleo-vestibuláris tünetek, szédülés, fülzúgás, halláscsökkenés esetén. Terhesség és szoptatás ideje alatt ellenjavallt; mellékhatások: nincs tapasztalat. **Ellenjavallat:** A készítmény hatóanyagával vagy bármely segédanyaggal szembeni túlérzékenység. **Mellékhatás:** Ritkán gastrointestinális tünetek (inger, hányás). Néhány ritka esetben reverzibilis, gyógyszer-indukált parkinsonizmus léphet fel, vagy a már meglévő parkinsonizmus tünetei súlyosbodhatnak. **Figyelmeztetés:** Nem alkalmas akut anginás rohamok megszüntetésére! Súlyos veseelégtelenségben (creatinin clearance <15 ml/min) és májelégtelenségben a készítmény alkalmazása nem ajánlott. **Adagolás:** Napi 2x1 tableta, reggel és este **Alkalmazás:** Étkezés közben kell bevenni. **Rendelhetőség-kiszárlás-ár:** Csak vényre adható ki. Teljes ár: 1996 Ft/doboz. TB támogatás (50%) 998 Ft/doboz. Térítési díj (Eü. 50%): 998 Ft/doboz. Az esetleges változások a www.oep.hu honlapon tekinthetők meg. A készítmény alkalmazása előtt kérjük, olvassa el annak részletes leírását! *: Az emelt, kiemelt indikációhoz kötött támogatási kategóriába tartozó betegcsoportok, indikációs területek és a felírásra jogosultak köre, 10. pont



Győzze le az étkezés utáni
vércukor kiugrásokat!

 **Glucobay**
VÉDELEM HOSSZÚ TÁVON

Rövidített alkalmazási előirat

A gyógyszerkészítmény megnevezése: Glucobay 50 mg tabletta, Glucobay 100 mg tabletta. **Hatóanyag:** 50 mg, ill. 100 mg akarbóz tablettánként. **ATC:** A10B F01. **Javallat:** Diabetes mellitusban a betegek diéta kezelését kiegészítő terápia. **Adagolás és alkalmazás:** A hatékonyság és a tolerabilitás egyénenként változik. A Glucobay tablettákat közvetlenül az étkezés előtt egészben, szétrágás nélkül, kevés folyadékkal kell bevenni. A szokásos kezdő napi adag: 3×50 mg akarbóz (3×1 tabl. Glucobay 50 mg vagy 3×1/2 tabl. Glucobay 100 mg). Az átlagos napi adag 3×100 mg akarbóz (3×2 tabl. Glucobay 50 mg, vagy 3×1 tabl. Glucobay 100 mg). Esetenként szükség lehet a dózis további növelésére, napi max. 3×200 mg akarbóz. **Ellenjavallatok:** A készítmény hatóanyagával, v. bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység. Krónikus bélbetegségek, melyek kifejezett emésztési és reszorpciós zavarokkal járnak. Olyan állapotok, melyek a fokozott bélgáz képződés folytán rosszabbodhatnak (pl. Roemheld szindr., nagyobb sérvek, bélszűkület vagy bélfekély). Súlyos veseelégtelenségben szenvedő betegek (kreatinin clearance < 25 ml/min). 18 éven aluli betegek. Terhesség alatt. Nem tanácsos szoptató anyáknak rendelni. **Mellékhatások:** puffadás, hasmenés, gastrointestinalis és hasi fájdalmak, egyéb gastrointestinalis panaszok, máj-laesio, oedema, ileus, allergiás reakciók, thrombocytopenia. **Gyógyszerkölcsönhatások:** cukrok, orális antidiabetikumok, inzulin, digitálisz glikozid. (Az akarbóz antihyperglykaemiás hatással rendelkezik, de önmagában nem okoz hypoglykaemiát. Akut hypoglykaemia fellépésekor, ennek gyors leküzdésére, glükózt kell használni.) **Kerülendő:** koleszteramin, intestinalis adszorbensek, emésztőenzimek. **Figyelmeztetés:** **Ellenőrizendő:** májenzimek. **Kiadhatóság:** Kizárólag orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer. **A forgalomba hozatali eng. jogosultja és gyártó:** Bayer HealthCare A.G., Németország. **A forgalomba hozatali eng. száma:** OGYI-T-1657/01-03, OGYI-T-1658/01-03. **Alk. előírás OGYI eng. száma:** 26013-14/41/07 Forg. hoz. eng. első kiad./megújításának dátuma: 1991. VIII. 06./2004. június. A szöveg ell. utolsó dátuma: 2007. X. 10.

További információkat a részletes alkalmazási előirat tartalmaz (www.ogyi.hu).

Glucobay 100 mg tabletta 120×	Bruttó fogy. ár: 4622 Ft,	Emelt indikációhoz kötött támogatás (EÜ 50% 6/c pont alapján): 2311 Ft,	Emelt indikációhoz kötött térítési díj (EÜ 50% 6/c pont alapján): 2311 Ft
Glucobay 100 mg tabletta 30×	Bruttó fogy. ár: 1496 Ft,	Emelt indikációhoz kötött támogatás (EÜ 50% 6/c pont alapján): 748 Ft,	Emelt indikációhoz kötött térítési díj (EÜ 50% 6/c pont alapján): 748 Ft
Glucobay 50 mg tabletta 120×	Bruttó fogy. ár: 3313 Ft,	Emelt indikációhoz kötött támogatás (EÜ 50% 6/c pont alapján): 1657 Ft,	Emelt indikációhoz kötött térítési díj (EÜ 50% 6/c pont alapján): 1656 Ft
Glucobay 50 mg tabletta 30×	Bruttó fogy. ár: 965 Ft,	Emelt indikációhoz kötött támogatás (EÜ 50% 6/c pont alapján): 483 Ft,	Emelt indikációhoz kötött térítési díj (EÜ 50% 6/c pont alapján): 482 Ft

Mindenkori aktuális árakat az OEP honlapján – www.oep.hu – talál. Bővebb információért forduljon iródnákhöz.

Eü 50 százalékos támogatási kategória: „(6/c) Dokumentált 2-es típusú cukorbeteg (BNO: E11) részére, amennyiben diétával, testsúly-csökkenéssel, életmód-változtatással és metformin terápiával megfelelő vércukoranyagcsere-háztartás (HbA1c<7.0%) nem volt elérhető, metforminnal kombinálva vagy metformin-intolerancia, kontraindikáció esetén szulfonilureával, amennyiben 4 hónomi <8.0 mmol/l vércukor mellett a posztprandriális vércukorérték emelkedése meghaladja a 30%-ot, és az inzulinkezelés nem preferált a diabetológiai szakrendelés szakorvosa vagy belgyógyász szakorvos, vagy javaslatuk alapján – a javaslat keltétől számított egy évig – a háziorvos az alábbi gyógyszereket”



Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma

Bayer Hungária Kft.
1123 Budapest, Alkotás utca 50.