



több
mint **30**
éve
az orvostudomány
szolgálatában

LEGE ARTIS MEDICINAE

ORVOSTUDOMÁNYI FOLYÓIRAT

A vérnyomás
változékonysága és klinikai
jelentősége

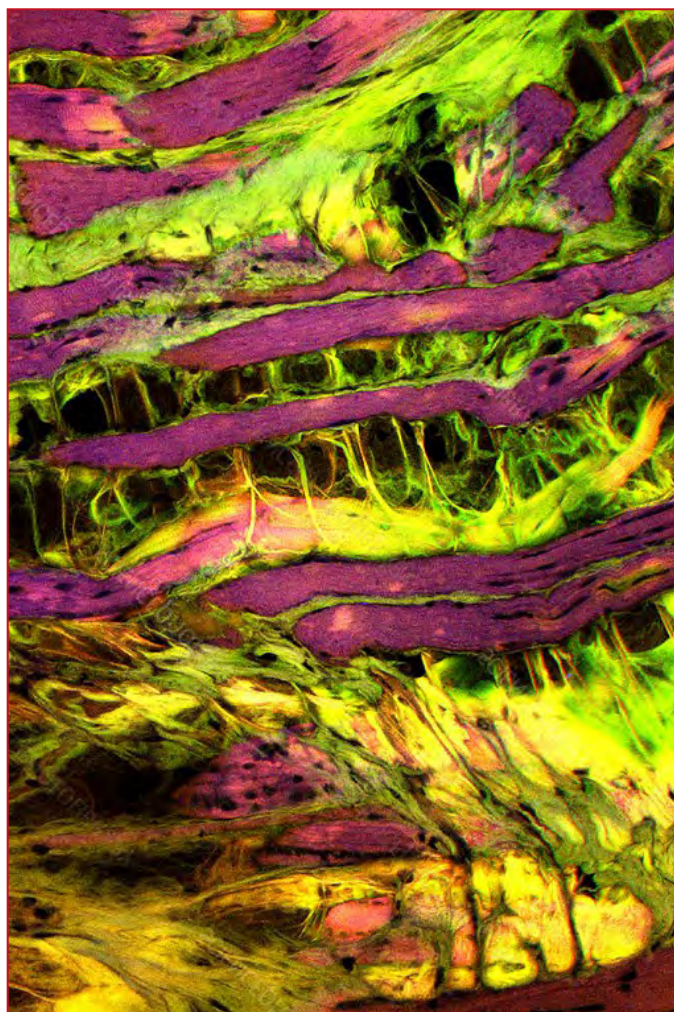
A Covid-19-pandémia
hatása az evészavarokra

A folyamatos
glükózmonitorozás
jelentősége a korszerű
diabetesgondozásban

A spinalis izomatrophia
felismerésének fontossága

A műtét utáni
fájdalomcsillapítás
minőségének felmérési
lehetőségei: többdimenziós
eszközök

Hieronymus Bosch
apokaliptikus víziói



Az izomszövet sorvadása SMA-ban

Együttműködésben
a MOTESZ-szel



több
mint **30**
éve

az orvostudomány
szolgálatában

SZERKESZTŐBIZOTTSÁG:

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

A LAM teljes tartalma
ingyenesen elérhető:



FŐSZERKESZTŐ:

KAPÓCS GÁBOR

EMERITUS FŐSZERKESZTŐ:

FARSANG CSABA, NEMESÁNSZKY ELEMÉR

FELELŐS SZERKESZTŐ:

KAPITÁNY KATALIN

TUDOMÁNYOS FŐMUNKATÁRS:

BALÁZS PÉTER

SZERKESZTŐK:

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

KULTURÁLIS SZERKESZTŐ:

RÉVÉSZI VALÉRIA

TUDOMÁNYOS

TANÁCSADÓ TESTÜLET:

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

NEMZETKÖZI TANÁCSADÓ TESTÜLET

(INTERNATIONAL ADVISORY BOARD):

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

SZERKESZTŐSÉGI TITKÁR:

BÉRES ANIKÓ

LAM (LEGE ARTIS MEDICINÆ)

Orvostudományi folyóirat

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

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

Felelős kiadó: Cserni Tímea
Borítótér és tipográfia: Sándor Zsolt
Tördelőszerkesztő: Boldog Dániel
Korrekter: Kulcsár Gabriella
Hirdetésfelvétel: Béres Anikó
(beres.aniko@lam.hu)
Pénzügyi vezető: Gál Csongor
(gal.csongor@lam.hu)
Vevőszolgálat: vevoszolgalat@lam.hu

A szerkesztőség és a kiadó címe:
1021 Budapest, Hűvösvölgyi út 75/A.
Postacím: 1539 Budapest, Pf. 603
Telefon: 06-1-316-4556, e-mail: lam@lam.hu

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

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

© LITERATURA MEDICA 2022,
ANNO 1990

a LifeTime Media Kft. egészségügyi divíziója
Minden jog fenntartva.

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

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

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

Nyomdai munkálatok:
Pauker Nyomdaipari Kft.
Felelős vezető:

Vértes Gábor

magyar
nyomdaipari szövetkezet
NYOMDA- ÉS PÁPIRIPARI SZÖVETKEZET

Előfizetésben kézbesíti a Magyar Posta Zrt.
(1900 Budapest). Kézbesítéssel kapcsolatos
információk: 06-1-767-8262.

TABLE OF CONTENTS

LAM 2022;32(4-5):161–240.

LAM-SCIENCE

REVIEW ARTICLES

- Blood pressure variability and its clinical importance 167
DR. EDE KÉKES, DR. PÉTER VÁLYI
- The effect of COVID-19 pandemic on eating disorders 181
DR. BERNADETT BABUSA, DR. FERENC TURY
- The importance of continuous glucose monitoring in modern diabetes care 189
DR. GYÖZÖ KOCSIS
- Options for assessing the quality of postoperative pain relief: multidimensional measurement tools 197
ORSOLYA LOVASI, DR. JUDIT LÁM, ANDREA LÉBER, DR. PÉTER GAÁL
- The significance of recognising spinal muscular atrophy 207
DR. ANETT CSÁTI, DR. PÉTER KLIVÉNYI

LITERATURE

- A review of aceclofenac: Analgesic and anti-inflammatory effects on musculoskeletal disorders 215
DR. CSABA FARSANG
- A comparison of two LDL cholesterol targets after ischemic stroke 219
DR. NORBERT VARJAS

MOTESZ-PAGES

- 2022 Annual Interdisciplinary Forum of MOTESZ 223
PRESIDENCY OF MOTESZ

ASCLEPION

INTERVIEW

- Microglia may be the key to the Alzheimer's disease 226
JÁNOS VARGA

FINE ARTS

- Apocalyptic visions of Hieronymus Bosch 231
ISTVÁN NÉMETH

SPIRIT AND CULTURE

- Extraordinary life of dr. Barry 237
DÓRA FALVAY

ABOUT BOOKS

- Csaba Miklós Nemes: Historical chronology and bibliography of saving life, surgical anaesthesia and intensive care in Hungary 239
DR. IDA MATKÓ



A vérnyomás 24 órán belüli és hosszabb távú, valamint szezonális, regionális változása, fluktuációja régóta ismert a normotoniás és hypertoniás betegeknél.



A nem megfelelően kezelt műtét utáni fájdalom hatékony csillapításához elengedhetetlen a mérőeszközökkel végzett rendszeres fájdalomfelmérés.

LAM – TUDOMÁNY

ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNYEK

- 167 A vérnyomás változékonysága és klinikai jelentősége
dr. Kékes Ede, dr. Vályi Péter
- 181 A Covid-19-pandémia hatása az evészavarokra
dr. Babusa Bernadett, dr. Túry Ferenc
- 189 A folyamatos glükózmonitorozás jelentősége a korszerű diabetesgondozásban
dr. Kocsis Győző

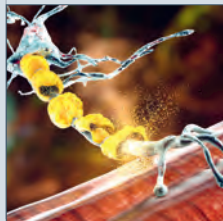
- 197 A műtét utáni fájdalomcsillapítás minőségének felmérési lehetőségei: többdimenziós eszközök
Lovasi Orsolya, dr. Lám Judit, Léber Andrea, dr. Gaál Péter
- 207 A spinalis izomatrophia felismerésének fontossága
dr. Csáti Anett, dr. Klivényi Péter

SZEMLÉZÉSEK

- 215 Az aceclofenacról: fájdalomcsillapító és gyulladáscsökkentő hatások mozgásszervi betegségek esetén
dr. Farsang Csaba



A Covid-19-pandémia következtében több pszichiátriai kórkép is gyakoribbá vált, például növekedett az anorexia nervosa, a bulimia nervosa incidenciája.



A spinalis izomatrophia recesszív módon öröklődő, neuromuscularis kórkép, amely súlyos izomgyengeséghez és izomsorvadáshoz vezet.

Válogatás a PharmaPraxis rovat szemlézéseiből



Gyógyszerészek egy átfogó távmonitorozó és telemenedzsment-programban

Az USA egyik multicentrikus, nonprofit akadémiai egészségügyi ellátó intézményében 2020 márciusában indított program célja a krónikus, illetve kórházból frissen hazabocsátott betegek proaktív elérése volt. Az interprofesszionális csapatban ambuláns ellátást végző gyógyszerészek, ápolók, orvosi asszisztensek, szociális munkások, virtualisták (távmonitorozó és telemenedzsment-szakértők) és a betegellátást ütemező munkatársak vettek részt. A gyógyszerészek egy már korábban kialakított kollaboratív praxismegállapodás (KPM) keretében kezdték meg a munkát a programban, így joguk volt a gyógyszeres terápia módosítására, gyógyszeres terápia indítására, valamint a gyógyszeres terápia biztonságosságának és hatékonyságának monitorozására.

Az eredmények szerint a program javította a lakosság egészségi állapotát, valamint csökkentette a körzeti orvosi praxisok leterheltségét és a kórházi felvételek számát azon betegek körében, akiket legalább egyszer sikerült telefonon elérni vagy legalább egyszer kitöltötték az applikáció kérdőívét ($n = 12\,953$ beteg). 2020 márciusa és októbere között 35%-kal csökkent a bármilyen okból történő kórházi felvételek száma. A gyógyszerészek 193 hypertóniás és 224 diabeteses beteget kezeltek állapotrosszabbodásuk kiszűrése után. Az interprofesszionális csapat – bármilyen állapotrosszabbodás esetén – a betegeket a megfelelő szakemberhez tudta irányítani, emiatt is csökkent a körzeti orvosok igénybevétele. Mint a szerzők megjegyzik, a program sikere arra hívja fel a figyelmet, hogy a járvány elmúltja után is érdemes hasonló ellátási formát működtetni.

<https://elitmed.hu/ilam/pharmapraxis/gyogyszereszek-szerepe-egy-atfogo-tavmonitorozo-es-telemenedzsment-programban>



A gyógyszerészek jelentős része bevezetné a patikai vakcinációt

A patikák jelentős része a gyógyszerellátáson túl is nyújt szolgáltatásokat a betegek számára, és a gyógyszerészek többsége továbbiakkal is bővítené ezeket. Például a vakcináció bevezetésével – derült ki két gyógyszerészeti szakmai szervezet tavaly év végén lezajlott felméréséből. A gyógyszerészek jobb betegellátást és a vakcinák elérhetőségének növekedését várják a gyógyszerértári vakcináció lehetőségétől. A Magángyógyszerészek Országos Szövetsége (MOSZ) és a Hálózatban Működő Gyógyszerértári Szövetsége (HGYSZ) a tavaly év végén végzett kutatásával arra kereste a választ, hogy a gyógyszerészek hogyan viszonyulnak a gyógyszerértári szolgáltatásokhoz és azok bővítéséhez, különös tekintettel a gyógyszerértári vakcinációra. A közel 600 gyógyszerész részvételével készült felmérés alapján a gyógyszerészek közel 60%-a nyitott az alapokon túli gyógyszerértári szolgáltatások bevezetésére és a gyógyszerészi hivatás fontos részének tartja azokat.

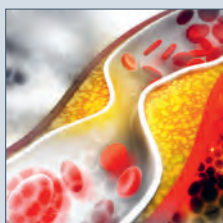
<https://elitmed.hu/ilam/pharmapraxis/gyogyszereszeti-szervezetek-a-gyogyszereszek-jelentos-resze-bevezetne-a-patikai-vakcinaciot>



A gyógyszerész szerepe a Covid-19-pandémia idején

A WHO 2020. március 11-én nyilvánította a Covid-19-et vilá járvánnyá, a témában megjelent első scoping review a 2019 decembere és 2020. május 20-a között megjelent tanulmányokat tekintette át (scoping review). A gyógyszerészek leggyakrabban más egészségügyi szakembereknek nyújtottak Covid-járvánnyal kapcsolatos szolgáltatást (gyógyszer-információ, gyógyszerellátás folyamatosságának biztosítása), a második leggyakoribb a betegeknek nyújtott, járvány alatti életminőséggel és a problémamegoldó képesség javításával kapcsolatos tanácsadás volt. A legtöbb tanulmányban elfelejtettek arról beszámolni, hogy a munka során milyen segédeszközöket használtak, és a szolgáltatások leírása egyébként sem volt kielégítő minőségű. A szerzők bíznak abban, hogy a közeljövőben megszületnek azok a tanulmányok is, amelyek részletesen bemutatják a gyógyszerészek által a Covid-járvány során nyújtott szolgáltatásokat, és ezek értékelését is elvégzik.

<https://elitmed.hu/ilam/pharmapraxis/a-gyogyszereszek-szerepe-a-covid-19-pandemia-soran>



A tranziens ischaemiás attack és az atheroscleroticus eredetű ischaemiás stroke terápiájában a statinokkal történő intenzív lipidcsökkentő kezelés javasolt.



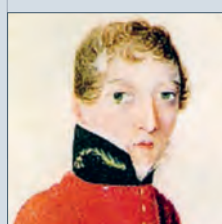
Boschról szóló írásunk a Szépművészeti Múzeumban megtekinthető „Menny és Pokol között. Hieronymus Bosch rejtélyes világa” című nagyszabású tárlat apropóján íródott.

- 219 **Eltérő LDL-célértékek összehasonlítása szélütésen átesett betegekben**
dr. Varjas Norbert
- MOTESZ-OLDALAK
- 223 **A MOTESZ 2022. évi interdiszciplináris fórumai**
A MOTESZ elnöksége
- ASZKLEPION
- INTERJÚ
- 226 **A microglia lehet az Alzheimer-kór kulcsa**
Varga János

- KÉPZŐMŰVÉSZET
- 231 **Hieronymus Bosch apokaliptikus víziói**
Németh István
- SZELLEM ÉS KULTÚRA
- 237 **Dr. Barry rendkívüli élete**
Falvay Dóra
- KÖNYVEKRŐL
- 239 **Nemes Csaba Miklós: A hazai életmentés, műtéti érzéstelenítés és intenzív terápia történeti kronológiája és bibliográfiája**
dr. Matkó Ida



Interjú Pósfai Balázssal, a KOKI munkatársával, aki az agy kutatás területén elért eredményeiért idén elnyerte az orvostudományi Junior Prima díjat.



A különös történet a 18. században élt dr. James Barryról szól, aki felnőtt életét férfiként élte le, de biológiai neme csak a boncolás után vált ismertté.

MÁJUS A VÉRNYOMÁSMÉRÉS HÓNAPJA!



A Nemzetközi Hypertonia Társaság,
a Hypertonia Világ Liga
és a Magyar Hypertonia Társaság
ismét mozgalmat hirdet 2022 májusára
(May Measurement Month 2022 – MMM22)!



A mozgalom újabb figyelemfelhívás a népbetegséggé vált hypertonia veszélyeire, kellő időben történő felismerésére és megelőzésére.

Az Egészségügyi Világszervezet minden év május 17-ére hirdeti meg a Hypertonia Világnapját, amely idén is kiegészül egy egész hónapon át tartó vérnyomásmérési programmal.

A hazánkban élő 3,5 millió hypertóniás beteg miatt Magyarország is jelentkezett a mozgalomba, amelynek során olyan egyénekkal töltetnek ki adatlapot és mérik meg vérnyomásukat, akiknél egy éven belül nem történt vérnyomásmérés (MMM22-HU Program).

A vérnyomásmérő helyek terveink szerint a hypertonia-ellátóhelyek, a társtársaságok szakrendelése, a háziorvosi rendelők és a gyógyszertárak, a munkahelyek lesznek. Önkéntesek segítségével közösségi rendezvényeken, bevásárlóközpontokban is sor kerülhet vérnyomásmérésre.

A jelentkezéskor mindenki kap egy kódot, és megkapják a mozgalom dokumentumait is. Kérjük, hogy jelentkezésével, támogató és segítő részvételével segítse a mozgalom hazai megvalósulását.

Jelentkezni lehet a Nemzeti Koordinátori Iroda címén: mmm20.hu@gmail.com

Köszönettel és tisztelettel,
a Magyar Hypertonia Társaság vezetősége nevében

dr. Járai Zoltán,
az MHT elnöke,
az MMM22 Program hazai koordinátora

A vérnyomás változékonysága és klinikai jelentősége

KÉKES EDE, VÁLYI PÉTER

BLOOD PRESSURE VARIABILITY AND ITS CLINICAL IMPORTANCE

A vérnyomás 24 órán belüli és hosszabb távú (hetek, hónapok, évek), valamint szezonális, regionális változása, fluktuációja régóta ismert a normotoniás és a hypertoniás betegekben egyaránt. Köztudott és ismert az is, hogy súlyosabb fokozatú hypertóniásokban és idősebbeknél nagyobb mértékű a vérnyomás változékonysága. Az utóbbi évtizedben, illetve napjainkban a vérnyomás változékonysága, variabilitása új megvilágításba került számos, a fluktuációt befolyásoló oki tényező és következmény részletes elemzésével. Előtérbe került a vérnyomás-variabilitás valódi diagnosztikai, prognosztikai értéke és szerepe az antihipertenzív kezelés sikerének megítélésében is. Közleményünkben összefoglaljuk a vérnyomás-variabilitás fiziológiai és patofiziológiai alapjait, az új szemléletet nyújtó allosztázis fontosságát is beleértve. Áttekintjük a vérnyomás-változékonyság mérési módszereit, és a kapott eredmények megfelelő értékelésének jelentőségét. Elemezzük a nem adaptív mértékű vérnyomás-variabilitás fontosságát a tünetmentes állapotok, a manifest betegségek kialakulásában, a prognózis meghatározásában, és a kezelés követésében. Saját tapasztalatainkat is felhasználva, a vérnyomás-fluktuáció vizsgálatának jövőbeli lehetőségeit is bemutatjuk.

The 24-hour and longer-term (weeks, months, years) as well as seasonal, regional variations and fluctuations of blood pressure have been known for long time in both normotensive and hypertensive patients. It is also well known and established that blood pressure variability is greater in patients with more severe hypertension and in the elderly population. In the last decade and actually, the variability of blood pressure has come into new light by meticulous analysis of numerous causal factors and consequences influencing its fluctuation. The real diagnostic and prognostic value of blood pressure variability and its role in the assessment of successful antihypertensive treatment have also been favoured. In our review, we summarise the physiological and pathophysiological principles of blood pressure variability, including also the significant importance of allostasis in the new approach. We overview the methods of measuring the blood pressure variability and its real importance related to the results obtained. We analyse the importance of non-adaptive levels of blood pressure variability in asymptomatic cases and apparent conditions, further in diagnostic projections and monitoring the treatment. Based on our own experience, we also present the future options of exploring the fluctuating blood pressure.

hypertonia, vérnyomás-variabilitás, prognózis, gyógyszeres kezelés, ambuláns vérnyomás-monitorozás, otthoni vérnyomásmérés, rendelői vérnyomásmérés

hypertension, blood pressure variability, prognosis, drug treatment, out-patients' blood pressure monitoring, at-home blood pressure measurement, office based blood pressure measurement

prof. dr. KÉKES Ede (levelező szerző/correspondent): Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, Kardiológiai Tanszék/University of Pécs, Clinical Center, Department of Cardiology; H-7624 Pécs, Ifjúság út 13. E-mail: kekesede@gmail.com
dr. VÁLYI Péter: Érgondnok Rendelőház, Sopron; VALYTERAPIA Egészségügyi és Szolgáltató Bt., Győr

Érkezett: 2022. február 26.

Elfogadva: 2022. április 6.

<https://doi.org/10.33616/lam.32.014>

Az artériás nyomás olyan folyamatos változó, amelyet fiziológiai szempontból az emberi keringést szabályozó hemodinamikai tényezők, baro- és kemoreceptorok, cardiopulmonalis reflexek, neuralis, humorális, magatartási és környezeti tényezők összetett kölcsönhatásából eredő határozott nyomáscillációk jellemeznek. Mivel a nyomásingadozások

sok homeosztatiszikus válaszként lépnek fel, így fiziológiai körülmények között, és normotenzív egyéneknél is észlelhetők. Ugyanakkor a hypertoniás betegekben, különösen idősebb korban, a hullámmozgások nagyobb amplitúdóval észlelhetők. Ezt a jelenséget vérnyomás-variabilitásnak (blood pressure variability, BPV) nevezték el (1–3).

A vérnyomás-variabilitás jellemzői, mérésének a lehetősége

Mancia és munkatársai már 1983-ban felfigyeltek arra, hogy a hypertóniás betegekben, a vérnyomás emelkedésével párhuzamosan, egyre nagyobb a mért vérnyomásértékek időszakonként meghatározott átlagának a szórása (standard deviáció, SD) és variációs koefficiense (VC) a normotóniás egyénekben észlelt értékekkel összehasonlítva (a fogalmakat később részletezzük). A 24 órás vérnyomás-monitorozás (arterial blood pressure monitoring, ABPM) eredményei alapján bizonyossá vált, hogy a különbségek éjjel is jelentkeznek, de szignifikánsan alacsonyabb értékekkel (4). Ezt követően számos közlemény, illetve munkacsoport számolt be a BPV különböző típusairól és a mérési módszerekről (2, 3, 5–7). Hazánkban *Kékes* (8–12), valamint *Nagy* (13) jelentetett meg összefoglaló tanulmányt, számolt be a BPV jelentőségéről és a klinikai alkalmazás lehetőségeiről.

A BPV az átlagos vérnyomással párhuzamosan növekszik, és mint független tényező szerepet játszik a szervi károsodások megjelenésében, sőt annak súlyosságában is (14). Ugyanakkor, a BPV komplex jelenség, amelynek több formája, típusa ismert, attól függően, hogy milyen időtávon (rövid vagy hosszú időszakokban) vizsgáljuk a vérnyomás fluktuációját a különböző mérőeszközök és statisztikai módszerek segítségével. A mérési módszereket, a BPV típusait, az ismert indexeket az 1. táblázatban mutatjuk be.

Az igen rövid időtartamú vérnyomás-fluktuáció – ütésről ütésre (beat-to-beat) vérnyomás-variabilitás (bbBPV) – esetében az egyes szív ciklusokhoz vagy időtartamhoz kötött pillanatnyi vérnyomásértékek változását rögzítik, amellyel a gyors időtartamú cardiovascularis (CV) adaptációért felelős autonóm idegrendszer normális működését lehet ellenőrizni. Ezek jellemzésére mélylégzés-tesztet, Valsalva-manővert, kézizomfeszítés-tesztet és egyéb megoldásokat alkalmaznak, laboratóriumi vagy ambuláns körülmények között. A mérések pletizmográfiai rendszer segítségével történnek, és Fourier-analízissel spektrumelemzést végeznek 3 frekvencia [alacsony frekvencia (low frequency, LF), igen alacsony frekvencia (very low frequency, VLF), magas frekvencia (high frequency, HF)] tartományban (15–17).

A rövid távú vérnyomás-változékonyság (rtBPV) a nem invazív 24 órás (esetleg 48 órás) ambuláns vérnyomás-monitorozással (ABPM), 15–30 percenként végzett méréssel észlelhető. A vérnyomásadatok alapján a rtBPV-t lehet meg-

RÖVIDÍTÉSEK

ABPM:	ambuláns vérnyomás-monitorozás (ambulatory blood pressure monitoring)
ARV:	átlagos valós variabilitás (average real variability)
BP:	vérnyomás (blood pressure)
BPV:	vérnyomás-variabilitás (blood pressure variability)
bbBPV:	ütésről ütésre jelentkező vérnyomás-variabilitás (beat-to-beat)
CCB:	kalciumcsatorna-gátló
CAB:	coronariaartéria-betegség
CV:	cardiovascularis
DBP:	diasztolés vérnyomás (diastolic blood pressure)
ESH:	Európai Hypertonia Társaság (European Society of Hypertension)
HBPM:	otthoni vérnyomásmérés (home blood pressure monitoring)
IMT:	intima-media vastagság (intima media thickness)
KVB:	krónikus vesebetegség
MAP:	artériás középnyomás (mean arterial pressure)
nnBPV:	napról napra típusú vérnyomás-variabilitás
OBPM:	rendelői vérnyomásmérés (office blood pressure measurement)
PP:	pulzusnyomás (pulse pressure)
PWV:	pulzushullám-terjedési sebesség (pulse wave velocity)
rtBPV:	rövid távú vérnyomás-variabilitás
SBP:	szisztolés vérnyomás (systolic blood pressure)
SD:	standard deviáció
VC:	variációs koefficiens
VIM:	az átlagtól független variabilitás (variability independent of mean)
wSD:	súlyozott 24 órás szórás (weighted standard deviation)

becsülni a reggeli vagy az esti, vagy a 24 órás szisztolés és/vagy diasztolés vérnyomás szórásával (SD), valamint a megfelelő variációs együtthatóval (variációs koefficiens, VC). A VC számítása: $24 \text{ órás átlag SD} / 24 \text{ órás átlag} \times 100$, az ABPM adataiból számolva. Az utóbbi megbízhatóbb adatokat eredményez az értékek átlaga és a vérnyomás variabilitása között megfigyelt közvetlen arányosság részleges korrigálásával. Használják az artériás középnyomást (mean arterial pressure, MAP) is, amelynek számítása: $\text{artériás középnyomás} = \text{diasztolés vérnyomás} + [(\text{szisztolés vérnyomás} - \text{diasztolés vérnyomás})/3]$, azaz $\text{diasztolés vérnyomás} + (\text{pulzusnyomás}/3)$. A nyomásértékek szórását és variációs együttható-

1. táblázat. A vérnyomás-variabilitás mérésének indikációi, típusai, az egyes típusoknál preferált mérési indexek, valamint ezek célértékei

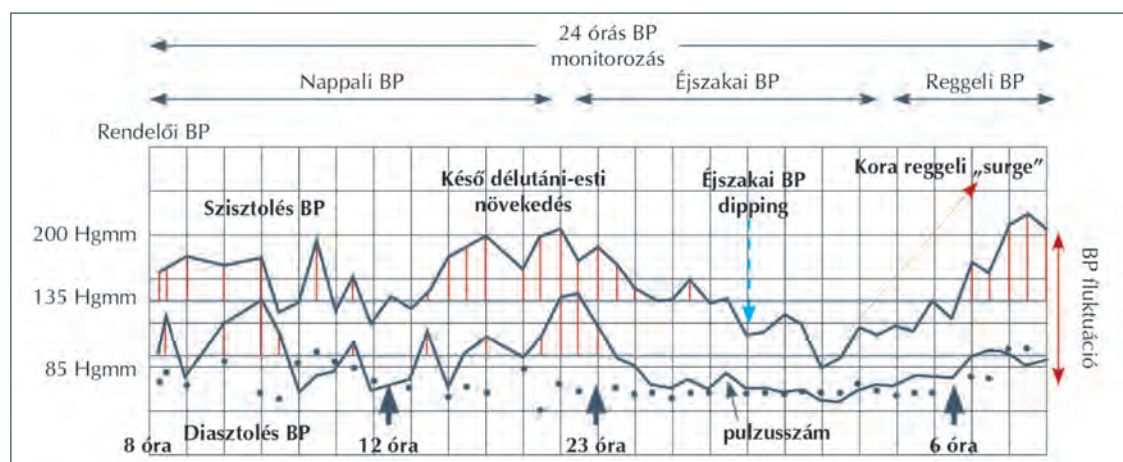
Klinikai használat	OBPM	HBPM	ABPM
Módszer	vizitről vizitre	napról napra	napi BP-fluktuáció
HT diagnózis felállítása	hasznos	igen hasznos	igen hasznos, szükséges
BPV-indikáció	diagnózis felállítása, terápiás siker valódisága	célérték elérésének igazolása, dóziszváltoztatás ellenőrzése	napi vérnyomás-fluktuáció mérése, reggeli BP-emelkedés, fehérvérsejt-HT igazolása, OsHypoT igazolása
BPV-célérték	SBP SD < 12–14 Hgmm, VC < 8–10%, ARV: < 13–15 Hgmm, VIM < 11–13 E	SBP SD < 12–14 Hgmm, VC < 8–10%, ARV: < 13–15 Hgmm, VIM < 11–13 E	24 h SBP SD < 12 Hgmm, VC < 12%, ARV < 11 Hgmm, VIM < 12 E, DI 10–20%
Javasolt módszer	SD, VC, ARV, VIM, intra- vagy interindividuális BPV-mérés	napi átlag BP SD, összes mérés SD-je vagy eBP SD-je vagy VC, ARV, VIM	24h SBP, SD, VC, ARV, VIM, DI

OBPM: rendelői vérnyommérés, HBPM: otthoni vérnyomás-ellenőrzés, ABPM: vérnyomás-monitorozás, HT: hipertónia, BP: vérnyomás, SBP: szisztolés vérnyomás, OsHypoT: ortostatikus hypotónia, BPV: vérnyomás-variabilitás, SD: standard deviáció, VC: variációs koefficiens, ARV: átlagos reális variabilitás, VIM: átlagtól független variabilitás

ját azonban a napi stresszhatások és a nappali-éjszakai nyomáskülönbségek is befolyásolják. Ezért más mutatókat, indexeket is javasoltak a változékonyság rövid távú értékelésére. Ilyen például az átlagos reális variabilitás (ARV), mely az egymást követő vérnyommérések abszolút változásainak az átlagát számítja, vagy a súlyozott 24 órás BP-szórás (wSD), amely szelektíven figyelmen kívül hagyja az éjszakai dipping hozzájárulását, és a nappali és éjszakai nyomás átlagát méri (2, 3, 18–20). Mindezekon túl, a klinikai gyakorlatban széles körben alkalmazott ABPM-görbetípusok (dipper, nondipper, extrém dipper, inverz dipper) ugyancsak utalnak a vérnyomás-variabilitásra, mint ahogy a görbetartomány (maximum-minimum BP), a maximális BP-érték,

az éjszakai esés mértéke, valamint a kora reggeli vérnyomás-emelkedés (morning surge) is (21, 22). A napi jellemző vérnyomáskilengéseket az 1. ábrán mutatjuk be.

Közepes időtartamú (napról napra történő vérnyomás-variabilitás, nnBPV) elemzést készíthetünk úgy, hogy egymást követő napokon ambuláns vérnyomás-monitorozást végzünk. A klinikai gyakorlatban ez azonban kivitelezhetetlen. Ezért terjedt el a napról napra (day-to-day) mérési módszer, amely otthoni vérnyommérésekkel (home blood pressure monitoring, HBPM) végezhető (24). Előnye a könnyű alkalmazás a mindennapi gyakorlatban, a vérnyomás naplózásával kiegészítve, másrészt ma már a HBPM menetrendje is pontosan rögzített. A European Society



1. ábra. A 24 órás ABPM-görbe a szisztolés és diasztolés vérnyomás emelkedésekkel és esésekkel. A nappali, késő délutáni, esti és a kora reggeli lassúbb vagy gyorsabb emelkedés és az éjszakai esés (leggyakrabban) vagy éppen emelkedés (éjszakai inverz dipping) csaknem mindig megfigyelhető. Saját ábraanyag (23)

of Hypertension (ESH) előírása szerint (25) hét egymást követő napon reggel (9 óra előtt) és este (18 óra után) két-két mérés végzendő 1 perces szünettel (összesen legalább 12 mérés). A mérést gyógyszerbevétel és étkezés előtt kell időzíteni. A számításnál az első napi értékeket figyelmen kívül hagyjuk, a többi napok méréseit átlagoljuk, és így kapjuk meg a heti átlagot. Az átlag szórása (SD) és a variációs koefficiens a BPV leggyakrabban használt indexei. Alkalmazzák még a VIM-et (variation independent of mean) is. Ez a szórás olyan transzformációja, amely nem függ az átlagtól (26). A HBPM segítségével mért nnBPV elterjedt és könnyen mérhető, hiszen a vérnyomásnaplózás adataival párhuzamosan elemezve egyszerűen kiszámítható (11, 18, 27).

A hosszú időtartamú, vizitről vizitre történő BPV mérés (vvBPV) alatt az egymást követő alkalommal mért vérnyomásértékek átlagának az értékelését értjük, és az előzőekben jelzett indexeket (SD, VC, ARV, VIM) használhatjuk. A legnagyobb vita a vizitről vizitre mérés értékelése körül alakult ki. Kétségtelen, hogy az egyes rendelői mérések számos gondot jelentenek (fehéreköpeny-reakció, stresszhatás, mérési hiba, értékelés pontossága) még akkor is, ha a vérnyomás-mérés az irányelveknek megfelelően történik. Elsőként *Rothwell* vizsgálta más szemszögből a kérdést (6). Átnézte a nemzetközi szempontból igen jelentős, az antihipertenzív kezelést elemző vizsgálatokat [VALUE (Valsartan Antihypertensive Long-Term Use Evaluation), ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial), ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial), INVEST (International Verapamil-Trandolapril Study)], és elemezte az ezekben alkalmazott különböző gyógyszerek hosszú időtartamú hatását (hónapok, évek), majd összehasonlította a rendelői mérések eredményeit olyan módon, hogy az átlagos értékek mellett az SD-t, illetve VC-t is kiszámította. Az elemzés szerint a vérnyomás fluktuációjának nagysága sokkal jobban kifejezte az adott kezelés kedvező hatásait és sikerességét a CV események megjelenése szempontjából, mint az elért átlagos célvérnyomásérték (6). Továbbgondolva a kezelések értékét, alá kell húzni, hogy a nagy vizsgálatokban és az irányelvekben az indító vérnyomás vagy a célvérnyomás is a vizitről vizitre módszerrel meghatározott átlagértékekből adódott. Ha hónapokra, évekre lebontva nézzük az átlagos szisztolés vérnyomást (systolic blood pressure, SBP) és diasztolés vérnyomást (diastolic blood pressure, DBP), a vérnyomás-fluktuáció változásából sokkal jobban tudjuk értékelni az adott szer vagy gyógyszer-kombináció hatását.

Az allosztázis szemléletének jelentősége a vérnyomás-szabályozás és a vérnyomás-variabilitás megítélésében

A magas vérnyomás, főleg annak elsődleges formája (hypertoniabetegség) patofiziológiájában, klinikai szemléletében és kezelésében még ma is túlnyomóan a homeosztázison alapuló megközelítés uralkodik. A kezelésről történő döntéskor jelenleg arra törekszünk, hogy a nyugalmi vérnyomást olyan tartományba „vigyük vissza”, amely már nem fenyeget kedvezőtlen hatásokkal. Nem ismerünk azonban olyan fiziológiás szabályozó mechanizmusokat, amelyek a vérnyomást a homeosztázisra, a belső egyensúly fenntartására jellemző „határok között”, visszacsatolásokat igénybe véve, szűk tartományban tartanák, mintegy védenék a szervezetet a „túlzott mértékű vérnyomás-emelkedéstől”.

A vérnyomás változékonysága és nem az állandósága teszi lehetővé az ember mindennapi tevékenységét, a szervezet aktivitását és pihenését biztosító belső igényeihez, a fizikai, gazdasági, társadalmi tényezőket is magába foglaló külső környezet folyamatos változásaihoz történő alkalmazkodását, folyamatos adaptációját. Az ember nem statikus, változatlan körülmények között él. A korábban rendszeresen ismétlődő tevékenységekkel, körülményekkel összefüggő adaptív válaszreakciót lehetővé tevő élettani folyamatokat a szervezete már akkor beindítja, amikor még csak „készül” egy újabb, hasonló tevékenységre. Ez a *prediktív adaptáció*, a folyamatos változáson alapuló egyensúlyi állapot az *allosztázis*. Az allosztázist az agy koordináló működése teszi lehetővé, amely a várható tevékenységben részt vevő perifériás mechanizmusokat (izomtevékenység, metabolikus, keringési, légzési, neurohormonális, de tudati, hangulati összetevőket stb.) is integrálja. Az allosztázis mechanizmusának az ismerete segít abban, hogy a felsorolt perifériás alkalmazkodást jellemző paraméterek változékonyságát is megértsük. A változó vérnyomás és annak a fluktuációja is lehet a várható vagy már végrehajtás alatt álló feladathoz történő alkalmazkodásnak az összetevője (28).

A napról napra, a vizitről vizitre és a még hosszabb távon történő vérnyomás-variabilitás elemzésekor figyelni kell a befolyásoló belső és külső tényezőkre, hiszen az ezekhez való folyamatos alkalmazkodást vagy már az alkalmazkodással járó túlzott terhelést, az alkalmazkodási mechanizmusok kimerülését is jelezheti az aktuális vérnyomás és annak a változó tartamú válto-

zékonyasága. A vérnyomás és variabilitásának elemzésekor mindig ki kell kérdezni a beteget, hogy mi történt vele a vizsgált időszakban, és át kell tekinteni a vizsgált időszakban vezetett tevékenységi naplót.

A megemelkedett vérnyomás-variabilitás okai és prediktív értéke

A megemelkedett BPV egyes mérési típusaival két fő kérdést tisztáztak. Egyfelől mi az oka a különböző indexek által mért vérnyomás-fluktuáció növekedésének, másfelől ezek milyen következményekkel járnak (3, 5, 14, 29).

Okozati tényezők

Az igen rövid és rövid időtartamú BPV növekedése jelzi a centrális és autonóm reflexekkel összefüggő modulációt (csökken a paraszimpatikus, megnő a szimpatikus aktivitás, csökken az artériás és cardiopulmonalis reflexeknek a hatása), a nagyobb artériás falmerevséget (csökkent compliance), valamint a megváltozott humorális (inzulin, angiotenzin II, bradikinin, endothelin 1, nitrogén-monoxid) és reológiai (vérvizszkózítás) hatásokat. De ugyancsak ide sorolhatjuk az érzelmi (stressz), a magatartásbeli változásoknak és a testhelyzet megváltozásának (például felállás, tartós állás, járás) hatásait (1, 2, 3, 14). A rövid időtartamú BP-változások (ABPM által nyert adatok) lassúbb ütemű BP-fluktuációra utalnak (nappali és éjjeli BP-különbség, reggeli kiugrás) és a nappali (a mindennapi tevékenységgel járó) aktivitás, illetve az éjjeli (alvás, nyugalmi állapot) pihenési fázis közötti különbséget mutatják jelentős éjjeli BP-csökkenéssel (dipping jelenség). A BPV változása, illetve növekedése nyilvánul meg az éjjeli nagyméretű BP-esésben (extrém dipping) vagy a kora reggeli emelkedés okozta fluktuációban (paraszimpatikus hatás csökkenése, és a szimpatikus aktivitás növekedése). Ugyanakkor, az éjjeli nondipping jelenség, vagy éppen az éjjeli BP-emelkedés (inverz dipping) csökkenti a napi BP-hullámzás mértékét. Ezt csökkenő vagushatás és/vagy fokozott szimpatikus aktiváció, csökkent renális nátriumürítés, sóérzékenység, leptinhatás, inzulinrezisztencia, endothel-diszfunkció, glükokortikoid gyógyszer adása okozhatja, de a beteg obstruktív alvási apnoében is szenvedhet. Ezen felsorolt tényezők mellett itt is érvényesülnek az igen rövid időtartamú BPV-ra vonatkozó tényezők. Mindezen adatok alapján kétségek merültek fel a 24 órás BPV (SBP, MAP, SD) klinikai és prognosztikai értékéről (13, 30).

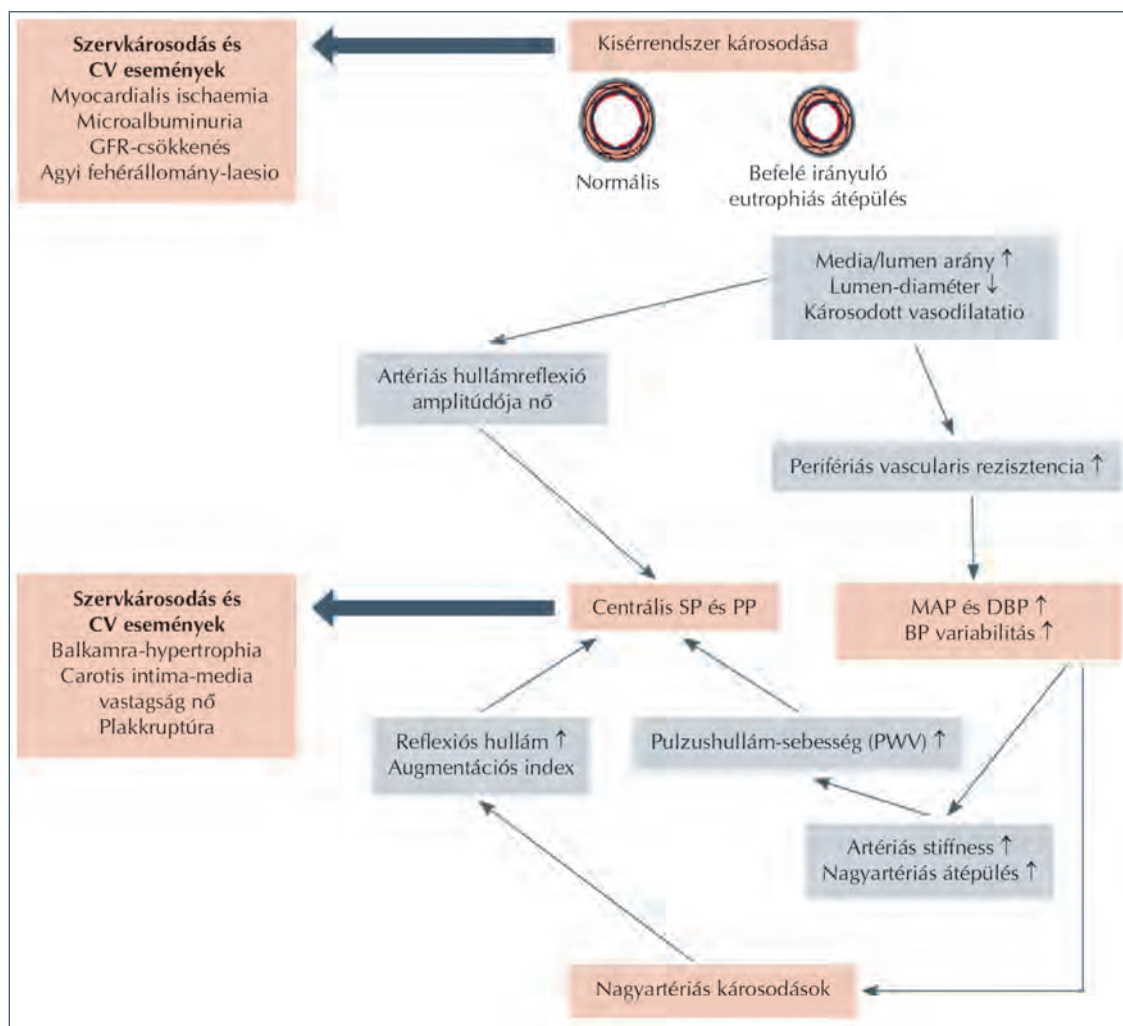
A közepes és hosszú időtartamú mérésekkel regisztrálható értékeket dominánsan az artériás merevség, az életkor, az öregedés okozta elváltozások befolyásolják. Hypertóniában a macro- és microvascularis struktúrában bekövetkező elváltozások és a vérnyomás-variabilitás közötti bonyolult összefüggést részletesen tanulmányozták (31–34). A media/lumen arány változása (a media megvastagodása és a lumen csökkenése) a kis rezisztenciaerekben szignifikánsan összefügg a brachialis szisztolés nyomással és a pulzusnyomással (PP), ugyanakkor az általuk okozott perifériás vascularis-rezisztencia-növekedés megemeli a brachialis MAP (artériás középnyomás) értékét és növeli a BPV-t is (31). Nagyerek esetében – párhuzamosan az öregedési folyamattal – ugyancsak merevebbé válnak az erek (disztenziabilitás csökkenése), ami a pulzushullám gyorsulásában nyilvánul meg, nő a carotis femoralis pulzushullám-terjedési sebessége (pulse wave velocity, PWV), az augmentációs index értéke. Ezek pedig ugyancsak megemelik a centrális SBP-t és PP-t (31, 34). Valójában egy circulus vitiosus alakul ki, amely az életkor előrehaladásával – az egyéni sajátosságok és a genetikai különbségek miatt eltérő mértékben – fokozódik (2, 3, 31). A micro- és macrovasculatúrában bekövetkező változások egyaránt szervi elváltozások kialakulásához és CV, illetve renális szövődmények megjelenéséhez vezetnek.

A korábban már részletezett allosztázis mechanizmusának figyelembevételével minden esetben nemcsak a vérnyomás, illetve változékonyságának a számszerűségét kell figyelembe venni, hanem azt is, hogy a vizsgált időszakban melyek lehetnek/voltak azok az életkörülmény-változások, amelyekhez a szervezet alkalmazkodni kényszerült, és vajon a szokásosnál nagyobb eltérések már nem a prediktív adaptáció kimerülésének megnyilvánulását jelezték (2. ábra).

A szezonális változások és a külső hőmérséklet-változás hatása a vérnyomás-változékonyságra

Az ABPM, HBPM, és az OBPM esetében számolni kell a szezonális változásokkal is. Ezeket a leghosszabb ciklusidejű vérnyomás-variabilitás jelenségeknek tekinthetjük (13, 35). A vérnyomás és annak fluktuációja nyáron kisebb mértékű, mint télen, de ezeket a változásokat az obesitas, illetve annak mértéke, továbbá hypertóniás egyénekben az alkalmazott antihipertenzív

Súlyosabb hypertóniásoknál és idősebbeknél a vérnyomás változékonysága nagyobb mértékű.



2. ábra. A macro- és microvasculatúrában bekövetkező átépülés hatása a brachialis és centrális vérnyomásra, valamint a vérnyomás-variabilitásra. A vascularis remodelling szerepe a szervi károsodásokra (CV, retinealis, renalis), a CV eseményekre és mortalitásra. Irodalmi adatok alapján

CV: cardiovascularis, MAP: artériás középnyomás, BP: vérnyomás, DBP: diasztolés vérnyomás, SP: szisztolés vérnyomás, PP: pulzusnyomás, PWV: carotis-femorális pulzushullám-terjedési sebesség

terápia és a gyógyszer-adherencia is befolyásolja (2, 36–38). Kollias és munkatársai (35) metaanalízise (47 tanulmány, 856 539 résztvevő) szerint az összegzett SBP/DBP különbsége OBPM esetében $-5,8/-4,0$ (tél/nyár) Hgmm, az ABPM nappali értéknél $-3,9/-2,7$ Hgmm, míg HBPM módszernél $-6,4/-3,3$ Hgmm. A BP-fluktuációk nagyobbak idős, illetve kezelt hypertoniás betegeknél. Az utóbbi évtizedben kialakult klímaváltozást is figyelembe véve igazolható, hogy a hideg idő, a hideghullámok stabilizálják a vérnyomást, másrészt igen magas hőmérséklet mellett a vérnyomás átmenetileg igen gyors emelkedéseket mutathat (39).

Természetesen, ez a kérdés igen összetett, számolni kell egyéb tényezők befolyásoló hatásával is (etnikum, régió, O_2 -szaturáció stb.) (35–38).

A vérnyomás-variabilitás prognosztikai értéke a cardiovascularis és renalis események előrejelzésében

Mielőtt a kérdést részletesen elemeznénk, tudomásul kell vennünk, hogy az ABPM eredményét, valamint az egymást követő napokon, viziteken mért BP-értékeket, és így a BPV-t is, számos tényező befolyásolja, mint az etnikum, a nem, az életkor, a BMI, a β -blokkolók adása, CV betegség jelenléte, a vesefunkció, fennálló diabetes, az ülő életmód, és a társadalmi-gazdasági hatások (40). Mindezek ellenére igen sok közlemény foglalkozott folyamatosan azzal, hogy a BPV különböző típusainak, komponenseinek a fokozott jelenléte milyen mértékben függ össze a szubklinikai vagy a tüneteket okozó szervi károsodá-

sokkal (cardialis, vascularis, renalis), illetve a megjelenő cardiovascularis, renalis eseményekkel (29, 30, 40, 41).

A BPV egyes típusaihoz tartozó indexek és a CV, illetve a renalis kimenetel közötti összefüggés kérdésében számos régebbi és friss közlemény jelent meg, igen eltérő véleményekkel (2, 3, 6, 9, 14).

A 24 órás vérnyomás-monitorozással mért vérnyomás-variabilitás prognosztikai értéke

A 24 órás BPV növekedése (az ABPM alapján vizsgálva) egyrészt fiziológiás, és összefügg a megszokott napi tevékenységgel (otthoni teendők ellátása vagy munkavégzés, nappali/éjjeli BP-változás stb.). Másrészt a diurnális fluktuációknak speciális szerepe lehet a hypertoniabetegség esetében a kockázati tényezők, a szervi károsodások, illetve a CV és renalis betegségek kialakulásában. A BPV-t növelő tényezők közé sorolhatjuk az extrém és a reverz „dipping” jelenséget, a kora reggeli BP-emelkedést, különösen már az alvási időszak alatti BP-növekedést, de ide tarthat a stressz, az igen erős fizikai tevékenység, illetve az idős egyénekben az ortosztatikus vérnyomáscsökkenés is növelheti a vérnyomás változékonyságát. Idős egyénekben egyébként is lényegesen gyakrabban fordul elő a vérnyomás napi fluktuációja (41–44). Az ABPM-re alapozott rtBPV prognosztikai értékét illetően megbízható adatokkal szolgált *Palatini* és munkatársai (44) közleménye, melyben hat prospektív tanulmány alapján 3996 nem kezelt hypertóniás egyén 5,5 évig tartó megfigyeléséről számoltak be. Szerintük az éjszakai BP SD értéke szignifikánsan összefüggött az életkorral, a BMI-értékkel, a dohányzással és az átlagos éjjeli BP-értékkel ($p < 0,001$). Többváltozós Cox-modell alapján – az összes tényezőt figyelembe vevő illesztés mellett –, ha az éjjeli SBP szórása (SD) ≥ 12 Hgmm volt, akkor 41%-kal nagyobb volt a CV esemény, 55%-kal a CV halálozás és 59%-kal az összhalálozás kockázata, összehasonlítva az SD < 12 Hgmm-es értékével. A diasztolés BP $\geq 7,9$ Hgmm-es szórása esetén az említett események kockázatai 48%, 132% és 77%-os növekedést mutattak. Hangsúlyozni szükséges, hogy a BP SD értékekre alapozott vizsgálatokat erős bírálat érte, elsősorban azért, mert ennek az indexnek az értékét szignifikánsan befolyásolja a BP éjjeli csökkenése (dipping jelenség), illetve annak individuális, nagymértékű fluktuációja (20). A fentiek miatt egyéb indexek bevezetését kezdeményezték, így alkalmazták a variációs koefficiens (VC), a súlyozott szórás (wSD), majd a *Mena* által javasolt átlagos reális variabilitás

(ARV) index bevezetését. *Mena* metaanalízise (20) korrekt módon közelítette meg a kérdést, mert a többi index (SD, VC, wSD) prognosztikai értékét is figyelembe vette (20). Mindegyik mutató növekedése együtt járt a szervkárosodás, illetve a CV, a cerebrális események megjelenésével, valamint a veseműködés romlásával. Véleménye szerint azonban, az ARV erősebb prognosztikai értékű index a többinél (45–48). *Parati* szerint mind a négy indexnek hasznos a prediktív értéke (2). Nagyon valószínű, hogy a normotóniás egyéneknél az indexek alacsonyabbak, szemben a hypertóniásokkal, akiknél eleve nagyobb BP-kilengésekkel kell számolnunk (48). A kérdés még nem teljesen tisztázott, elsősorban az ARV metodikai korlátai miatt. Megjegyezzük, hogy a 24 órás BPV mérésének valóban nagy a jelentősége, de elsősorban az antihipertenzív kezelés elkezdése vagy dóziszváltás esetén. Ha az ABPM-et egymást követő napokon alkalmazhatnánk, nagyobb lehetne a prognosztikai szerepe, de ezt a mindennapi gyakorlatban nehéz megvalósítani, mivel a páciensek jelentős része már a 24 órás vizsgálatot is megterhelőnek tartja, részben a megszokott tevékenység korlátozása, részben a „passzív időszakban” a pihenés akadályozása miatt. Ugyanakkor, egyre több adat van az okos eszközök alkalmazására, amelyeknek a rendszeres klinikai használata lehetővé teszi, hogy ezeket az akadályokat meghaladjuk, és további ismereteket szerezzünk.

Az otthoni vérnyomás-ellenőrzéskor napról napra mért vérnyomás-variabilitás prognosztikai értéke

A közepes (napról napra) és a hosszú időtartamú (vizitről vizitre) mérések a klinikai gyakorlat szempontjából egyértelműen hasznosabbak és jól kivitelezhetők. Több szisztematikus összeállítás és metaanalízis foglalkozott és foglalkozik ezzel a kérdéssel (1–3, 6, 20).

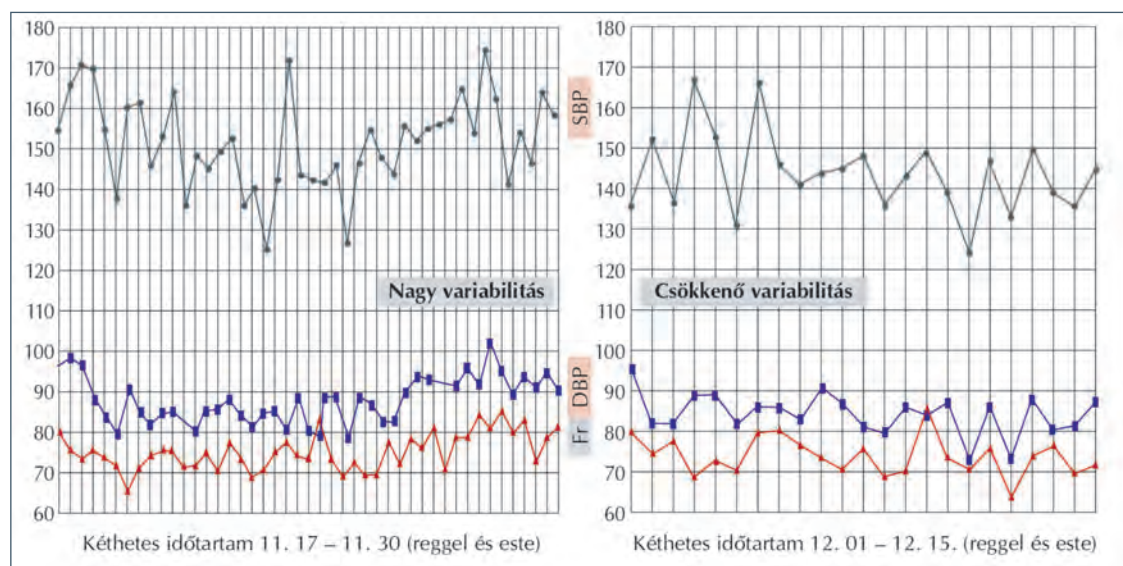
Az első jelentős metaanalízist *Stevens* és munkatársai (49) végezték, akik a HBPM-re alapozott közepes időtartamú nnBPV és az OBPM-re alapozott hosszú időtartamú vvBPV kapcsolatát elemezték a mortalitással és a CV események gyakoriságával, 199 819 beteg adatainak feldolgozása alapján. Az elemzésnél az összes BPV indexet (SD, VC, ARV, VIM) értékelték. Eredményeik alapján úgy vélték, hogy az összes kóros értékű BPV index független kockázati tényező a kedvezőtlen kimenetel [CV mortalitás és CV esemény (CAB, stroke)] szempontjából, mert a számított esélyhányadosok mindegyik esetében hasonlóak voltak. Az egyes indexek hasznosságát illetően azonban különbségeket észleltek. A SBP változékonyságát mutató indexek szoro-

san összefüggtek az artériás merevség fokozódásával, az életkorral, illetve a kedvezőtlen CV és renális kimenetellel. Kiemelendőnek tartjuk, hogy ebben a metaanalízisben az egyes indexeknek a végkimenetelt befolyásoló hatása nemcsak hypertóniában és diabetesben érvényesült, hanem krónikus vesebetegségben (KVB), valamint kóros BMI és magas koleszterinértékek esetén is. Két jelentős tanulmány erősítette meg ezt az állásfoglalást. Az *Ohasama tanulmányban* 2455 személy 11,9 éves követésének eredményeit dolgozták fel. A 10–30 napig tartó HBPM eredmény alapján az nnBPV indexek (SD, VC) nagyobb értékei együtt jártak a 10 éves teljes cardiovascularis, cardialis, stroke és nem cardiovascularis mortalitás kockázatának a növekedésével. Ezek akkor is kimutathatók voltak, ha a kockázati arányokat a nem, az életkor, a dohányzás, az alkoholfogyasztás, az előzetes CV betegség, a diabetes, a hyperlipidaemia, az antihipertenzív kezelés figyelembevételével számították (50). A *Finn-Home tanulmányban* 1866, 45–74 év között páciens átlagosan 7,8 évig követtek, és 7 egymást követő napon mért otthoni vérnyomásértékek figyelembevételével elemezték az emelkedett BPV (SD, VC, ARV) hatását. Igazolták, hogy a minden tényezőre kiterjedő illesztés után a szisztolés és diasztolés nnBPV növekedése független előrejelzője volt a végzetes és nem fatális CV eseményeknek és az összmortalitásnak. A nnBPV indexek abszolút nagysága összefüggött az átlagos napi vérnyomásértékekkel (51). *Suzuki* és munkatársai a J-HOP tanulmány 4230 nagy CV kockázatú betegénél rögzítették, hogy a nnBPV minden indexének (SD, VC, ARV, VIM) az emelkedése diabeteses betegek esetében együtt járt a becsült GFR-érték szignifikáns csökkenésével ($p < 0,05$) (52). Négynapos kórházi BPV mérés során stabil anginás betegekben a SBP SD növekedése volt összefüggésben a vesefunkció (becsült GFR) romlásával (53). A Japánban végzett tanulmányok eredményeit összegezve, a 70 napos nnBPV növekedése egyértelműen együtt jár a cardiovascularis mortalitás fokozódásával, a CV események (CAB, stroke) gyakoribbá válásával, valamint vesefunkció romlásával (albuminuria megjelenésével, GFR-csökkenéssel) hypertóniában, KVB-ben, CAB-ben és diabetesben egyaránt. Leginkább a 7 egymást követő napon végzett otthoni vérnyomásmérést tekintik elfogadottnak. A kóros értékű SD, VC, ARV és VIM egyaránt prognosztikai jelentőségű tényezőknek bizonyultak, elsősorban a SBP vonatkozásában. Az ARV és a VIM erősebb prediktív jelzője a kedvezőtlen klinikai eseményeknek (2, 40, 49–55). *A napról napra mért vérnyo-*

mások fluktuációja alapján számított BPV indexek nagy biztonsággal kimondható kóros értéktartományai: SD: > 12 – 14 Hgmm, VC: > 8 – 10% , ARV: > 13 – 15 Hgmm, VIM: > 11 – 13 egység. Az SD nagysága nagymértékben függ a BP értékétől. Alkalmaznak reggeli és esti mérést külön-külön, valamint a reggelit és estit együtt is (7, 18). Klinikai gyakorlatban a vérnyomásmérlőben rögzített értékeket felhasználva 7 egymást követő napon az otthon mért vérnyomások alapján lehet ezeket az nnBPV-értékeket kiszámolni. Indokolt lenne olyan módszert (applikációt) alkalmazni, amely ezeket az értékeket automatikusan jelzi a kezelőorvosnak. Külön jelentősége van a BPV-mérésnek az antihipertenzív kezelés sikerének leérésében (57–59). Sőt azt is felvetették, hogy a BPV a célvérnyomásérték mellett egy kiegészítő, additív célkitűzés is legyen a hypertonia kezelésében (60) (3. ábra).

Az orvosi rendelőben vizitről vizitre mért vérnyomások variabilitásának prognosztikai értéke

Az nnBPV és a vvBPV típusú mérés valójában egybeolvad, hiszen a jelenleg elfogadott irányelvek alapján a rendelői ellenőrzésre a beteg magával hozza a vérnyomásmérlőjét, amelyet kezelőorvosa áttanulmányoz és figyelembe is veszi azt az aktuális terápiás döntése során. Metodikai szempontból azonban a két méréstípust el kell különíteni. Éppen a hypertonia hosszú távú terápiás sikerének jobb ellenőrzése miatt hangsúlyozta *Mancia* (4), illetve *Rothwell* (6) a folyamatos vizitekhez kötött BP-fluktuáció mérésének a jelentőségét. *Rothwell* szerint a terápia sikeres minősítéséhez nem elegendő az átlagos vérnyomás ellenőrzése, mert a megfelelő célvérnyomás elérése mellett a kóros residuais BPV (nagy fluktuáció a vérnyomásban, epizodikus hypertóniás kiugrások) is jelentősen megnöveli a CV események megjelenésének a kockázatát, és kedvezőtlen hosszú távú prognózist jelez. Állításait számos nagy tanulmány [ALLHAT, ASCOT BPLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Blood Pressure Lowering Arm), Oxford Vascular study] eredményeinek utólagos tanulmányozásával igazolta (61, 62). Valójában egy-egy antihipertenzív gyógyszer hosszú távú sikerét a célvérnyomás elérése mellett az ezzel együtt járó BPV csökkenésével lehet igazolni. Ennek érdekében a vizitről vizitre típusú BPV-méréseket akár évekig érdemes folyamatosan végezni. Ezért újabban az 5 év alatt és azon túl végzett méréseket külön is értékelték (3).



3. ábra. 2×2 hetes nnBPV intraindividuális mérése (minden nap reggel és este). Az ábra bal oldalán a gyógyszeres kezelés elindítása az 54 éves hypertóniás betegnél ACE-gátlóval és amlodipinnel. A jobb oldalon egyértelműen látszik a SBP-fluktuáció csökkenése. Saját megfigyelés adatai alapján készült ábra

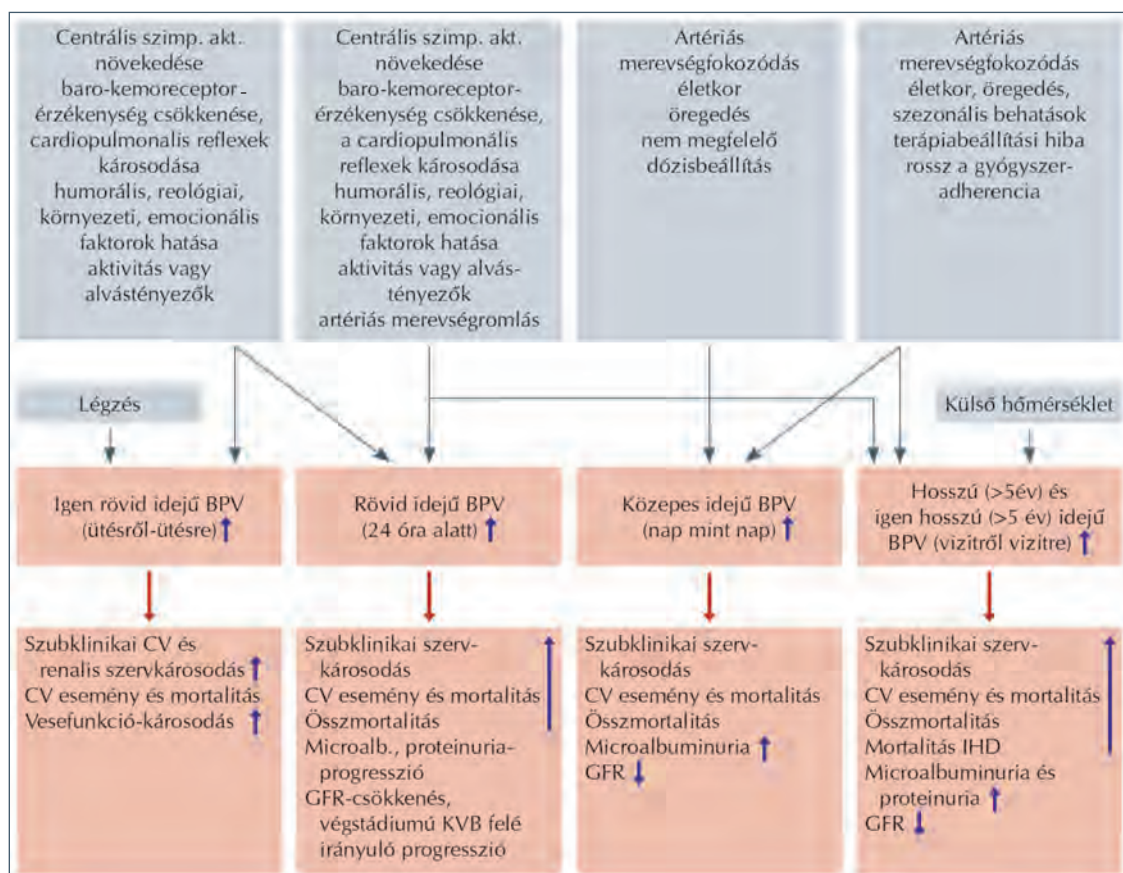
A terápiás elemzések nélkül is erős az emelkedett vvBPV prognosztikai értéke. Wang metaanalízisében (63) rögzíti, hogy az emelkedett értékű BPV indexek szignifikánsan növelik az összmortalitást, a CV mortalitást, illetve a CAB és a stroke megjelenésének a kockázatát. Eguchi és munkatársai (64) észlelték, hogy hypertóniában az alacsony BPV indexek mellett szignifikánsan hosszabb a CV eseményektől mentes időszak. Irodalmi adatok alapján az SBP SD értékének emelkedése 12–14 Hgmm fölé, illetve a VC 10% fölé emelkedése növeli az összes CV esemény, a súlyos események és a halálozás előfordulásának a kockázatát az általános populációban, hypertóniában, KVB-ben, és kiemelten a diabeteses nephropathiában (32, 57, 63–67). Modernebb mérést is alkalmazó eljárások (ARV, VIM) figyelembevételével biztosan állíthatjuk, hogy az emelkedett BPV előre jelzi a CV kockázat növekedését szívelégtelenség, metabolikus szindróma, coronariabetegség, agyi események és a KVB vonatkozásában egyaránt (67–70).

Az emelkedett BPV-t kiváltó okokat és következményeit az egyes mérési típusoknál, az irodalmi adatok összegzése alapján a 4. ábrán mutatjuk be.

A vérnyomás-variabilitás összefüggése a szubklinikai szervekárosodásokkal

A CARDIA (Coronary Artery Risk Development in Young Adults) tanulmányban 2400 kö-

zépkorú felnőtt egyén esetében (20–25 BPV-mérés 20–30 év alatt) azt találták, hogy az emelkedett értékű vvBPV indexek (SD, ARV, VIM), az átlagos BP-nyomástól függetlenül, nagyobb bal kamrai tömegindexszel ($p < 0,001$), rosszabb diasztolés funkcióval ($p < 0,001$) és nagyobb bal kamrai töltőnyomással ($p < 0,001$) jártak együtt (71). Kezelt hypertóniás betegekben a kóros vvBPV szignifikáns mértékben már akkor társult a bal kamrai diasztolés diszfunkcióval, amikor még ki sem alakult a bal kamra hypertrophiája (72). Életkorra, nemre, átlagos BP-re, pulzusnyomásra illesztett többváltozós regressziós analízissel igazolták, hogy a nappali és a 24 órás rtBPV indexek (SD, VC, ARV) növekedése együtt jár a carotis intima-media vastagság (IMT) és az érfalmerevség fokozódásával (3). Ezt az agyi kiserek szintjén is kimutatták (74). A carotis-IMT-vastagodás és a kóros BPV összefüggését vvBPV módszerrel is bebizonyították (75). HBPM-mel mért nagyobb nnBPV (VIM) szignifikáns mértékben összefügg a carotis, az aorta és a perifériás erekben észlelt IMT növekedésével (76). Kimutatták, hogy a BPV fokozódása és a vesében kialakuló vascularis rezisztencia növekedése kapcsolatban állnak egymással. Ez együtt jár az endothelfunkció romlásával, vascularis neointima-formációval, amelyeknek a következménye a microalbuminuria megjelenése, illetve a GFR csökkenése (77, 78). Mindezen változások arra is utaltak, hogy a BPV mérése az atherosclerosis kialakulásával összefüggő korai szervei elváltozások kimutatására is alkalmas.



4. ábra. A vérnyomás-variabilitás típusai, a típusok meghatározó tényezői, az emelkedett variabilitás cardiovascularis és renalis következményei. Irodalmi adatok alapján készült összeállítás

A vérnyomás-variabilitás értékelésének a helye a mindennapi klinikai gyakorlatban

A BPV alapvetően a vérnyomás folyamatos, dinamikus fluktuációját jelzi a teljes élettartamunk alatt. Ezek a fluktuációk betegség nélkül felfiziológiásak, és jelzik szervezetünk válaszát a belső és külső stimulusokra (cardiovascularis kontrollrendszerek, cirkadián ritmus, szezonális változások, külső hőmérséklet stb.) különböző mechanizmusok segítségével (homeosztázis, allosztázis). Ugyanakkor, az eddigi bemutatott irodalmi adatok elemzése, a metaanalízisek és klinikai beszámolók szerint kóros körülmények között a rövid, a közepes és a hosszú időtartamú megnövekedett vérnyomás-variabilitás kétféle jelenségre utalhat. Egyrészt jelzője a cardialis, a vascularis és a renalis szervi károsodásoknak, másrészt előrejelzője a cardiovascularis, a cerebális és renalis eseményeknek, mortalitásnak, valamint a hypertoniabetege, a diabetes, a diabeteses nephropathia és a KVB progressziójának (14, 41, 44, 79, 80).

A kérdés másik oldala, hogy mire használhatjuk a BPV egyes típusait (indexeket) a klinikai gyakorlatban. Rövid, közepes és hosszú időtartamú mérések esetében a 24 órás ABPM, az otthoni és a rendelői mérések eredményeit értékelik. Ezek a cirkadián, a napról napra (általában 7 egymást követő napon) és a vizitről vizitre bekövetkező vérnyomás-változékonyságot mutatják. Ezeket az indexeket a diagnózis megállapítására/alátámasztására, a kezelés beállítására, a terápia sikerének ellenőrzésére is használhatjuk (1. táblázat).

A gyógyszeres kezelés sikerének lemérésére nagyon alkalmas a BPV mérése és egyre gyakrabban vetik fel, hogy a hypertonia kezelése során a célvérnyomás elérése mellett második célértékként az emelkedett BPV csökkentése is szükséges (60, 79, 81). Számos vizsgálat elemezte az egyes gyógyszerek hatását a BPV indexekre. Az X-CELLENT (The Natrilix SR versus Candesartan and amLodipine in the reduction of systolic blood pressure in hypertensive patients study) több országra kiterjedő véletlenszerű betegbesorolásos, kettős vak, placebo-kontrollos tanulmányban az ABPM során mért vérnyomások variabilitási indexeinek (24 h

2. táblázat. A vérnyomásátlagok és a vérnyomásvariabilitás-indexek csökkenésének hatása a célvérnyomás elérésére

BP és nnBPV	1. hónap	2. hónap	3. hónap	4. hónap	p-érték
SBP-átlag (Hgmm)	146,32	138,13	133,88	131,27	<0,001
± SD (Hgmm)	17,53	13,27	11,14	9,8	<0,001
Variációs koefficiens (%)	11,98	9,6	8,32	7,46	<0,001
Esetszám	28 018	25 945	24 420	22 838	
DBP-átlag (Hgmm)	86,28	82,35	80,39	79,38	<0,001
± SD (Hgmm)	9,68	7,92	7,19	6,88	<0,001
Variációs koefficiens (%)	11,2	9,61	8,94	8,66	<0,001
<140/90 célérték (%)	27,3	41,1	56,2	68,2	<0,0001

SBP SD, wSD, ARV) felhasználásával 3 hónapig vizsgálták a candesartan, az indapamid és az amlodipin hatását a BPV-re. Mind a három szer hasonló mértékű vérnyomáscsökkentést eredményezett, azonban a BPV-t szignifikánsan csak az amlodipin és az indapamid csökkentette. Az amlodipin ezen túlmenően a szívfrekvencia-variabilitást is kedvezően befolyásolta (81). *Rothwell* és munkatársai ugyancsak a kalciumcsatorna-gátló (CCB) gyógyszercsoport kedvező BPV-csökkentő hatását írták le vvBPV-méréssel (SD, VC, VIM, ARV), de ők is hangsúlyozták, hogy az ABPM-mel mért szisztolés BPV indexek is ugyanilyen csökkenést igazoltak (82). *Webb* és *Rothwell* a Cochrane és a Medline adatbázisok összesítő elemzése alapján interindividuális varianciaméréssel (SD²) vizsgálták az 5 fő gyógyszer-család hatását a BPV-ra. A legkedvezőbb hatást a CCB szerek mutatták, ami dóziszfüggő, másrészt, ha ezeket a másik 4 gyógyszer-csoport tagjaival kombinálják, akkor a BPV-csökkentő hatás is fokozódik. A β -blokkolók inkább növelik a BPV-t. Ezek a megfigyelések intraindividuális és interindividuális vonatkozásban egyaránt érvényesülnek (82, 83). Bizonyították azt is, hogy a gyógyszerek által előidézett BPV-csökkenés kedvezően befolyásolja a CV és renalis kockázati tényezőket, a szervkárosodást, a funkciózavart, illetve a klinikai eseményeket (84–86).

Hazai tapasztalatok

Magunk több, a klinikai gyakorlatban jól alkalmazható nnBPV és vvBPV elemzést végeztünk el. Az első Magyar Hypertonia Regiszter keretében végzett, a HBPM előnyét hangsúlyozó tanulmányban négy hónapon keresztül elemeztük az nnBPV hatását a célvérnyomás elérésre, és a terápia sikerének a felmérésére a betegeknek kiadott vérnyomásnapló segítségével, a naponként kétszer (reggel és este) mért vérnyomások alapján.

A vizsgálati személyek nagy száma (28 018 hypertoniás beteg) és a kezdetben nem megfelelően beállított antihipertenzív kezelés jellemezte a vizsgálatot (58) (2. táblázat). A szisztolés és diasztolés SD és VC értékek négy hónap alatt igen szignifikánsan csökkentek és ezzel párhuzamosan a célvérnyomást elérők száma is látványosan emelkedett. Igazolni tudtuk, hogy az angiotenzinkonvertálóenzim-gátlóval vagy az angiotenzinreceptor-blokkolóval kezelték a hozzáadott amlodipin még nagyobb mértékű BPV-csökkenést eredményezett.

A CONADPER.HU vizsgálatban 569 háziorvos bevonásával 10 796 hypertoniás beteg esetében (18–64 év közöttiek, illetve 65 év felettiek) elemeztük 1 éven keresztül az nnBPV és a vvBPV csökkenésének hatását a célvérnyomásra. Itt már induláskor is kedvezőbb volt a célvérnyomást elérők aránya (3. táblázat). A szisztolés BPV napról napra, illetve vizitről vizitre elemezve egyaránt szignifikánsan csökkent egy 1 év alatt, és ezzel párhuzamosan a célvérnyomást elérők aránya is növekedett. Ennek a vizsgálatnak az volt az érdekessége, hogy külön elemeztük azokat a személyeket, akik okostelefonjukra kapott applikáció segítségével regisztrálták az otthoni mérés eredményeit és küldték el online az orvosnak. A diasztolés BPV indexek csökkenése kisebb mértékű volt. Nem diabeteses betegeknel szignifikánsan nagyobb mértékű volt a szisztolés variabilitás csökkenése, mint a diabetesben szenvedők között (11).

A HIRIHYP-TELEMED-MHT vizsgálatban (12) 100 nagy CV kockázatú hypertoniás beteg speciális telemedicinális rendszerrel elemeztük a BPV két típusának a változását úgy, hogy a Medistance kommunikációs rendszer informatikai központja minden adatot (otthoni vérnyomás, vércukor, koleszterin, panaszok stb.) folyamatosan gyűjtött, majd azokat grafikus és numerikus formában közvetítette a kezelőorvosokhoz. Így lehetőség volt a gyors beteg-orvos

3. táblázat. A szisztolés BPV (nnSBPV és vvSBPV) 1 év alatt bekövetkező csökkenésének a mértéke és hatása a célvérnyomás (<140/90 Hgmm) elérésére

nnSBPV	Start	3 hó	6 hó	9 hó	12 hó	p-érték start – 12 hó
BPV SD Hgmm	14,1	11,8	11,6	11,2	9	<0,001
BPV VC%	10,2	8,6	8,3	7,9	7,6	<0,001
vvSBPV	Start	3 hó	6 hó	9 hó	12 hó	P start – 12 hó
BPV SD Hgmm	14	11,8	11,3	11,3	11	<0,01
BPV VC%	10,3	9,1	8,5	8,5	8,3	<0,01
<140/90 Hgmm elérés (%)	49	62,4	67,3	66,9	68,1	<0,001

együttműködésre és kezelésmódosításra. BPV esetében is az előzőkhez hasonló kedvező változásokat észleltünk.

Az nnBPV megítélésének legjobb módszere a 7 napon keresztül végzett (reggel és este) napi HBPM-mérés, melynek adatait vérnyomásnaplóban rögzíti a beteg (grafikusan vagy számítógépes alkalmazással). Ennek alapján, az első napi adatok kihagyásával átlagolást végez az orvosi rendelő számítógépe vagy azt egy számítógépes alkalmazás automatikusan elvégzi és adja meg a 24 órás átlagos BP mellett az SD, VC és ARV értéket. A vizitről vizitre mérésnél minden rendelői vizsgálatnál az előírásoknak megfelelően 2 vagy 3 mérés adatainak az átlagolását és az indexek kiszámítását kell végezni.

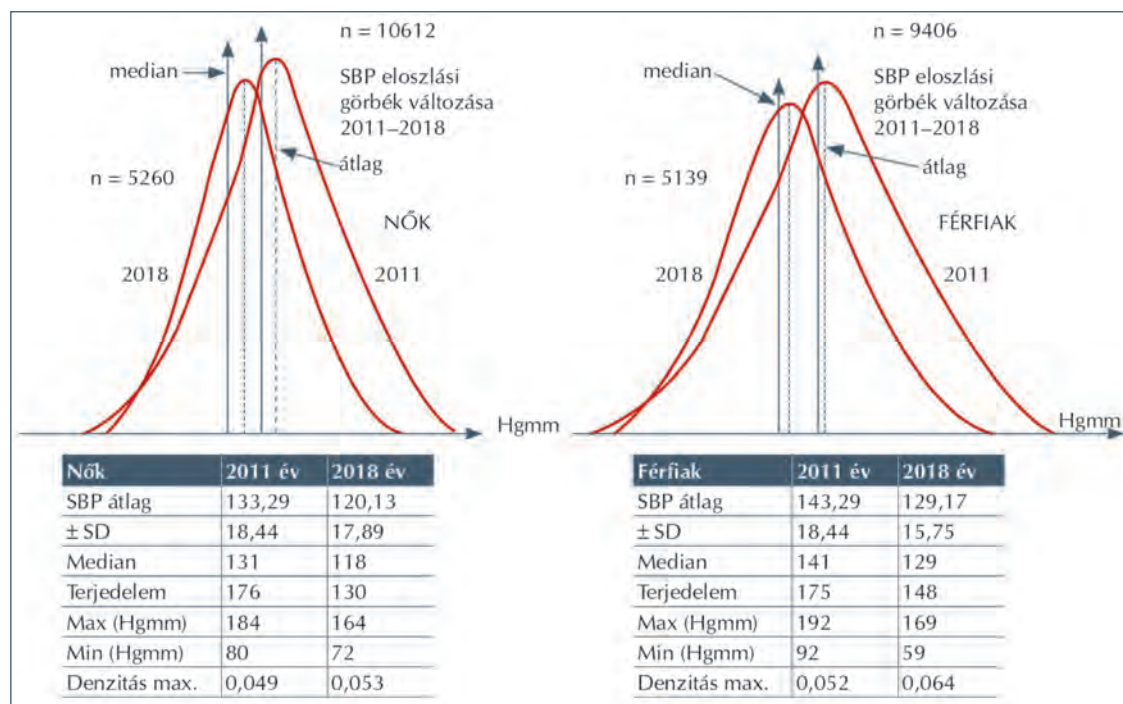
A jövő lehetőségei

Sajnálatos, hogy a European Society of Hypertension (ESH) és a Magyar Hypertonia Társaság legutóbbi, 2018. évi irányelvei is nagyon szerényen hangsúlyozzák a vérnyomás-variabilitás valódi értékét. Az ESH irányelveinek javaslata szerint minden rendelői vizit előtt 6-7 napig reggeli és esti mérést végezzen a beteg (HBPM), másrészt, ha nagy az OBPM-méréseknél a BP-fluktuáció, akkor indokolt ABPM elvégzése. A magas vérnyomás ellátásának magyar irányelvei szerint az ABPM előnye, hogy adatokat szolgáltat „a rövid távú vérnyomás-variabilitásról”. Másfelől a HBPM esetében „alkalmas a napi vérnyomás-variabilitás meghatározására”. A mérésre és az előnyökre vonatkozó javaslatokon kívül sajnos elmarad a BPV értékeinek, indexeinek megjelölése és klinikai értékelése. Az American Heart Association/American College of Cardiology 2017. évi irányelvei sem mondanak többet, és nem hangsúlyozzák a BPV előrejelző szerepét a CV és a renalis események kockázatában. A két szövetség a gyógyszeres kezelés tárgyalásakor a dóziszváltozásnál hívja fel a figyelmet az otthoni napi mérések szükségességére.

Mancia (4), Parati (79) és Rothwell (6) jutottak el oda, hogy „kiegészítő célvérnyomás” elnevezéssel hangsúlyozzák a különböző típusú BPV indexek mérésének szerepét és jelentőségét a hypertonia diagnózisának megállapításában, és a kezelés sikerének megítélésében. Az utóbbi 1-2 évben azonban a kérdés újra és egyre élesebben fogalmazódott meg. Tény, hogy jelentősen javult a BP mérési technikája, hatásos és biztonságos gyógyszerek állnak rendelkezésre, ennek ellenére a hypertóniás betegek egy jelentős részét nem ismerik fel, illetve kezelésük nem kielégítő, ami növeli a hypertóniával összefüggő morbiditást és mortalitást.

Mit kell tenni?

Kiemelt feladatnak kell tekinteni, hogy az antihipertenzív kezelés optimalizálásakor folyamatosan igénybe vegyük az ABPM, a HBPM, a BP telemonitorozásának és a mobil egészségügyi informatikai technológia alkalmazásának minden lehetőségét. Ezek a módszerek egyrészt jelzik a különböző BP-minták (éjjeli dipping, reggeli emelkedés, 24 órás, napról napra és vizitről vizitre meghatározott BPV) prognosztikai jelentőségét, javítják a diagnózis pontosságát (fehérvérnyomás-reakció/hypertonia, maszkírozott hypertonia), de a betegek gyógyszer-adherenciáját és az orvos-beteg kapcsolatot is kedvezőbbé tehetik (87). A BP-telemonitorozás modern módszere az okostelefonra telepített applikáció, amely a BP-értékeket folyamatosan, online (vezeték nélküli) módon továbbítja a kezelőorvos vagy a centrum felé, és a kétoldali kapcsolatot is biztosítja (oktatási anyagok küldése, gyógyszerdózis módosítása stb.), így a terápia sikerét nagymértékben fokozza. Egyúttal csökken a rendelői vizitek száma is (87–91). Saját hazai tapasztalataink is ezt a koncepciót erősítik (12). Emellett hangsúlyozzuk, hogy az újabb adatok birtokában, a leggyakrabban használt BPV indexek (SD,



5. ábra. A vérnyomás disztribúciós görbéinek változása hazánkban 2011–2018 között. A görbék formája, alakja és szórása, terjedelme a kortól, nemtől, a kezelt, vagy nem kezelt populáció mértékétől egyaránt függ, de jellemzi a vérnyomás hazai változási tendenciáját az adott időszakban

VC, ARV) emelkedett értékei együtt járnak a kedvezőtlen kimenetellel mind a morbiditás, mind a mortalitás vonatkozásában (92, 93). Többen hangsúlyozzák, hogy a legmegbízhatóbb az ARV vizsgálata (94). Az egyes BPV indexek javasolt célértékeit az 1. táblázatban mutatjuk be.

A technológiai és informatikai fejlődés magával hozza a legjobb, a legmegfelelőbb mérési módszerek alkalmazását, és a hosszan tartó mérések alapján várható, hogy mélyebb értelmezést kapjanak a kedvezőtlen életvitel következményei, az adott személy vagy csoport környezeti tényezőit is figyelembe véve.

A kérdés első része, hogy a méréseknél az adatok vezeték nélküli rögzítése okostelefonon vagy más informatikai eszközön történjen-e, vagy maguk az okoseszközök tartalmazzák a nyomást észlelő szenzort és tárolják a hosszú időtartamú adatsort (vérnyomásértékeket). A hosszú időtartamú mérések (hetek, hónapok, évek) megfelelően jelzik a vérnyomás napi, időszakos, szezonális változásait és egyéb behatásokat, így a BP-fluktuációk mértékét is világosan jelzik. A legújabb, mandzsetta nélküli, a fotopletizmográfiás elven alapuló okoseszközök már az ütésről ütésre keletkező vérnyomásgörbék közvetlen rögzítésére is használhatók. Megfelelő algoritmusok alkalmazásával, a „deep learning” módszerével készült BP disztribúciós görbék

igen részletes, ütésről ütésre történő elemzést tesznek lehetővé, amelyek a páciensek eseménynaplózásával párhuzamba állítva lényegesen jobban jelezhetik a prognózist vagy terápiás sikert az adott populációban vagy az egyes személyekben (95). Saját feldolgozásunkban több évre kiterjedő BP disztribúciós görbék adatainak értékelésével tudtuk jellemezni a magyar populációban bekövetkező vérnyomásváltozásokat 2011–2018 között (95) (5. ábra).

Az új eszközök, feldolgozási módszerek megjelenése új lehetőségeket nyitott a mindennapi gyakorlatban. A beteg valódi életkörülményei között, a mindennapi megszokott vagy attól eltérő viszonyok között regisztrálhatjuk nem csak a vérnyomásnak és fluktuációjának a numerikus változását, hanem olyan paramétereket is, amelyek segítenek elkülöníteni, hogy a számszerű értékek vajon az adaptációt elősegítő összetett mechanizmusok (allosztázis) összetevői, vagy már a maladaptációt, az allosztatikus terhelést, túlterhelést, vagy a betegséget jelzik (28).

A másik előrelépést a mesterséges intelligencia alkalmazása jelenti a hypertoniabetegségben szenvedő, elsősorban nagy kockázatú egyéneknél a várható kedvezőtlen kimenetel előrejelzésében, de a diagnosztikus és terápiás döntések meghozatalában (gyógyszerbeállítás, dózisztartás, ellenőrzés) is segítséget jelenthet az orvosnak

(96). A SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial) klinikai vizsgálat egyik altanulmányában a gépi tanulás (machine learning) különböző algoritmusával igazolták, hogy az alacsony BPV-értékű esetekkel összehasonlítva a szisztoles BPV indexek magasabb értékei szignifikánsan jobban jelzik a kedvezőtlen kimenetelt a myocardialis infarktus, a stroke, a szívelégtelenség, valamint a vesefunkció vonatkozásában (97, 98). A PREDICT (Prediction of ICTHome Blood Pressure Variability) tanulmányban a hosszú időtartamú megfigyelés során a reggeli SBP-értékek eloszlásának az elemzésével igazolták, hogy a kórosan emelkedett BPV rossz prognózist jelez egy speciális modell alapján vizsgálva, az úgynevezett valódi szórás (SR = standard deviáció arány) és a négyzetes hiba (RMSE) eredménye

alapján. Ezek a megoldások együtt alkalmasnak bizonyultak az átlagos BP és a BPV prognosztikus értékeinek jellemzésére (99).

Barnett és Bangalore friss elemzésében azt jelzi, hogy a variabilitásnak nemcsak a vérnyomás, hanem a lipidprofil és a szénhidrát-anyagcsere vonatkozásában is jelentősége van. Ötéves elemzéssel igazolták, hogy ott a legkedvezőtlenebb a CV prognózis, ahol a legmagasabb BPV az LDL-koleszterin értékének legnagyobb variabilitásával társul (100).

Terjedelmi okok miatt a témához ajánlott szakirodalmat az érdeklődők az eLitMed.hu weboldalon a LAM elektronikus kiadásában, a szabadon és teljes terjedelemben letölthető közlemény után olvashatják.

- a systematic review. *Hypertens Res* 2014;37:565-72. <https://doi.org/10.1038/hr.2014.2>
25. Stergiou GS, Palatini P, Parati G, O'Brien E, Januszewicz A, Lurbe E, et al. European Society of Hypertension Council and the European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring and Cardiovascular Variability. 2021 European Society of Hypertension practice guidelines for office and out-of-office blood pressure measurement. *J Hypertens* 2021;39(7):1293-302. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000002843>
 26. Asayama K, Wei FF, Liu YP, et al. Does blood pressure variability contribute to risk stratification? Methodological issues and a review of outcome studies based on home blood pressure. *Hypertension Research* 2015;38:97-101. <https://doi.org/10.1038/hr.2014.153>
 27. Stergiou GS, Ntineri A, Kollias A, Ohkubo T, Imai Y, Parati G. Blood pressure variability assessed by home measurements: a systematic review. *Hypertens Res* 2014;37:565-72. <https://doi.org/10.1038/hr.2014.2>
 28. James GD. The Adaptive Value and Clinical Significance of Allostatic Blood Pressure Variation. *Curr Hypertens Rev* 2019;15(2):93-104. <https://doi.org/10.2174/1573402115666190301144316>
 29. Parati G, Liu X, Ochoa JE, Bilo G. Prognostic relevance of blood pressure variability: role of long-term and very long-term blood pressure changes. *Hypertension* 2013;62:682-4. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01801>
 30. Hansen TW, Thijs L, Li Y, et al. Prognostic value of reading-to-reading blood pressure variability over 24 hours in 8938 subjects from 11 populations. *Hypertension* 2010;55:1049-57. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.140798>
 31. Rizzoni D, Agabiti-Rosei C. Relationships between blood pressure variability and indices of large artery stiffness: does the microvasculature play a role? *Hypertension Research* 2017;40:348-50. <https://doi.org/10.1038/hr.2016.174>
 32. Tedla YG, Yano Y, Carnethon M, Greenland P. Association Between Long-Term Blood Pressure Variability and 10-Year Progression in Arterial Stiffness: The Multiethnic Study of Atherosclerosis. *Hypertension* 2017;69(1):118-27. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08427>
 33. Schillaci G, Bilo G, Pucci G, Laurent S, Macquin-Mavier I, Boutouyrie P, et al. Relationship between short-term blood pressure variability and large-artery stiffness in human hypertension: findings from 2 large databases. *Hypertension* 2012;60(2):369-77. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.197491>
 34. Zhou TL, Henry RM, Stehouwer CDA, van Sloten TJ, Reesink KD, Kroon AA. Blood Pressure Variability, Arterial Stiffness, and Arterial Remodeling: The Maastricht Study. *Hypertension* 2018;72(4):1002-10. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11325>
 35. Kollias A, Kyriakoulis KG, Stambolliu E, Ntineri A, Anagnostopoulos I, Stergiou GS. Seasonal blood pressure variation assessed by different measurement methods: systematic review and meta-analysis. *J Hypertens* 2020;38(5):791-8. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000002355>
 36. Charach G, Shochat M, Argov O, Weintraub M, Charach L, Rabinovich A, et al. Seasonal changes in blood pressure: Cardiac and cerebrovascular morbidity and mortality. *World J Hypertens* 2013;3(1):1-8. <https://doi.org/10.5494/wjh.v3.i1.1>
 37. Toshiyuki I, Katsuyuki M, Keiichi O, et al. Seasonal variation in home blood pressure: findings from nationwide web-based monitoring in Japan. *BMJ Open* 2018;8:e017351. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-017351>
 38. Páll D, Nemcsik J, Habony N, Farsang Cs, Ábrahám Gy, Simon A. First results of the new Hungarian Hypertension Registry: seasonal changes of blood pressure values. *Journal of Hypertension* 2021;39(Suppl. E):e77. <https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000745160.31169.02>
 39. Xu D, Zhang Y, Wang B, et al. Acute effects of temperature exposure on blood pressure: An hourly level panel study. *Environment International* 2019;124:493-500. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2019.01.045>
 40. Asayama K, Wei FF, Hara A, Hansen TW, Li Y, Staessen JA. Prognosis in relation to blood pressure variability: con side of the argument. *Hypertension* 2015;65(6):1170-9. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.04808>
 41. Kario K. Blood Pressure Variability in Hypertension. A Possible Cardiovascular Risk Factor. *Amer J Hypertens* 2004;17:1075-6. [https://doi.org/10.1016/S0895-7061\(04\)00899-4](https://doi.org/10.1016/S0895-7061(04)00899-4)
 42. Pucci G, Battista F, Anastasio F, Schillaci G. Morning pressor surge, blood pressure variability, and arterial stiffness in essential hypertension. *Journal of Hypertension* 2017;35(2):272-8. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001153>
 43. Cardoso CRL, Salles GF. Associations of the nocturnal blood pressure fall and morning surge with cardiovascular events and mortality in individuals with resistant hypertension. *Journal of Hypertension* 2021;39(6):1177-87. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000002775>
 44. Palatini P, Reboli G, Beilin LJ, et al. Added predictive value of nighttime blood pressure variability for cardiovascular events and mortality: the ambulatory blood pressure-international study. *Hypertension* 2014;64:487-93. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03694>
 45. Madden JM, O'Flynn AM, Dolan E, Fitzgerald AP, Kearney PM. Short-term blood pressure variability over 24 h and target organ damage in middle-aged men and women. *J Hum Hypertens* 2015;29:719-25. <https://doi.org/10.1038/jhh.2015.18>
 46. Yamaguchi Y, Wada M, Sato H, Nagasawa H, Koyama S, Takahashi Y, et al. Impact of ambulatory blood pressure variability on cerebral small vessel disease progression and cognitive decline in community based elderly Japanese. *Am J Hypertens* 2014;27:1257-67. <https://doi.org/10.1093/ajh/hpu045>
 47. Mulè G, Calcaterra I, Costanzo M, Morreale M, D'Ignoto F, Castiglia A. Average real variability of 24-h systolic blood pressure is associated with microalbuminuria in patients with primary hypertension. *J Hum Hypertens* 2016;30:164-70. <https://doi.org/10.1038/jhh.2015.66>
 48. Hsu PF, Cheng HM, Wu CH, Sung SH, Chuang SY, Lakatta EG, et al. High short-term blood pressure variability predicts long-term cardiovascular mortality in untreated hypertensives but not in normotensives. *Am J Hypertens* 2016;29:806-13. <https://doi.org/10.1093/ajh/hpw002>
 49. Stevens SL, Wood S, Koshiaris C, et al. Blood pressure variability and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2016;354:i4098. <https://doi.org/10.1136/bmj.i4098>
 50. Kikuya M, Ohkubo T, Metoki H, Asayama K, Hara A, Obara T. Day-by-day variability of blood pressure and heart rate at home as a novel predictor of prognosis: the Ohasama study. *Hypertension* 2008;52:1045-50. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.104620>
 51. Johansson JK, Niiranen TJ, Puukka PJ, Jula AM. Prognostic Value of the Variability in Home-Measured Blood Pressure and Heart Rate The Finn-Home Study. *Hypertension* 2012;59:212-8. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.178657>
 52. Suzuki D, Hoshida S, Kario K. Associations Between Day-by-Day Home Blood Pressure Variability and Renal Function and Albuminuria in Patients With and Without Diabetes. *Am J Hypertens* 2020;33(9):860-8. <https://doi.org/10.1093/ajh/hpaa091>
 53. Saito K, Saito Y, Kitahara H, et al. In-Hospital Blood Pressure Variability: A Novel Prognostic Marker of Renal Function Decline and Cardiovascular Events in Patients with Coronary Artery Disease. *Kidney Blood Press Res* 2020;45:748-57. <https://doi.org/10.1159/000509291>
 54. Parati G, Ochoa JE, Bilo G, et al. Hypertension in Chronic Kidney Disease Part 2. *Hypertension* 2016;67(6):1102-10. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06896>
 55. Bilo G, Parati G. Blood pressure variability and kidney disease. *J Hypertens* 2018;36:1019-21. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001707>
 56. Asayama K, Ohkubo T, Hanazawa T, Watabe D, Hosaka M, Satoh M, et al. Hypertensive Objective Treatment Based on Measurement by Electrical Devices of Blood Pressure (HOMED BP) Study Investigators. Does Antihypertensive Drug Class Affect Day-to-Day Variability of Self-Measured Home Blood Pressure? The HOMED-BP Study. *J Am Heart Assoc* 2016;23(5):e002995. <https://doi.org/10.1161/JAHA.115.002995>

57. Eguchi K. Effects of Antihypertensive Therapy on Blood Pressure Variability. *Curr Hypertens Rep* 2016;18(10):75. <https://doi.org/10.1007/s11906-016-0680-3>
58. Kékes E, Paksy A, Kiss I. Otthoni vérnyomásméréssel kapott "day-to-day" vérnyomás-variabilitás értéke a sikeres antihypertenzív kezelés igazolására. *LAM* 2015;25(4-5):189-96.
59. Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, O'Brien E, Dobson JE, Dahlöf B, et al. Effects of beta-blockers and calcium-channel blockers on within-individual variability in blood pressure and risk of stroke. *Lancet Neurol* 2010;9:469-80. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70066-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70066-1)
60. Schillaci G, Pucci G, Parati G. Blood pressure variability: an additional target for antihypertensive treatment? *Hypertension* 2011;58:133-5. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.175752>
61. Rothwell PM. Limitations of the usual blood-pressure hypothesis and importance of variability, instability, and episodic hypertension. *Lancet* 2010;375:938-48. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60309-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60309-1)
62. Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, et al, on behalf of the ASCOT BPLA and MRC Trial Investigators. Effects of β blockers and calcium-channel blockers on within-individual variability in blood pressure and risk of stroke. *Lancet Neurol* 2010;published online March 12. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70066-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70066-1)
63. Wang J, Shi X, Ma C, et al. Visit-to-visit blood pressure variability is a risk factor for all-cause mortality and cardiovascular disease. *J Hypertens* 2017;35(1):10-7. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001159>
64. Eguchi K, Hoshida S, Schwartz JE, Shimada K, Kario K. Visit-to-visit and ambulatory blood pressure variability as predictors of incident cardiovascular events in patients with hypertension. *Amer J Hypertens* 2012;25(9):962-8. <https://doi.org/10.1038/ajh.2012.75>
65. Darabont R, Tautu OF, Pop D, Fruntelata A, Deaconu A, Onciul S, et al. Visit-to-Visit Blood Pressure Variability and Arterial Stiffness Independently Predict Cardiovascular Risk Category in a General Population: Results from the SEPHAR II Study. *Hellenic J Cardiol* 2015;56(3):208-16.
66. Yu ZB, Wang JB, Li D, Chen XY, Lin HB, Chen K. Prognostic value of visit-to-visit systolic blood pressure variability related to diabetic kidney disease among patients with type 2 diabetes. *J Hypertens* 2019;37(7):1411-8. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000002038>
67. Sarafidis PA, Ruilope LM, Loutradis C, et al. Blood pressure variability increases with advancing chronic kidney disease stage. *J Hypertens* 2018;36(5):1076-85. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001670>
68. Lim HM, Chia YC, Ching SM, Chinna K. Number of blood pressure measurements needed to estimate long-term visit-to-visit systolic blood pressure variability for predicting cardiovascular risk: a 10-year retrospective cohort study in a primary care clinic in Malaysia. *BMJ Open* 2019;9(4):e025322. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-025322>
69. Kwon S, Lee SR, Choi EK, et al. Visit-to-visit variability of metabolic parameters and risk of heart failure: a nationwide population-based study. *Int J Cardiol* 2019;293:153-8. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2019.06.035>
70. Muntner P, Whittle J, Lynch AJ, et al. Visit-to-visit variability of blood pressure and coronary heart disease, stroke, heart failure, and mortality: a cohort study. *Ann Intern Med* 2015;163(5):329-38. <https://doi.org/10.7326/M14-2803>
71. Nwabuo CC, Yano Y, Moreira HT, et al. Association Between Visit-to-Visit Blood Pressure Variability in Early Adulthood and Myocardial Structure and Function in Later Life. *JAMA Cardiol* 2020;5(7):795-801. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.0799>
72. Masugata H, Senda S, Murao K, Inukai M, Hosomi N, Iwado Y, et al. Visit-to-visit variability in blood pressure over a 1-year period is a marker of left ventricular diastolic dysfunction in treated hypertensive patients. *Hypertens Res* 2011;34:846-50. <https://doi.org/10.1038/hr.2011.54>
73. Wang V, Xiong H, Wu D, et al. The Relationship between the 24h Blood Pressure Variability and Carotid Intima-Media Thickness: A Compared Study. *Computational and Mathematical Methods in Medicine* 2014;2:1748-70. <https://doi.org/10.1155/2014/303159>
74. Filomena J, Riba-Llena I, Vinyoles E, Tovar JL, Mundet X, Castañé X, et al. Short-term blood pressure variability relates to the presence of subclinical brain small vessel disease in primary hypertension. *Hypertension* 2015;66(3):634-40. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05440>
75. Nwabuo CC, Yano Y, Moreira HT, et al. Long-Term Blood Pressure Variability in Young Adulthood and Coronary Artery Calcium and Carotid Intima-Media Thickness in Midlife. The CARDIA Study. *Hypertension* 2020;76(2):404-9. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15394>
76. Hisamatsu T, Miura K, Ohkubo T, et al. Home blood pressure variability and subclinical atherosclerosis in multiple vascular beds: a population-based study. *Journal of Hypertension* 2018;36(1):2193-203. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001810>
77. Kawai T, Ohishi M, Kamide K, Onishi M, Takeya Y, Tatara Y, et al. The impact visit-to-visit variability in blood pressure on renal function. *Hypertens Res* 2012;35:239-43. <https://doi.org/10.1038/hr.2011.170>
78. Eto M, Toba K, Akishita M, Kozaki K, Watanabe T, Kim S, et al. Reduced endothelial vasomotor function and enhanced neointimal formation after vascular injury in a rat model of blood pressure lability. *Hypertens Res* 2003;26:991-8. <https://doi.org/10.1291/hyres.26.991>
79. Parati G, Ochoa JE, Lombardi C, Bilo G. Blood Pressure Variability: Assessment, Predictive Value, and Potential as a Therapeutic Target. *Curr Hypertens Rep* 2015;17(4):537. <https://doi.org/10.1007/s11906-015-0537-1>
80. Mallamaci F, Tripepi G, D'Arrigo G, Borrelli S, Garofalo C, Stanzione G, et al. Blood pressure variability, mortality, and cardiovascular outcomes in chronic kidney disease patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2019;14:233-40. <https://doi.org/10.2215/CJN.04030318>
81. Zhang Y, Agnoletti D, Safar ME, Blacher J. Effect of Anti-hypertensive Agents on Blood Pressure Variability. The Natrilix SR Versus Candesartan and Amlodipine in the Reduction of Systolic Blood Pressure in Hypertensive Patients (X-CELLENT) Study. *Hypertension* 2011;58:155-60. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.174383>
82. Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, O'Brien E, Dobson JE, Dahlöf B, et al. ASCOT-BPLA and MRC Trial Investigators. Effects of beta blockers and calcium-channel blockers on within-individual variability in blood pressure and risk of stroke. *Lancet Neurol* 2010;9:469-80. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70066-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70066-1)
83. Webb AJ, Rothwell PM. Effect of dose and combination of antihypertensives on interindividual blood pressure variability: a systematic review. *Stroke* 2011;42:2860-5. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.611566>
84. Webb AJ, Fischer U, Mehta Z, Rothwell PM. Effects of antihypertensive drug class on interindividual variation in blood pressure and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2010;375:906-15. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60235-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60235-8)
85. Parati G, Dolan E, Ley L, Schumacher H. Impact of antihypertensive combination and monotherapies on blood pressure variability: assessment by old and new indices. Data from a large ambulatory blood pressure monitoring database. *J Hypertens* 2014;32(6):1326-33. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000000169>
86. Jeffers BW, Zhou D. Relationship Between Visit-to-Visit Blood Pressure Variability (BPV) and Kidney Function in Patients with Hypertension. *Kidney Blood Press Res* 2017;42:697-707. <https://doi.org/10.1159/000484103>
87. Parati G, Lombardi C, Pengo M, Bilo G, Ochoa JE. Current challenges for hypertension management: From better hypertension diagnosis to improved patients' adherence and blood pressure control. *International Journal of Cardiology* 2021;331:262-69. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2021.01.070>
88. McKinsty B, Hanley J, Wild S, Pagliari C, Paterson M, Lewis S, et al. Telemonitoring based service redesign for the management of uncontrolled hypertension: multicentre randomised controlled trial. *BMJ* 2013;346:f3030. <https://doi.org/10.1136/bmj.f3030>
89. McManus RJ, Mant J, Bray EP, Holder R, Jones MI, Greenfield S, et al. Telemonitoring and self-management in the control of hypertension (TASMINH2): a randomised controlled trial. *Lancet* 2010;376(9736):163-72. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60964-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60964-6)

90. Duan Y, Xie Z, Dong F, Wu Z, Lin Z, Sun N, et al. Effectiveness of home blood pressure telemonitoring: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled studies. *J Hum Hypertens* 2017;31(7):427-37. <https://doi.org/10.1038/jhh.2016.99>
91. Lu X, Yang H, Xia X, Lu X, Lin J, Liu F et al. Interactive mobile health intervention and blood pressure management in adults. *Hypertension* 2019;74 (3):697-704. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13273>
92. Smith TO, Sillito JA, Goh CH, Abdel-Fattah AR, Einarsson A, Soiza RL, et al. Association between different methods of assessing blood pressure variability and incident cardiovascular disease, cardiovascular mortality and all-cause mortality: a systematic review. *Age Ageing* 2020;49 (2):184-92. <https://doi.org/10.1093/ageing/afz178>
93. Magdás A, Szilágyi L, Incze A. Can Ambulatory Blood Pressure Variability Contribute to Individual Cardiovascular Risk Stratification? *Comput Math Methods Med* 2016; 2016:7816830. <https://doi.org/10.1155/2016/7816830>
94. El Mokadem M, Boshra H, Abd el Hady Y, Kasla A, Gouda A. Correlation between blood pressure variability and subclinical target organ damage in patients with essential hypertension. *J Hum Hypertens* 2020;34:641-7. <https://doi.org/10.1038/s41371-019-0286-8>
95. Kékes E, Barna I, Taiki T, Dankovics G. A vérnyomás értékek és a magas vérnyomás incidenciájának változása a magyar felnőtt populációban 2010-2018 között, a hazai népegészségügyi szűrési adatai alapján. *IME* 2021;20:17-27. <https://doi.org/10.53020/IME-2021-103>
96. Padmanabhan S, Tran TQB, Dominiczak AF Artificial Intelligence in Hypertension: Seeing Through a Glass Darkly. *Circ Res* 2021;128(7):1100-18. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.121.318106>
97. Tsoi KKL, Chan NB, Yiu KKL, Poon SKS, Lin B, Ho K. Machine Learning Clustering for Blood Pressure Variability Applied to Systolic Blood Pressure Intervention Trial (SPRINT) and the Hong Kong Community Cohort. *Hypertension* 2020;76(2):569-76. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.14213>
98. Lacson RC, Baker B, Suresh H, Andriole K, Szolovits P, Lacson E. Use of machine-learning algorithms to determine features of systolic blood pressure variability that predict poor outcomes in hypertensive patients. *Clinical Kidney Journal* 2019;12(2):206-12. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfy049>
99. Koshimizu H, Kojima R, Kario K, Okuno Y. Prediction of blood pressure variability using deep neural networks. *Int J Med Inform* 2020;136:104067. <https://doi.org/10.1016/j.ijmedinf.2019.104067>
100. Barnett MP, Bangalore S. Cardiovascular Risk Factors: It's Time to Focus on Variability! *J Lipid Atheroscler* 2020; 9(2):255-67. <https://doi.org/10.12997/jla.2020.9.2.255>

A Covid-19-pandémia hatása az evészavarokra

BABUSA BERNADETT, TÚRY FERENC

THE EFFECT OF COVID-19 PANDEMIC ON EATING DISORDERS

A Covid-19-pandémia során több pszichiátriai kórkép vált gyakoribbá, a többi között az evészavarok esetében is. Növekedett az anorexia nervosa és a bulimia nervosa, valamint egyéb evészavartünetek incidenciája. Emellett súlyosbodtak a tünetek és nagyobb lett a relapszus aránya is. Mindezek hátterében a következő tényezők szerepelhetnek: megváltozott az étel elérhetősége; fokozódott a félelem az elhízástól, hangsúlyossá vált a közösségi média és egyes internetes oldalak szerepe az izoláció következtében, kifejezettebb lett a társas összehasonlítás; korlátozottak voltak a sportolási lehetőségek; növekedett a stresszkeltő életesemények hatása, például a családi feszültségeké. A pandémia mentális következményei a táplálkozási magatartás terén is a pszichoeducáció, az elsődleges és másodlagos prevenció fontosságára hívják fel a figyelmet.

The COVID-19 pandemic increased the incidence of many mental disorders inclusive that of eating disorders as it was realised in case of anorexia nervosa, bulimia nervosa, and other eating disorders. As a result, eating disorder symptoms were worsening and the relapse rate became higher. In the background the following factors may have played an important role: change in the food availability, increase of fearing weight gain, the impact of social media, some special webpages became more important in the light of social isolation, social comparison became more pronounced, exercise limitations, negative effects of stressful life events as the increase of family conflicts. The mental health consequences of pandemic highlight the importance of psychoeducation, primary and secondary prevention in the field of eating behaviours as well.

Covid-19, pandémia, evészavarok, anorexia nervosa, incidencia

COVID-19, pandemic, eating disorders, anorexia nervosa, incidence

dr. BABUSA Bernadett (levelező szerző/correspondent), dr. TÚRY Ferenc: Semmelweis Egyetem, Magatartástudományi Intézet/Institute of Behavioural Sciences, Semmelweis University; H-1089 Budapest, Nagyvárad tér 4. E-mail: babusa.bernadett@med.semmelweis-univ.hu

Érkezett: 2022. január 20.

Elfogadva: 2022. március 29.

<https://doi.org/10.33616/lam.32.015>

A Covid-19-pandémia, illetve a következményes korlátozások rontották mind az általános népesség, mind a speciális betegcsoportok mentális állapotát. Több pszichiátriai zavar kockázata is megnövekedett, mint a szorongásos és hangulatzavarok, az addikciók, az insomnia vagy a különféle stressz indukálta zavarok esetében (1–4). Növekedett az öngyilkossági gondolatok és az önsértő viselkedésformák gyakorisága is (5). Ez a történelmi helyzet a mentálhigiénés ellátást komoly erőpróba elé állította. A kórházi és a járóbeteg-ellátás korlátozása a pandémia időszakában hozzájárulhatott a mentális zavarok incidencianövekedéséhez és súlyosbodásához. Habár a helyzetet enyhíthette a mentális egészségügyi ellátás online formába való áttérése,

az elégtelen infrastruktúra, illetve a megfelelő technológiai készségek korlátozottsága akadályt jelenthetett (5). A következőkben a pandémiának az evészavarok megjelenésére, tüneteire és lefolyására gyakorolt hatásait tekintjük át.

Anyag és módszer

A célkitűzésben megfogalmazott témaköröket a Google Scholar és a PubMed adatbázisaiban vizsgáltuk a megfelelő angol nyelvű keresőszavak alapján (eating disorders + pandemics, illetve COVID-19). A releváns időszáv érhetően 2020–2021 volt. Összehasonlításképp, egy-egy témakörre vonatkozóan, korábbi kutatásokra is hivatkozunk.

A rövid időszak alatt is nagyon megszaporodott források bősége miatt nem törekedtünk rendszerelvű áttekintésre. Az egyes résztémákból az általunk legjellemzőbbnek ítélt közleményeket dolgoztuk fel. Magyar nyelvű forrást, egy kivételtől eltekintve, nem találtunk (lásd a stresszkeltő életesemények családi vonatkozásainál).

Eredmények

Az evészavarok változásai a pandémia idején

A pandémia többféleképpen hatott a táplálékfelvételi viselkedésre és az evészavarokra.

1. *Megnövekedett az evészavarok incidenciája.* Az Egyesült Államokban készült nagymintás vizsgálat (8471 nő, akiket a pandémia időszakában diagnosztizáltak evészavarral, illetve 19 843 nő, akiket a pandémia előtti három évben azonosítottak az evészavar diagnózisával) alapján az evészavar első diagnózisának incidenciája 15%-kal nőtt az előző évhez képest (6). A szerzők kiemelték, hogy hasonló eredményre jutottak, amikor a 2020-as évet a 2018-as vagy 2017-es évekkel hasonlították össze. A pandémia időszaka alatt az evészavar kialakulására a legnagyobb kockázatot a 10–19 éves lányoknak volt, akik főként az anorexia nervosa (AN) szempontjából voltak veszélyeztetettek. Egy ausztrál klinika vizsgálati adatai alapján 2019-ről 2020-ra 63%-kal nőtt az evészavarok incidenciája (7). Egy nagymintás, egyesült államokbeli kohorszvizsgálat hasonló eredményre jutott: az evészavar miatt a kórházi fekvőbeteg-ellátást igénylők száma megduplázódott 2020 májusát követően (8).

A gyermekkori AN gyakorisága szintén megszaporodott a pandémia idején. Ebben szerepe lehetett a szociális izolációnak, az iskolák bezárásának, a délutáni programok szüneteltetésének (9). A lehetséges védőfaktorok elvesztése elősegíthette az evészavarral kapcsolatos kogníciók, illetve a komorbid hangulat- és szorongásos zavarok felerősödését.

2. *Gyakoribbá váltak a zavart evési szokások.* Egy

több mint 5000 főt számláló ausztrál felmérésben a pandémia korai hatását vizsgálták az átlagpopulációban (10). Az eredmények alapján meg-
növekedett a kalóriabevitel korlátozása és a falásrohamok gyakorisága, illetve (a pandémia előtti

időszakhoz viszonyítva) kevesebb testedzésről számoltak be. A túlevések, illetve az érzelmi alapú evés gyakorisága szintén megszaporodott a pandémia korai időszakában (11). Egy 3500 főt számláló vizsgálat alapján a lezárások ideje alatt a válaszadók több mint fele tapasztalt változást az étvágyában, és 48% számolt be testsúlynövekedésről, illetve 10%-kal növekedett a túlzásba vitt testedzés (legalább heti öt nap) gyakorisága (12). A félelem a koronavírus-fertőződéstől, az egészséggel kapcsolatos aggodalmak, illetve az egészséges életmód promotálása a médiumokon keresztül, felerősíthette az ortorexiás kogníciókat, így vélhetően növekedtek az egészséges ételekkel kapcsolatos kényszerszorgodatok és a zavart evési szokások (13).

3. *Súlyosbodtak az evészavartünetek és nőtt a relapszusarány.* Az eddigi vizsgálatok eredményei szerint az evészavarban szenvedők 1/3-a tüneti rosszabbodásról számolt be a Covid-19-pandémia kitörése óta (14). Az AN-ban szenvedők még nagyobb mértékben korlátozták az ételbevitelüket és fokozott aggodalom jelentkezett náluk amiatt, hogy nem tudnak beszerezni olyan ételeket, amelyek megfeleltek az étkezési tervüknek; a bulimia nervosában (BN) és a falászavarban szenvedők pedig a falásrohamok gyakoribbá válásáról számoltak be (15). Hasonló eredményre jutott egy ausztrál vizsgálat is: az evészavarban szenvedők még nagyobb mértékben korlátozták a kalóriabevitelt, gyakrabban jelentkezett náluk falásroham és purgáló viselkedésformák, illetve gyakrabban és többet edzettek (10). *Taquet* és munkatársai (6) vizsgálatára rámutatott továbbá arra, hogy azok, akiket a pandémia időszaka alatt diagnosztizáltak evészavarral, gyakrabban kíséreltek meg öngyilkosságot, illetve voltak öngyilkossági gondolataik, szemben azokkal, akiket a pandémia előtti három évben diagnosztizáltak. *Schlegl* és munkatársai (16) vizsgálatának eredményei szerint az AN-nel kezelt betegek 70%-a számolt be az evéssel, testalakkal és testsúllyal kapcsolatos aggodalmak, illetve a testedzés iránti késztetés növekedéséről. Az evészavarok általános súlyosbodását alátámasztja *Asch* és munkatársai (8) nagymintás kohorszvizsgálata, miszerint az evészavarral kezelt páciensek hosszabb időszakot töltöttek a kórházi fekvőbeteg-ellátásban, mint a pandémiát megelőző két évben.

Evészavar-specifikus kockázati tényezők Covid-19-pandémia idején

A mentális egészség romlása szempontjából a Covid-19-pandémia okozta változásokat az ed-

A mentális egészség romlása szempontjából a pandémia okozta változásokat a kutatási eredmények alapján komoly katalizátortényezőként kell számon tartanunk.

digi kutatási eredmények alapján komoly katalizátor/trigger tényezőként kell számon tartanunk (5, 17). A mentális állapot romlásában szerepet játszó tényezők sora hosszú: a mindennapi rutin felborulása, az egzisztenciális szorongás növekedése, a családdal való összezárttság, a szociális izoláció, a fizikai aktivitás és az evési szokások megváltozása, az észlelt kontroll szintjének csökkenése, a pszichológiai és szociális szempontból protektív tevékenységek elvesztése, az egészségügyi szolgáltatásokhoz való hozzáférés korlátozottsága (18, 19). Ezek a tényezők önmagukban is hatalmas megterhelést jelenthetnek az evészavarban szenvedőknek, vagy azoknak, akik veszélyeztetettek az evészavarok kialakulása szempontjából. Az eddig felsorolt tényezőkön túl, a következőkben kifejezetten azokat a specifikus kockázati tényezőket tekintjük át, amelyek a pandémia időszakában hozzájárulhattak az evészavarok incidenciájának növekedéséhez és a tünetek súlyosbodásához.

Az étel elérhetősége

A pandémia kitörésével és a karantén bevezetésével sokaknak addig még soha nem tapasztalt ételbizonytalansággal (például ételhiánnyal vagy nehezebben hozzáférhető ételekkel) kellett szembenéznük. Az élelmiszerboltok előtt sorba kellett állni, az üzletek polcai helyenként üresen álltak, és az emberek pánikszzerűen vásároltak, hogy feltöltsék a „karanténkészleteiket” (20). Az ételbizonytalanság specifikus kockázati tényezőnek bizonyult az evészavarok kialakulásának és fennmaradásának szempontjából, beleértve a falászavart, a koplalást és a kompenzáló viselkedésformákat. Továbbá: az elkerülő/restriktív táplálékbeviteli zavarral küzdők számára eleve nehézséget jelent egy dietetikai szempontból kielégítő diétás étrendet fenntartani, így számukra a „biztonságos” ételekhez való korlátozott hozzáférés komoly kiváltó (trigger) tényező lehet, és tovább súlyosbíthatja a hiányos táplálkozást (21). Másfelől a vírusfertőzéstől való félelem miatt az emberek nagy része korlátozta a bevásárlások számát, és nagy mennyiségű feldolgozott, könnyen elkészíthető ételt halmozott fel a karanténkészleteibe. Az otthoni bezártság és az ilyen jellegű ételek közelsége hozzájárulhatott az extra kalóriabevitelhez, illetve a falásrohamok gyakoriságának növekedéséhez.

A médiumok hatása

A médiumok által sugárzott, a testtel kapcsolatos trigger üzeneteknek való még nagyobb kitettség kétségtelenül hozzájárult az evészavarok

növekedéséhez. A médiumok hatása a Covid-19-világjárvány idején háromféleképpen is összefüggésbe hozható az evészavaros viselkedésformák fokozott kockázatával: 1. az elhízástól való félelem növekedése; 2. a közösségi média és a társas összehasonlítás szerepe; 3. egyes internetes oldalak (Thinspiration és Fitspiration) hatása.

Az elhízástól való félelem növekedése

A Covid-19-pandémia kezdeti szakaszában a médiumok folyamatosan arra figyelmeztettek, hogy maradjunk fittek és étkezzünk egészségesen, ennek kapcsán pedig az egyébként is erősen megbélyegzett elhízás még inkább stigmatizálttá vált, és kialakult egyfajta félelem vele szemben. A kezdeti beszámolók arról tudósítottak, hogy a Covid-19-fertőzött elhízottak nagyobb eséllyel kerültek kórházba, illetve lélegeztetőgépre, mint azok, akik normális testsúllyal rendelkeztek. Ezek a tényezők a túlsúllyal vagy elhízással élő, evészavarban szenvedők esetében további egészségtelen testsúlycsökkentési stratégiák alkalmazását, így pedig a betegség további súlyosbodását eredményezhették. A témával kapcsolatos korábbi kutatások szintén arra figyelmeztetnek, hogy az utóbbi időben egyre növekvő szociális nyomás az egészséges étkezés és testedés irányába, illetve az „egészséges testsúly” promotálása paradox módon sokkal inkább árt az egészség szempontjából, semmint használ (22).

Az elhízástól való kollektív félelem és a túlsúllyal kapcsolatos veszélyekről szóló stigmatizáló médiaüzenetek hozzájárulhattak a zavart evési szokások gyakoriságának növekedéséhez, különösen az erre érzékeny evészavaros populáció körében (23).

A közösségi média és társas összehasonlítás szerepe

Az evészavarokban a média által közvetített kulturális ideálok (például a karcsúság) hatása közzismert jelenség. A korlátozások egyik következménye a közösségi média intenzívebb használata, ami növelte a kulturális ideálok jelentőségét. A társas összehasonlítás, a celebritásokhoz való igazodás fokozottabb lett, ami az evészavarok egyik kockázati tényezőjének, a testi elégedetlenségnek a fokozódásához vezetett.

Számos kutatás mutatott rá arra, hogy a médiumokban a vékony/izmos testideál bemutatása a testtel való elégedetlenséget, önértékelés-csök-

A világjárvány során növekedett az anorexia nervosa és a bulimia nervosa, valamint egyéb evészavartünetek incidenciája.

kenést, zavart evési szokásokat és attitűdöt eredményezhet, így az evészavarok pszichopatológiai képében az egyik fő rizikótényezőnek minősül (24). A pandémia idején, különösen a karantén időszakában, a fiatalok körében jelentős mértékben fokozódott a közösségi média használata. A serdülőkorúak referenciacsoportja az élő kortársokról áttevődött az online térbe, és a képszerű programokkal és filterekkel feljavított képekkel hasonlították össze magukat. Ez a fajta összehasonlítás negatív testkép kialakulásához és alacsony önértékeléshez vezethet, ami egészségtelen testsúlycsökkentési stratégiák alkalmazását eredményezheti, illetve hozzájárul az evészavaros kogníciók és tünetek súlyosbodásához (25).

Egyes internetes tartalmak (Thinspiration, Fitspiration) hatása

A karantén időszakában az egyébként pozitívnak számító „Maradj fitt és étkezz egészségesen!” felhívás könnyen negatív hatást válthat ki az evészavarok esetén, ugyanis már pusztán a fitnessszel vagy az egészséges táplálkozással kapcsolatos online információk keresése is veszélyeket hozhat magában. A kereső algoritmusok nagy valószínűséggel hoznak káros „Thinspiration” (vékony testalkat elérésére és fogyásra buzdító) posztokat vagy veszélyes diétareklámokat. Az eddigi kutatási eredményekből tudjuk, hogy az ilyenfajta vizuális tartalmak fogyasztása egyértelmű kapcsolatot teremt a testtel való elégedetlenség növekedésével és az önértékelés csökkenésével (26). Ezek a tényezők pedig az evészavarok kialakulásának jól ismert kockázati tényezői. Továbbá a Thinspiration mozgalommal kapcsolatos posztok gyakran kapcsolódnak össze Pro-Ana és Pro-Mia oldalakkal, melyek az evészavart egyfajta életstílusnak, nem pedig betegségnek tartják (27).

A Fitspiration tartalmak (izmos, ámde karcsú test elérését szorgalmazó posztok) a fitneszközösség által felkínált „egészséges” alternatívája a Thinspiration posztoknak, melyek az izmos és kidolgozott testet idealizálják, vagyis az egészséges táplálkozást és az edzést hirdetik (28). Bár

ezek látszólag pozitív tartalmak, az eddigi vizsgálatok alapján ugyanolyan negatív hatásuk lehet, mint a Thinspiration tartalmaknak: negatív hangulat, a testtel való elégedetlenség fokozódása és csökkent önértékelés. Ennek magyarázata szerint a Fitspiration posztok is szigorúan egyféle

testet idealizálnak: a vékony, szálkás és izmos testet, stigmatizálják az ettől eltérőket, és hirdetik a túlzásba vitt testedzést és a diétákat, vagyis ugyanúgy potenciálisan veszélyes üzeneteket fogalmaznak meg (29). A Fitspiration posztok népszerűségének növekedését jól példázza az a vizsgálat, amelynek eredménye szerint azok a 14–22 éves fiatalok, akik 2020. szeptember és november hónapban online módon kerestek egészséggel kapcsolatos információt, a Covid-19 után a leggyakrabban a fitnessz és testedzés kifejezésekre kerestek rá (30).

Korlátozott sportolási lehetőségek

A mérsékelt testedzés pozitív testi és pszichés hatásai jól ismertek. A pandémiával kapcsolatos intézkedések magukkal hozták a fitnessztermek bezárását és sok egyéb beltéri sportolási lehetőség átmeneti felfüggesztését. A kültéri testedzésre való áttérés sokak számára nehézkesnek bizonyult, a szociális távolságtartás, illetve az időjárás körülményeinek való kitettség miatt. Azok, akiknél a testedzés az evészavarhoz kapcsolódó kompenzáló viselkedésformaként jelentkezett, megnövekedett distresszről számoltak be. A kompulzív testedzés, mint az érzelmszabályozás egyik eszközének teljes vagy részleges elvesztése, felerősíti az egyéb maladaptív, egészségtelen kompenzáló viselkedésformákat, úgymint a napi kalóriabevitel szigorú korlátozását és a purgáló eljárásokat (31).

A korlátozások nyomán a testi aktivitás csökkent, és nagyobb lett a szerepe az akár pótcselekvésként, akár önmegnyugtató viselkedésként felfogható étkezésnek. Ez testsúlynövelő hatású. *Nogueira-de-Almeida* és munkatársai (32) a gyermekkori elhízás fokozódását találták a pandémia következtében. Ennek okául a szociális izoláció szerepét vetették fel. Hangsúlyozták azt is, hogy az elhízás fokozódása a respiratorikus elégtelenség kockázati tényezője.

A sportolási lehetőségek korlátozása, illetve a mindennapi aktivitási szint csökkenése hatással lehet a saját testhez való viszonyuláshoz is. A testi elégedetlenség és a testsúllyal kapcsolatos aggodalmak fokozódása az evészavartünetek gyakoriságának növekedéséhez vezetett a pandémia időszakában is (33).

Stresszkeltő életesemények

A Covid-19 megjelenése mindenki számára stresszkeltő életeseménynek számított, függetlenül a mentális és fizikai állapottól. A pandémia gazdasági következményei világszerte pénzügyi, szociális és munkahelyi stresszoroknak számíta-

**A pandémia mentális
következményei
a táplálkozási magatartás
terén is a pszicho-
edukáció fontosságát
emelik ki.**

nak. A stresszkeltő életesemények az evészavarok kialakulásában, fennmaradásában, és a visszaesésben is kiemelkedő szerepet játszanak (34, 35). A pandémiával és a korlátozásokkal járó következmények sorra növelték a stresszkeltő életesemények számát: társas és támogató közegek elvesztése, barátoktól és családtagoktól való távolmaradás, anyagi bizonytalanság, a munkahelyek bizonytalansága, és gyász a hozzátartozó elvesztése miatt. A SARS 2003. évi kitörése kapcsán végzett vizsgálatokban azt találták, hogy a vírusfertőzésen átesettek fokozottan veszélyeztetettek a megnövekedett distressz és az evéssel kapcsolatos diszregulációk miatt, mind az evészavarok kialakulása, mind a visszaesés szempontjából (36).

A pandémia alatt ugrásszerűen megnőtt a családon belüli erőszakos esetek száma (37). Az evészavarok kialakulásában és fennmaradásában kiemelkedő szerepet töltenek be a traumatikus események, mint például a családon belüli erőszak, legyen akár elszenvédője vagy szemtanúja az érintett (38). A pandémia kezdeti szakaszában kialakult karanténhelyzet és a családdal való összezárttság sok esetben fokozta a szülők közötti konfliktusokat, ez pedig a gyerekek esetében hozzájárulhatott a zavart evési szokások – például korlátozott ételbevitel, érzelmi evés (39) – és az evészavarok kialakulásához (40). A családi tényezők döntő szerepet játszanak az evészavarok kialakulásában és fennmaradásában, és a pandémia kapcsán kialakult, a családdal való összezárttság alatt pedig még hangsúlyosabbá váltak. Így a családon belüli stressz fokozódása, a szülői túlkontrollálás, a családi konfliktusok megszorodása hozzájárulhatott az evészavaros, főként AN-es esetek számának növekedéséhez (áttekintés: 41).

Megbeszélés

A Covid-19-pandémia következményeként jelentős mértékben megnőtt azok száma, akik evészavar miatt kérnek segítséget – felnőttek és gyermekek egyaránt. A segítséget keresők többsége új eset, azonban a szokásosnál nagyobb arányban lehetett tapasztalni a teljes vagy részleges remisszióban lévők visszaesését. A megnövekedett esetszám, illetve az egészségügyi vészhelyzet túlterhelte a szakembereket és növelte a várólistákat.

Az evészavarok kedvező kimenete szempontjából döntő jelentőségű a korai intervenció. A pandémia következményeként leterhelt egészségügyi ellátórendszerbe való bekerülést jelenleg több hónapos várólista előzi meg, és ez a helyzet

a fizikai és mentális állapot további romlását eredményezi, kedvezőtlenebb prognózissal.

A Covid-19-pandémia világszerte kihívás elé állította az egészségügyi ellátórendszereket, és a szociális távolságtartásnak megfelelő, hatékony terápiás módszerek kidolgozását és alkalmazását tette szükségessé. Válságos helyzetben az evészavarok kezelése során is előtérbe került a telemedicina, és a pandémia következtében szinte egyik napról a másikra kerültek át az online térbe a terápiás alkalmazások. A videokonferencia-hívással folytatott online kezelések hasonló hatékonysággal működnek az evészavarok kezelésében is, mint a személyes jelenléttel folytatott terápiák (42). Így például az online térben folytatott kognitív viselkedésterápia (43), továbbá a családterápia (44) is hatékony intervenciónak bizonyult az evészavaros páciensek esetében.

A telemedicina jegyében az e-pszichoterápia mellett több jó gyakorlat is kialakult. Így például az SMS vagy e-mail-üzenetek, és a mobilapplikációk megfelelő kiegészítői lehetnek a korai intervenciónak, az önsegítésnek, a terápiának, illetve a relapszusprevenciónak (45).

Mivel a pandémia idején jelentős mértékben megnőtt a relapszus mértéke a részleges vagy már teljes remisszióban lévő evészavaros betegek körében, így az utógondozás jelentősége felértékelődött. Neumayr és munkatársai (46) vizsgálata alapján az AN-es betegek intenzív osztályos kezelését követően a mobiltelefonos applikáción keresztül megvalósuló 8 hetes utógondozó program hatékonyan segített a kezelés által elért eredmények fenntartásában és a relapszus megelőzésében.

Amikor az egészségügyi ellátás hozzáférhetősége korlátozott, a telemedicina mellett igen nagy szerepe lehet az önsegítő kézikönyveknek. Az evészavarok kognitív viselkedésterápiáján alapuló önsegítő könyvek bizonyítottan hatékony intervenciók formák (47). Az érzelmszabályozás zavarát központba állító új terápiás megoldásként megjelenő dialektikus viselkedésterápia önsegítő formája szintén ígéretes és hatékony intervenciónak bizonyul az evészavarok, azon belül is a BN és a falászavar kezelésében (48).

Következtetések

A jelen pandémia nagyszabású mentálhigiéniai kísérleti helyzetnek, egyben próbatételnek is

Az evészavarok kognitív viselkedésterápiáján alapuló önsegítő könyvek bizonyítottan hatékony intervenciók formák

tekinthető. Az ellátórendszernek akár hosszú távra is fel kell készülnie a pandémia mentális következményeinek csökkentésére. A néhány évvel ezelőtt megjelent, és a Covid-19 kitöréséhez hasonló pandémiák (például SARS, MERS) kapcsán előrevetíthető a pandémia pszichiátriai zavarokra gyakorolt hosszú távú hatása (49). Fontos szerepe lehet a pszichoedukációnak és elsődleges prevenciónak. A másodlagos prevenció terén rövid szűrővizsgálatok bevezetése

is indokolt lehet, leginkább iskolai közösségekben.

Az áttekintés nem törekedett teljességre, ami korlátozásnak tekinthető a források szubjektív válogatása következtében. Mindemellett a pandémia aktualitása szükségessé teszi a figyelem felkeltését. A bemutatott szempontok nemcsak az evészavarok, hanem a különböző pszichoszomatikus zavarok tekintetében is tanulsággul szolgálhatnak.

Irodalom

- Cullen W, Gulati G, Kelly BD. Mental health in the COVID-19 pandemic. *Int J Med* 2020;113:311-2. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcaa110>
- Moreno C, Wykes T, Galderisi S, Nordentoft M, Crossley N, Jones N, et al. How mental health care should change as a consequence of the COVID-19 pandemic. *Lancet Psychiatry* 2020;7:e62-e63. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30307-2](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30307-2)
- Pfefferbaum B, North CS. Mental health and the COVID-19 pandemic. *New Eng J Med* 2020;383:510-2. <https://doi.org/10.1056/NEJMp2008017>
- Yarrington JS, Lasser J, Garcia D, Vargas JH, Couto DD, Marafon T, et al. Impact of the COVID-19 pandemic on mental health among 157,213 Americans. *J Affect Disord* 2021;286:64-70. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.02.056>
- World Health Organization. Mental health and COVID-19: early evidence of the pandemic's impact. WHO reference number: WHO/2019-nCoV/Sci_Brief/Mental_health/2022.1. https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Sci_Brief-Mental_health-2022.1
- Taquet M, Geddes J, Luciano S, Harrison P. Incidence and outcomes of eating disorders during the COVID-19 pandemic. *Brit J Psychiatry* 2021;1-3. <https://doi.org/10.1192/bjp.2021.105>
- Springall G, Cheung M, Sawyer SM, Yeo M. Impact of the coronavirus pandemic on anorexia nervosa and atypical anorexia nervosa presentations to an Australian tertiary paediatric hospital. *J Paediatr Child Health* 2021. <https://doi.org/10.1111/jpc.15755>
- Asch DA, Buresh J, Allison KC, Islam N, Sheils NE, Doshi JA, et al. Trends in US patients receiving care for eating disorders and other common behavioral health conditions before and during the COVID-19 pandemic. *JAMA Network Open* 2021;4:e2134913. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.34913>
- Haripersad YV, Kannegiesser-Bailey M, Morton K, Skeldon S, Shipton N, Edwards K, et al. Outbreak of anorexia nervosa admissions during the COVID-19 pandemic. *Arch Dis Child* 2021;106:e15. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2020-319868>
- Phillipou A, Meyer D, Neill E, Tan EJ, Toh WL, Van Rheenen TE, et al. Eating and exercise behaviors in eating disorders and the general population during the COVID-19 pandemic in Australia: initial results from the COLLATE project. *Int J Eat Disord* 2020;53:1158-65. <https://doi.org/10.1002/eat.23317>
- Pascual-Sanchez A, Nicholls D, Patalay P, Crosby L, McCloud T, Hudson L, et al. You-COPE. Mental health consequences experienced by young people aged 16-24 during first months of the COVID-19 lockdown. You-COPE; July 2020. https://www.ucl.ac.uk/child-health/sites/child-health/files/youcope_briefing_mental_health_impact_final_version.pdf (2020)
- Di Renzo L, Gualtieri P, Pivari F, Soldati L, Attinà A, Cinelli G, et al. Eating habits and lifestyle changes during COVID-19 lockdown: an Italian survey. *J Transl Med* 2020;18:1-15. <https://doi.org/10.1186/s12967-020-02399-5>
- Rodgers RF, Lombardo C, Cerolini S, Franko DL, Omori M, Fuller Tyszkiewicz M, et al. The impact of the COVID-19 pandemic on eating disorder risk and symptoms. *Int J Eat Disord* 2020.
- Fernández-Aranda F, Munguía L, Mestre-Bach G, et al. COVID Isolation Eating Scale (CIES): analysis of the impact of confinement in eating disorders and obesity - a collaborative international study. *Eur Eat Disorders Rev, Special issue* 2020:1-13.
- Termorshuizen JD, Watson HJ, Thornton LM, Borg S, Flatt RE. Early impact of COVID-19 on individuals with self-reported eating disorders: a survey of ~1,000 individuals in the United States and the Netherlands. *Int J Eat Disord* 2020;53:1780-90. <https://doi.org/10.1002/eat.23353>
- Schlegl S, Maier J, Meule A, Voderholzer U. Eating disorders in times of the COVID-19 pandemic. Results from an online survey of patients with anorexia nervosa. *Int J Eat Disord* 2020;53:1791-800. <https://doi.org/10.1002/eat.23374>
- Ahorsu DK, Lin CY, Imani V, Saffari M, Griffiths MD, Pakpour AH. The Fear of COVID-19 Scale: development and initial validation. *Int J Ment Health Addict* 2020 March 27:1-9. <https://doi.org/10.1007/s11469-020-00270-8>
- Magson NR, Freeman JYA, Rapee RM, Richardson CE, Oar EL, Fardouly J. Risk and protective factors for prospective changes in adolescent mental health during the COVID-19 pandemic. *J Youth Adolescence* 2021;50:44-57. <https://doi.org/10.1007/s10964-020-01332-9>
- Park KH, Kim AR, Yang MA, Lim SJ, Park JH. Impact of the COVID-19 pandemic on the lifestyle, mental health, and quality of life of adults in South Korea. *PLOS ONE* 2021;16:e0247970. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0247970>
- Loopstra R. Vulnerability to food insecurity since the COVID-19 lockdown. The Food Foundation, 2020. https://foodfoundation.org.uk/wpcontent/uploads/2020/04/Report_COVID19FoodInsecurity-final.pdf
- Cooper M, Reilly EE, Siegel JA, Coniglio K, Sadeh-Sharvit S, Pisetsky EM, et al. Eating disorders during the COVID-19 pandemic and quarantine: an overview of risks and recommendations for treatment and early intervention. *Eat Disord* 2020. <https://doi.org/10.31234/osf.io/x7hea>
- Rodgers RF, Sonnevill K. Research for leveraging food policy in universal eating disorder prevention. *Int J Eat Disord* 2018;51:503-6. <https://doi.org/10.1002/eat.22877>
- Robertson M, Duffy F, Newman E, Prieto Bravo C, Ates HH,

- Sharpe H. Exploring changes in body image, eating and exercise during the COVID-19 lockdown: a UK survey. *Appetite* 2021;159:105062. <https://doi.org/10.1016/j.appet.2020.105062>
24. Hawkins N, Richards PS, Granley HM, Stein DM. The impact of exposure to the thin-ideal media message on women. *Eat Disord* 2004;12:35-50. <https://doi.org/10.1080/10640260490267751>
 25. Mannino G, Salerno L, Bonfanti RC, Albano G, Lo Coco G. The impact of Facebook use on self-reported eating disorders during the COVID-19 lockdown. *BMC Psychiatry* 2021;21:611. <https://doi.org/10.1186/s12888-021-03628-x>
 26. Griffiths S, Castle D, Cunningham M, Murray SB, Bastian B, Barlow FK. How does exposure to thinpiration and fitpiration relate to symptom severity among individuals with eating disorders? Evaluation of a proposed model. *Body Image* 2018;27:187-95. <https://doi.org/10.1016/j.bodyim.2018.10.002>
 27. Lewis SP, Arbuthnott AE. Searching for thinpiration: the nature of internet searches for pro-eating disorder websites. *Cyberpsychol Behav Soc Netw* 2012;15:200-4. <https://doi.org/10.1089/cyber.2011.0453>
 28. Simpson CC, Mazzeo SE. Skinny is not enough: a content analysis of fitpiration on Pinterest. *Health Commun* 2017;32:560-7. <https://doi.org/10.1080/10410236.2016.1140273>
 29. Alberga AS, Withnell SJ, von Ranson KM. Fitpiration and thinpiration: a comparison across three social networking sites. *J Eat Disord* 2018;6:39. <https://doi.org/10.1186/s40337-018-0227-x>
 30. Rideout V, Fox S, Peebles A, Robb MB. Coping with COVID-19: how young people use digital media to manage their mental health. San Francisco, CA: Common Sense and Hopelab; 2021.
 31. Dalle Grave R, Calugi S, Marchesini G. Compulsive exercise to control shape or weight in eating disorders: prevalence, associated features, and treatment outcome. *Compr Psychiatry* 2008;49:346-52. <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2007.12.007>
 32. Nogueira-de-Almeida CA, Ciampo LAD, Ferraz IS, Ciampo IRLD, Contini AA, Ued FV. COVID-19 and obesity in childhood and adolescence: a clinical review. *Journal de Pediatria* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.jp.2020.07.001>
 33. Zhou Y, Wade TD. The impact of COVID-19 on body dissatisfied female university students. *Int J Eat Disord* 2021;54:1283-8. <https://doi.org/10.1002/eat.23521>
 34. Lie SØ, Bulik CM, Andreassen OA, Rø Ø, Bang L. Stressful life events among individuals with a history of eating disorders: a case-control comparison. *BMC Psychiatry* 2021;21:501. <https://doi.org/10.1186/s12888-021-03499-2>
 35. Grilo CM, Pagano ME, Stout RL, Markowitz JC, Ansell EB, Pinto A, et al. Stressful life events predict eating disorder relapse following remission: Six-year prospective outcomes. *Int J Eat Disord* 2012;45:185-92. <https://doi.org/10.1002/eat.20909>
 36. Mihasi M, Otsubo Y, Yinjuan X, Nagatomi K, Hoshiko M, Tatsuya I. Predictive factors of psychological disorder develop during recovery following SARS outbreak. *Health Psychol* 2009;28:91-100. <https://doi.org/10.1037/a0013674>
 37. Boserup B, McKenney M, Elkbuli A. Alarming trends in US domestic violence during the COVID-19 pandemic. *Am J Emerg Med* 2020;38:2753-5. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2020.04.077>
 38. Hazzard VM, Bauer KW, Mukherjee B, Miller AL, Sonnevile KR. Associations between childhood maltreatment latent classes and eating disorder symptoms in a nationally representative sample of young adults in the United States. *Child Abuse Negl* 2019;98:104171. <https://doi.org/10.1016/j.chiabu.2019.104171>
 39. Bi S, Haak EA, Gilbert LR, Keller P. Children exposed to marital conflict exhibit more disordered eating behaviors: child emotional insecurity and anxiety as mechanisms of risk. *J Child Fam Stud* 2017;26:3112-22. <https://doi.org/10.1007/s10826-017-0811-8>
 40. Monteleone AM, Cascino G, Marciello F, Abbate-Daga G, Baiano M, Balestrieri M, et al. Risk and resilience factors for specific and general psychopathology worsening in people with eating disorders during COVID-19 pandemic: a retrospective Italian multicentre study. *Eat Weight Disord* 2021;26:2443-52. <https://doi.org/10.1007/s40519-020-01097-x>
 41. Babusa B, Túry F, Pászthy B. Miért növekedett meg az anorexia nervosa gyakorisága a COVID-19 pandémia idején? A családi háttér lehetséges szerepe. *Orvostudományok* 2022 (in press).
 42. Zerwas SC, Watson HJ, Hofmeier SM, Levine MD, Hamer RM, Crosby RD, et al. CBT4BN: a randomized controlled trial of online chat and face-to-face group therapy for bulimia nervosa. *Psychother Psychosom* 2017;86:47-53. <https://doi.org/10.1159/000449025>
 43. Mitchell JE, Crosby RD, Wonderlich SA, Crow S, Lancaster K, Simonich H, et al. A randomized trial comparing the efficacy of cognitive-behavioral therapy for bulimia nervosa delivered via telemedicine versus face-to-face. *Behav Res Ther* 2009;46:581-92. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2008.02.004>
 44. Matheson BE, Bohon C, Lock J. Family-based treatment via videoconference: clinical recommendations for treatment providers during COVID-19 and beyond. *Int J Eat Disord* 2020;53:1142-54. <https://doi.org/10.1002/eat.23326>
 45. Bauer S, Moessner M. Harnessing the power of technology for the treatment and prevention of eating disorders. *Int J Eat Disord* 2013;46:508-15. <https://doi.org/10.1002/eat.22109>
 46. Neumayr C, Voderholzer U, Tregarthen J, Schlegl S. Improving aftercare with technology for anorexia nervosa after intensive inpatient treatment: a pilot randomized controlled trial with a therapist-guided smartphone app. *Int J Eat Disord* 2019;52:1191-201. <https://doi.org/10.1002/eat.23152>
 47. Sysko R, Walsh BT. A critical evaluation of the efficacy of self-help interventions for the treatment of bulimia nervosa and binge-eating disorder. *Int J Eat Disord* 2008;41:97-112. <https://doi.org/10.1002/eat.20475>
 48. Carter JC, Kenny TE, Singleton C, Van Wijk M, Heath O. Dialectical behavior therapy self-help for binge-eating disorder: a randomized controlled study. *Int J Eat Disord* 2020;53:451-60. <https://doi.org/10.1002/eat.23208>
 49. Shah K, Kamrai D, Mekala H, Mann B, Desai K, Patel RS. Focus on mental health during the coronavirus (COVID-19) pandemic: applying learnings from the past outbreaks. *Cureus* 2020;12:e7405. <https://doi.org/10.7759/cureus.7405>

A folyamatos glükózmonitorozás jelentősége a korszerű diabetesgondozásban

KOCSIS GYÖZŐ

THE IMPORTANCE OF CONTINUOUS GLUCOSE MONITORING IN MODERN DIABETES CARE

Talán nem túlzás kijelenteni, hogy a diabetes gondozásában paradigmaváltás történik, amelynek irányítói 2015-öt követően nem az új inzulinok, kezelési rendszerek, hanem egyértelműen az egyre szélesebb körben elterjedő szenzoros technológiák. Az 1-es típusú cukorbetegség kezelésében 2015 óta egyre több országban használják támogatott formában és széles körben a szenzoros technológiákat.

A folyamatos glükózmonitorozás (szöveti glükózszensor, egyszerűsítve szenzor) használata, amely magában foglalja mind a valós idejű CGM (real-time, RT-CGM), mind az időszakosan szkennelt CGM (intermittently scanned, isCGM) alkalmazását, az elmúlt néhány évben gyorsan elterjedt az érzékelők javuló pontossága, a nagyobb kényelem és a könnyebb használat, valamint a bővülő költségértékesítési eredményeként. Számos tanulmány bizonyította a CGM használatának klinikai előnyeit cukorbetegknél, függetlenül az inzulinkezelés módjától. Az összefoglalóban a glükózmonitorozással kapcsolatos gyakorlati szempontokat, a monitorozás optimális gyakoriságát, a folyamatos glükózmonitorozó rendszerek hatékonyságát, megbízhatóságát és szerepét elemezzük.

It is no exaggeration to say that there is a paradigm shift in the diabetes care. Since 2015, the driving force behind are primarily the widely spreading sensor technologies instead of the new insulin products and treatment regimens. The rapidly spreading sensor technologies are applied in more and more countries financially supported in type 1 diabetes since 2015.

The use of Continuous Glucose Monitoring (CGM, tissue glucose sensor, simplified as sensor), which includes both real-time CGM (RT-CGM) and intermittently scanned CGM (isCGM), has grown rapidly over the past few years by improving sensor accuracy, greater convenience and ease of use, and expanding support of reimbursement. Numerous studies have demonstrated the significant clinical benefits of using CGM in diabetic patients, regardless of the type of insulin treatment. In this summary, we review the practical aspects of glucose monitoring, the optimal frequency of monitoring, the effectiveness, reliability, and role of continuous glucose monitoring systems.

**diabetes mellitus,
ujjbegyes vércukormérés,
időszakos leolvasható szöveti
glükózmonitor,
valós idejű folyamatos glükózmonitor**

**diabetes mellitus,
self monitoring plasma glucose,
intermittently scanned glucose
monitor,
real-time continuous glucose monitor**

dr. KOCSIS Győző (levelezési cím/correspondence): Semmelweis Egyetem, Belgyógyászati és Onkológiai Klinika/Semmelweis University, Department of Internal Medicine and Oncology;
H-1083 Budapest, Korányi Sándor u 2/a. E-mail: kocsis.gyozo@med.semmelweis-univ.hu

Érkezett: 2022. március 21.

Elfogadva: 2022. április 29.

<https://doi.org/10.33616/lam.32.016>

Minden cukorbetegségben szenvedő, inzulinkezelést alkalmazó beteg, illetve azok, akik más, hypoglykaemiát okozó vércukorcsökkentő gyógyszeres kezelésben részesülnek, rendszeresen ellenőrzik a vércukorszintjüket a biztonságos, és kellően szabályozott

anyagcsere-állapot fenntartása érdekében. A 2-es típusú cukorbetegségben (T2DM) szenvedőknél, akik olyan vércukorcsökkentő szereket használnak, amelyek mellett kicsi vagy elenyésző a hypoglykaemia kockázata, nem erősítették meg a rendszeres vércukor-önellenőrzés hatékonysá-

gát. Ilyen esetekben a célzott, személyre szabott megközelítés az előnyösebb.

Az 1980-as évektől a vércukor-önellenőrzés eszközeivé egyértelműen az otthoni vércukormérő készülékek váltak, amelyek fejlődése, megbízhatósága és egyszerű használata igen komoly segítséget jelentett, illetve jelent betegek millióinak az egyénre szabott glykaemiás célok elérésében. Alig több mint húsz esztendeje jelent meg az első szöveti glükózmonitor, amelyről akkor még senki sem gondolta, hogy forradalmasítani fogja a cukorbetegség kezelését. Az utóbbi 8-10 év az 1-es típusú (T1DM) cukorbetegség kezelésében egyértelműen a szöveti glükózmonitorkról (CGM) szól, függetlenül attól, hogy önálló vagy pumpához csatolt rendszerek formájában alkalmazzuk. A végleteket említve, egyes európai országokban már az ujjbegyes vércukormérés mellőzését javasolják T1DM esetében, ezt azonban kellő mértéktartással kell fogadni és kezelni. Egyre nagyobb szakmai érdeklődés és a vele járó vita övezi a 2-es típusú cukorbetegség kezelésében a szöveti glükózmonitorkok használatát. Valószínű, hogy néhány év múlva ezen betegek között is széles körben fogják alkalmazni.

CGM-rendszerek

A folyamatos CGM-készülékek az interstitialis (szövetközi) folyadék glükóztartalmát mérik, ami jól korrelál a plazmaglükózzal, bár még a korszerű, újabb generációs eszközök esetén gyorsan változó vércukorérték mellett is 5-10 perces késéssel kell számolni, amelyet több tényező is befolyásol és alakíthat. Kiemelendők az élettani folyamatok és az eszközök által okozott késések. Az utóbbit illetően, az újabb generációs készülékek jelentős fejlődésen mentek át. A legtöbb CGM-eszköz esetében az interstitialis (szövetközi) folyadékba egy elektrokémiai enzim szenzort helyezünk a beteg bőre alá (GOx – Glükóz-Oxidáz elektróda a subcutan térben), amelyet 6–14 naponta cserélünk. A glükózértékek automatikusan továbbítódnak egy eszköz-specifikus vevőegységre, okostelefonra, okosóra vagy más egyéb okoseszközre.

A ritkább szenzorcsere iránti igény további fejlődést generált. Az újabb, 4. generációs eszközökkel, tartósan a bőr alatti térbe ültetett, fluoreszcenciaalapú érzékelőket használunk (1). A szenzorhoz (vagy a szenzor fölött viselve) jeladó csatlakozik (a bőrre helyezve), és az továbbítja a vércukorértékeket egy vevőre/okostelefonra. A beültetett érzékelőt 90 naponként, illetve eszközhiba esetén soron kívül kell cserélni. A legújabb, Eversense E3 folyamatos glükóz-

RÖVIDÍTÉSEK

ADA: Amerikai Diabetes Társaság
AGP: ambuláns glükózprofil
BBT: bázis/bólus inzulinterápia
CGM: szöveti glükózmonitorozás (Continuous Glucose Monitoring)
FDA: az USA Élelmiszerbiztonsági és Gyógyszerészeti Hivatala
GMI: glükózkezelési mutató
GOx: glükózoxidáz-elektroda
isCGM: időszakosan leolvasott CGM (intermittently scanned)
MARD: átlagos abszolút relatív különbség
RT-CGM: valós idejű CGM (real-time)
SBGM: ujjbegyes mérés
T1DM: 1-es típusú cukorbetegség
T2DM: 2-es típusú cukorbetegség
TIR: céltartományban eltöltött idő (time in range)

monitort az USA Élelmiszerbiztonsági és Gyógyszerészeti Hivatala (FDA) 2022. február közepén engedélyezte 18 éves és idősebb cukorbeteg számára. A 180 napra beültethető érzékelővel működő rendszer 2022-ben már elérhető lesz (2). Az adók cseréje az egyes eszközökre jellemző időközökben történik.

A CGM-rendszerek megjelenítik az aktuális glükózértéket, valamint trendnyilas megjelenítést-elemzést nyújtanak, melyek jelzik a glükózszt szint változásainak irányát. A technológia az inzulinkezelés finomhangolásában segíthet a betegeknek (3, 4).

A CGM-rendszereknek két fő típusa létezik: „valós idejű” (RT-CGM) és időszakos leolvasást igénylő eszközök (isCGM). Mindkét típus elérhető személyes és professzionális használatra.

A professzionális CGM-ek olyan eszközök, amelyeket a beteg az egészségügyi szolgáltatótól (diabetesgondozó) kap rövid távú, 7–14 napos használatra. A készülékeket vakon viselik (az eszköz viselése közben az adatok a betegnek nem állnak rendelkezésére). A vizsgálat (monitorozás) ideje alatt naplózniuk kell az étkezéseiket, a testmozgásukat és a beadott inzulin dózisokat. Az eszköz letöltését követően, a monitorozás során nyert adatok kiértékelése a beteggel közösen történik, ami hasznos információt nyújt a fel nem ismert hypoglykaemiák és hyperglykaemiák gyakoriságáról, valamint a vércukorszint napon belüli és napok közötti ingadozásának mértékéről.

A valós idejű CGM-eszközök, típustól függetlenül egy-, három-, vagy ötpercenként mérik és



1. ábra. AGP jelentés – ambuláns glükózprofil értékelése inzulinkezelt T2DM-ben szenvedő, gondozott betegnénk esetén, a standardizált elemzéshez: kiválóan kontrollált szénhidrát-anyagcsere (saját anyag)

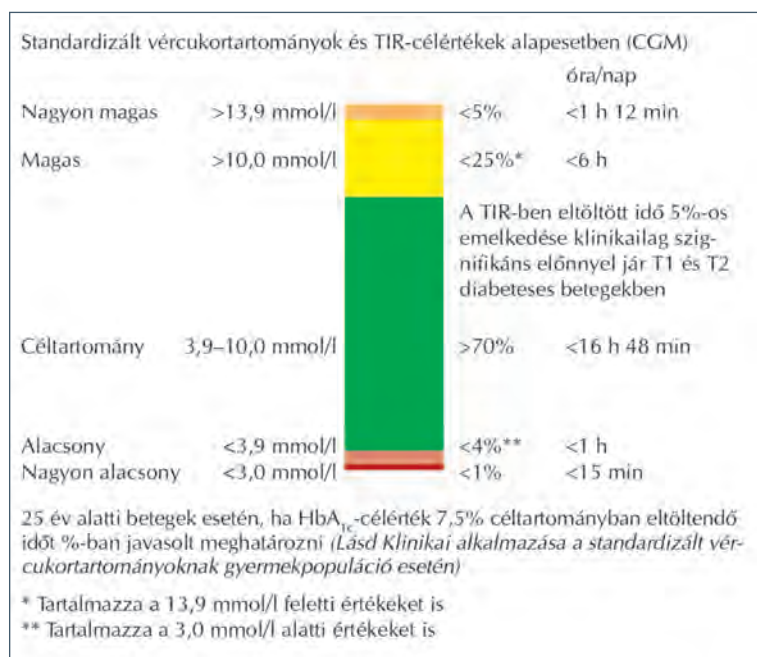
továbbtjakká a glükózértékeket az eszközspecifikus vevőegységre és/vagy okostelefonra. Valamennyi valós idejű CGM-rendszer használata során egyénre szabhatók a riasztások a hypoglykaemia és/vagy hyperglykaemia elkerülése érdekében. A glükózeredmények azonnali visszajelzése lehetővé teszi alacsony/csökkenő, illetve magas/emelkedő értékek esetén az időben történő beavatkozást, ami igen komoly segítséget jelent elsősorban a hypoglykaemiák megelőzésében. A hypoglykaemia megelőzése érdemben a szenzorhasználat alatt sem tér el az inzulinkezelés alatt kötelezően alkalmazott rendtől („15/15-ös szabály”), azonban magas vércukorértékek esetén a teendőket, azok időzítését részletesen oktatni kell a betegeinknek, elkerülendő a heves korrekciókat és az általuk okozott nagy vércukoringásokat. A glükózértékek automatikusan és biztonságosan megoszthatók a klinikai gondozóval/orvossal a mobil eszközre, például okostelefonra letöltött mobil orvosi glükózmonitorozó alkalmazásokon és webalapú cukorbetegség-kezelő szoftvereken keresztül (5). Számos CGM-készülék azt is lehetővé teszi, hogy a beteg az okostelefonos alkalmazás segítségével valós idő-

ben megossza glükózádatait a barátaival, rokonai-val és gondozójával. Ez a funkció különösen gyermekkorban fontos lehet, illetve olyan betegek esetében, akiknél a hypoglykaemia-érzet csökkenése vagy elvesztése áll fenn.

A megerősítő ujjbegyes glükózmérésre vonatkozó követelmények (a kalibráláshoz és/vagy a kezelési döntések meghozatala előtt) a CGM-készüléktől függően változnak. Egyes készülékek gyárilag kalibráltak, más valós idejű CGM-készülékek kalibrálásához viszont még mindig szükség van naponta, eszköztől függően 1–3 ujjbegyes vércukormérésre (SBGM). Az újabb eszközök különben már nem igényelnek ujjbegyes glükózmeghatározást (6).

Ujjbegyes vércukormérésre továbbra is szükség lehet az érzékelő bemelegedési időszakában is, amikor a glükózsintek gyorsan változnak, valamint, amikor a beteg hypoglykaemiára vagy érzékelési pontatlanságra gyanakszik.

Az időszakosan (intermittálóan) leolvasandó isCGM-készülékek (más néven flash CGM) percnként méri a glükózt, és 15 percnként rögzíti a méréseket. Ezek a szenzorok 14 napig viselhetők. Az utolsó glükózmérések és trendnyilak



2. ábra. Szöveti glükózeredmények alapján kitűzött klinikai célok a folyamatos glükózmonitorozás adatainak értelmezéséhez: a tartományon belüli időre vonatkozó nemzetközi konszenzus ajánlásai (16)

megtekintéséhez a felhasználó egy olvasót húz a karján viselt szenzor/adó fölé. A készülék vagy az okoseszközök kijelzőjén csak az előző nyolc óra glükózmérési adatai jelennek meg. Ha az érzékelőt a beteg nem pásztázza (olvassa) legalább nyolcóránként, az adatok elvesznek. A korai modellek nem rendelkeznek hyper- vagy hypoglykaemiás riasztással. Az újabb generációs modellekben opcionális, de valós idejű riasztások is rendelkezésre állnak. A rutin vércukorértékek kalibrálásához vagy megerősítéséhez nincs szükség ujjbegyes glükózmeghatározásra (7, 8). Jellemzően a flash CGM-rendszerek olcsóbbak, mint a valós idejű CGM-készülékek. Ez tette lehetővé rohamos elterjedésüket 2015 után.

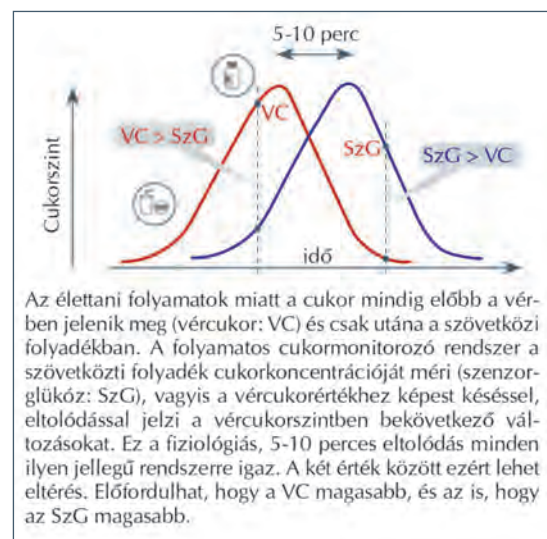
A CGM-eszközök letöltésével megjelennek a hypoglykaemia- és hyperglykaemia-mintázatok. A szenzoros eredmények értékeléséhez a szabványosított „ambuláns glükózprofil” (AGP) használjuk (1. ábra).

Az ambuláns glükózprofil grafikonokat (2. ábra), valamint glükózmérőszámokat tartalmaz: átlagos glükóz, idő (százalék) a céltartományban (3,9–10,0 mmol/l), idő (százalék) hypoglykaemiában (<3,9 mmol/l, <3,0 mmol/l), és idő (százalék) hyperglykaemiában (>10,0 mmol/l és >13,9 mmol/l) (9). A céltartomány megváltoztatható egyes betegcsoportok esetében (például csökkentendő várandósok számára vagy emelendő az esendő, polimorbid, idősebb felnőttek esetében). A glükózszintek variabilitását a standard

eltérés és a százalékos variációs együttható alapján számoljuk. A glükózkezelési mutató (GMI) legalább 10 nap, a CGM adataiból (lehetőleg ≥14 nap) kiszámítható. A GMI új mérőszám, amely a HbA_{1c}-t a CGM glükózatlagából becsüli (10). A GMI által becsült HbA_{1c} olyan átváltási képletet használ, amely a frissített klinikai vizsgálatokon és a modern CGM-készülékeken alapul, és nem mindig egyezik a laboratóriumi HbA_{1c}-értékekkel. Lehet hasonló, illetve magasabb vagy alacsonyabb is.

A rendszerek megbízhatósága

A szenzor a vénás plazmaglükózhoz képest alacsonyabb glükózértékeket mér az interstitialis közegben (szövetközi folyadék), amikor a vércukor koncentrációja gyorsan emelkedik, illetve magasabbat, amikor gyorsan csökken a különböző fiziológiai kompartmentek közötti késleltetett egyensúlyozás miatt (3. ábra) (11). Problémát jelent, hogy a CGM kevésbé pontos a szélsőségesen alacsony (<2,2 mmol/l) és a magas (>22 mmol/l) glükóztartományokban, de a pontossága összességében javult az utóbbi években. Az újabb készülékek esetében követelmény, hogy az átlagos abszolút relatív különbség (MARD) kisebb legyen, mint 11% (12, 13). A betegpopulációk, a mintanagyságok, a vizsgálati tervek és a módszerek közötti különbségek, valamint a különböző CGM-eket közvetlenül összehasonlító tanulmányok hiánya miatt az eszközök összehasonlítása vitatható, nem javasolt. Minden



3. ábra. A szenzor a vénás plazmaglükózhoz képest eltérő glükózértékeket mér a szöveti (interstitialis) térben gyorsan változó vércukorértékek esetén (saját anyag: adaptálva Diabetes Care 2007;30)

gyártó egyértelműen arra törekszik, hogy a szenzoros technológiák megbízhatóbbak, pontosabban legyenek, amelyek majd folyamatosan javuló MARD-értékekben jelennek meg.

Fontos megjegyezni, hogy a paracetamol-, hydroxyurea-tartalmú gyógyszereket szedő vagy nagy dóziszú C-vitaminnal kezelt betegeknel néhány, de nem minden CGM-készülék esetében, tévesen emelkedett szöveti glükózértékek észlelhetők. Ez dóziszfüggő hatás (a gyógyszerek szöveti szintje alapján), oka például a paracetamol CGM-elektrodák általi oxidációja (14).

CGM-rendszerek és az 1-es típusú cukorbetegség

A szöveti glükózmonitorozás széles körben elfogadott az 1-es típusú cukorbeteg esetében. Erről előnyös, kidolgozott nemzetközi és hazai szakmai ajánlások állnak rendelkezésre mind a betegeknek, mind a szakembereknek (15).

1-es típusú cukorbetegségben a HbA_{1c} már nem az egyetlen, anyagcserehelyzet jellemzésére szolgáló alapvető paraméter. Mellette a TIR (time in range) és a glükózvariabilitás (eltérési koefficiens) is hasonló fontosságú. A CGM-et viselő 1-es típusú cukorbeteg anyagcserehelyzete ma már nem mérhető fel korrekt módon ezen paraméterek ismerete nélkül.

Az önellenőrzés lehetővé teszi az inzulin adagolásának és időzítésének, valamint az étkezések időzítésének és tartalmának módosítását a glükózeredmények azonnali visszajelzése alapján. Segítségével időben történhet a beavatkozás alacsony vagy csökkenő glükózsztintek mellett. A monitorozás csak akkor lesz hatékony, ha betegeinket felkészítjük, oktatjuk az információk felhasználására, a megfelelő étrendi vagy terápiás módosítások elvégzésére.

A megbízhatósági gondok (különösen a hypoglykaemiás tartományokban), a bemelegedési idő és egyes CGM-készülékek kalibrálásának szükségessége miatt a CGM nem szünteti meg az időnkénti ujjbegyes (SBGM) mérés szükségességét.

CGM-et használó 1-es típusú cukorbeteg esetében a CGM következetes használata biztosítja a legnagyobb glykaemiás előnyt (16, 17). A „következetes felhasználás” klinikailag minimum 75%-os használatot jelent, azaz a betegnek a szenzorozható napok legalább $\frac{3}{4}$ részében viselnie kell az eszközt. Ezenkívül a betegeknek és az egészségügyi személyzetnek érteniük kell a technológiához, és képesnek kell lenniük az adatok elemzésére és a CGM által nyújtott információk felhasználására az inzulinadagok módosításához.

A folyamatos glükózmonitorozás (CGM) lehetséges és igazolt előnnyel jár a biztonságos anyagcsere-vezetésben, a gyakori éjszakai hypoglykaemiában, eszméletvesztéses hypoglykaemia és/vagy gyakori hypoglykaemiás epizódokban szenvedők esetében (18). A szöveti glükózmonitorozás (CGM) eszköz, nem pedig terápiás beavatkozás. Fontos információkat szolgáltat, amelyek segítségével a motivált betegek módosíthatják viselkedésüket, javíthatják HbA_{1c} -értékeiket, és biztonságosan növelhetik a céltartományban eltöltött idő százalékos arányát, miközben csökkentik a hypoglykaemia kockázatát (19–21).

CGM-rendszerek 2-es típusú cukorbetegségben

Először azt kell tisztázni, hogy kinek kell önellenőrzést végeznie? Röviden: javasolt és indokolt minden cukorbetegnek. Az ellenőrzés kevésbé gyakori 2-es típusú cukorbetegknél, mint az 1-es típus esetén, és függ a kitűzött glykaemiás célértékektől és az alkalmazott kezeléstől. A mérések gyakorisága változhat az egyéni igények alapján.

A CGM-et ritkán alkalmazzák nem intenzív inzulinterápiával kezelt 2-es típusú cukorbetegknél. Napi többszöri inzulininjekcióval (bázis/bólus inzulinterápia, BBT) kezelt 2-es típusú cukorbeteg számára, akiknek az adagját a glükózsztintek alapján kell beállítaniuk, potenciális előnnyel jár, különösen a gyakori hypoglykaemiák vagy külső segítséget igénylő hypoglykaemiás epizódok esetén (18). Ilyen esetekben valós idejű RT-CGM, vagy az olcsóbb intermittálóan szkennelő isCGM-készülékek (más néven flash CGM) használata javasolt.

Akik nem érték el kezelési céljaikat, vagy akik gyakran változtatják az inzulin dózisát a kezelési rendjükben, az időszakos, célzott használat segíthet a glykaemiás minták azonosításában, amelyek alapján az inzulinkezelés változtatásait irányíthatják. A CGM elsősorban professzionális, azaz retrospektív eszköz, időszakos használata azonosíthatja a glykaemiás mintákat. Például a reggeli utáni hyperglykaemia kimutatása arra készítheti az egyént, hogy megváltoztassa a reggeli szénhidrát-összetételét, majd az étkezés előtt és két-három órával utána végzett SBGM-mel értékelje a beavatkozás hatékonyságát.

A valós idejű CGM-eszközök egy-, három- vagy ötpercenként mérik és továbbítják a glükózértékeket az eszköz-specifikus vevőegységre.

A CGM-rendszerek megjelenítik az aktuális glükózértéket, és trendnyilas megjelenítést elemzést nyújtanak.

Kevés olyan vizsgálat van, amely a CGM hatékonyságát értékeli 2-es típusú cukorbetegekben (22–26). T2DM-ben szenvedőknél a CGM alkalmazása az SBGM-mel szemben szignifikáns A1C-csökkenést eredményezett (súlyozott átlagos különbség $-0,7\%$) (22). Súlyos és éjszakai hypoglykaemia mindkét csoportban ritkán fordult elő.

A napi többszöri ($n = 158$) vagy bazálisinzulinnal ($n = 175$) kezelt betegek későbbi vizsgálataiban a CGM az SBGM-mel összehasonlítva csökkentette a HbA_{1c} -t [korrigált átlagos különbség $-0,3\%$ (95% CI $-0,5-0,0\%$) 24 hét alatt, illetve $-0,4\%$ (95% CI $-0,8-0,0\%$) 8 hónap alatt] (18,

21). A CGM-csoport céltartományban töltött idejét nagyobb százalékban sikerült elérni [59% vs. 43%, átlagos különbség 15% (95% CI 8–23%)]. Nem volt különbség a napi összinzulindózisban vagy a gyógyszeres kezelés módosításában, ami arra utal, hogy a glykaemiás javulás a gyógyszeres, étrendi és/vagy testmozgási rend jobb betartásához kapcsolódott (26). Súlyos hypoglykaemia (százalékos idő $<3,0$ mmol/l) mindkét csoportban ritkán fordult elő (22, 26).

A későbbiekben ezen a területen bizonyára változások lesznek. Egyértelműnek tűnik, hogy a CGM klinikai előnyt jelent az intenzív kezelést alkalmazó betegek körében.

Nem inzulinnal kezelt T2DM-ben az SBGM kevésbé hatékony a glykaemia javításában (22). Hasznos lehet a biztonság szempontjából egyes betegeknek, akik olyan gyógyszereket szednek, amelyek hypoglykaemiát okozhatnak, illetve egy olyan betegoktatási stratégia részeként is, amely hangsúlyozza az étrend, a fizikai aktivitás és a cukorbetegség gyógyszereinek a vércukorszintre gyakorolt hatását.

Összefoglalás és ajánlások

Az 1-es típusú cukorbetegknél gyakori vércukor-ellenőrzés szükséges a glikált hemoglobinnal (HbA_{1c}) célértékek biztonságos eléréséhez, gyakori vagy súlyos hypoglykaemiák nélkül. A betegek ujjbegyes szűrővel végzett vércukorszint-monitorozást (SBGM) vagy folyamatos glükózszint-monitorozást (CGM) alkalmazhatnak.

A megbízhatósági problémák (különösen a hypoglykaemiás tartományokban), a bemelegedési idő és egyes CGM-készülékek kalibrálásának szükségessége miatt a CGM nem szünteti

meg a legalább napi 1–3 ujjbegyes mérés szükségességét.

A CGM nélküli SBGM-et használó 1-es típusú cukorbeteg esetében az otthoni mérést legalább naponta négyszer, lehetőség szerint hat-szor (étkezés előtt és lefekvéskor), alkalmanként postprandialis (90 perccel étkezés után), testmozgás előtt és a biztonság kedvéért alkalmanként hajnali 3-kor kell elvégezni. A vizsgálatok gyakorisága az egyéni igények alapján változik. Az ismétlődő külső segítséget igénylő hypoglykaemiás epizódokat átélő betegek gyakrabban ellenőrizték magukat, különösen járművezetés vagy bármilyen gép kezelése, kisgyermek felügyelete és egyéb olyan tevékenységek előtt, amelyekben veszélyes lehet a kognitív funkciók csökkenése.

A T1DM-ben szenvedő betegeknek mindenképpen indokolt első lépésben az RT-CGM rendszer felajánlása/bevezetése, lehetőség szerint közfinanszírozási támogatással. Itthon szerencsés helyzetben vagyunk, 2020. január 1-je után társadalombiztosítási támogatással elérhető egy RT-CGM rendszer.

Az SBGM hasznos a 2-es típusú cukorbetegknél, akik olyan gyógyszereket szednek, amelyek hypoglykaemiát okozhatnak és/vagy titrálásuk, dózisuk módosítandó a vércukoreredmények függvényében.

A CGM-et egyelőre ritkán alkalmazzák intenzív inzulinterápiával nem kezelt 2-es típusú cukorbetegknél. Az időszakos CGM-használat hasznos lehet a glykaemiás minták azonosításában és a betegoktatási program részeként.

Korrekt ajánlásnak tűnik (27), ha a CGM-felhasználás gyakoriságát a céltartományban eltöltött és/vagy a hypoglykaemiás tartományban töltött idő alapján határozzuk meg:

a. Olyan betegeknek, akik 90%-ban az egyéni szabott céltartományban tartják anyagcseréjüket, amellyel, hogy kevesebb, mint 1%-ban tartózkodnak a hypoglykaemiás tartományban, 6 havonkénti kétételes szenzorozás elegendő.

b. Olyan betegeknek, akik 70% körüli időt töltenek az egyéni céltartományban, de 4%-nál magasabb a hypoglykaemiás tartományban töltött idő, 3 havonkénti, azaz évi $4 \times$ kétételes szenzorozás indokolt.

c. Olyan betegek esetén, akik csak 50%-ban vagy kisebb mértékben érik el az egyéni céltartományt, illetve magasabb, mint 4% a hypoglykaemiás tartományban eltöltött idő, 2 havonta indokolt a kétételes CGM-használat.

Az Amerikai Diabetes Társaság (ADA) ajánlása szerint (Standards of Medical Care in Diabetes – 2022) az intenzív inzulinkezelést alkalmazó 2-es típusú diabeteses betegeknek a szintű

bizonyítékot képviselnek a valós idejű glükóz-monitorok a HbA_{1c} -szint javulásában és a hypoglykaemia megelőzésében, B szintű bizonyítékot szolgáltatnak a fenti terápiás célok elérésében az időszakosan pásztázandó isCGM-készülékek (más néven flash CGM-ek) (28, 29).

Hazánkban egyelőre kevés 2-es típusú diabeteses beteg alkalmazza ezeket a rendszereket, mert támogatott formában még nem érhetőek el, így elterjedésüket elsősorban a jelentős kezelési költség hátráltatja.

Bár világszerte jelentős a nyomás napjainkban a forgalmazói/gyártói oldalról az ellátó/finanszírozó

rendszerekre, hogy T2DM-ben a közfinanszírozás támogassa a szenzorozás, esetleg a pumpakezelés bevezetését, ezt igen körültekintően kell kezelni az elkövetkező években. Klinikailag megfontolandónak tűnik a 2–6/év „blinded” (retrospektív) vagy valós idejű szenzor használatának támogatása a kiterjesztett inzulinkezelést alkalmazó, kezelési célokat el nem érő betegek körében. Jelenleg nincs Magyarországon engedéllyel forgalmazott retrospektív eszköz. Valós idejű glükózmonitorozásra van lehetőség, így a beteg részéről vagy a klinikai oldalról felmerülő igény esetén feltétlenül indokolt a támogató magatartás.

Irodalom

- Christiansen MP, Klaff LJ, Bailey TS, et al. A prospective multicenter evaluation of the accuracy and safety of an implanted continuous glucose sensor: The PRECISION Study. *Diabetes Technol Ther* 2019;21:231. <https://doi.org/10.1089/dia.2019.0020>
- Satish K. Garg, et al. Evaluation of accuracy and safety of next-generation up to 180-day long-term implantable event-sense continuous glucose monitor system: The PRO-MISE Study. *Diabetes Technol Ther* 2022;24:84. <https://doi.org/10.1089/dia.2021.0182>
- Kudva YC, Ahmann AJ, Bergenstal RM, et al. Approach to Using trend arrows in the freestyle libre flash glucose monitoring systems in adults. *J Endocr Soc* 2018;2:1320. <https://doi.org/10.1210/js.2018-00294>
- Aleppo G, Laffel LM, Ahmann AJ, et al. A practical approach to using trend arrows on the dexcom g5 cgm system for the management of adults with diabetes. *J Endocr Soc* 2017;1:1445. <https://doi.org/10.1210/js.2017-00388>
- <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm431385.htm> (Accessed on January 29, 2015).
- <https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm602870.htm> (Accessed on April 02, 2018).
- Aleppo G, Ruedy KJ, Riddlesworth TD, et al. REPLACE-BG: A randomized trial comparing continuous glucose monitoring with and without routine blood glucose monitoring in adults with well-controlled type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2017;40:538. <https://doi.org/10.2337/dc16-2482>
- Bolinder J, Antuna R, Geelhoed-Duijvestijn P, et al. Novel glucose-sensing technology and hypoglycaemia in type 1 diabetes: a multicentre, non-masked, randomised controlled trial. *Lancet* 2016;388:2254. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31535-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31535-5)
- Heinemann L, Freckmann G. CGM Versus FGM; or, continuous glucose monitoring is not flash glucose monitoring. *J Diabetes Sci Technol* 2015;9:947. <https://doi.org/10.1177/1932296815603528>
- Bergenstal RM, Ahmann AJ, Bailey T, et al. Recommendations for standardizing glucose reporting and analysis to optimize clinical decision making in diabetes: the ambulatory glucose profile. *J Diabetes Sci Technol* 2013;7:562. <https://doi.org/10.1177/193229681300700234>
- Bergenstal RM, Beck RW, Close KL, et al. Glucose Management Indicator (GMI): A new term for estimating a1c from continuous glucose monitoring. *Diabetes Care* 2018;41:2275. <https://doi.org/10.2337/dc18-1581>
- Monson TP, Flanagan DE, Rife F, et al. Do sensor glucose levels accurately predict plasma glucose concentrations during hypoglycemia and hyperinsulinemia? *Diabetes Care* 2002;25:889. <https://doi.org/10.2337/diacare.25.5.889>
- Damiano ER, El-Khatib FH, Zheng H, et al. A comparative effectiveness analysis of three continuous glucose monitors. *Diabetes Care* 2013;36:251. <https://doi.org/10.2337/dc12-0070>
- Welsh JB, Gao P, Derdzinski M, et al. Accuracy, utilization, and effectiveness comparisons of different continuous glucose monitoring systems. *Diabetes Technol Ther* 2019;21:128. <https://doi.org/10.1089/dia.2018.0374>
- Maahs DM, DeSalvo D, Pyle L, et al. Effect of acetaminophen on CGM glucose in an outpatient setting. *Diabetes Care* 2015;38:e158. <https://doi.org/10.2337/dc15-1096>
- Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, et al. Clinical targets for continuous glucose monitoring data interpretation: recommendations from the International Consensus on Time in Range. *Diabetes Care* 2019;42:1593-603. <https://doi.org/10.2337/dci19-0028>
- Klonoff DC, Buckingham B, Christiansen JS, et al. Continuous glucose monitoring: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:2968. <https://doi.org/10.1210/jc.2010-2756>
- American Diabetes Association. 7. Diabetes technology: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care* 2020;43:S77. <https://doi.org/10.2337/dc20-S007>
- Heinemann L, Freckmann G, Ehrmann D, et al. Real-time continuous glucose monitoring in adults with type 1 diabetes and impaired hypoglycaemia awareness or severe hypoglycaemia treated with multiple daily insulin injections (HypoDE): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2018;391:1367. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30297-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30297-6)
- Benkhadra K, Alahdab F, Tamhane S, et al. Real-time continuous glucose monitoring in type 1 diabetes: a systematic review and individual patient data meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2017;86:354. <https://doi.org/10.1111/cen.13290>
- Beck RW, Riddlesworth T, Ruedy K, et al. Effect of continuous glucose monitoring on glycemic control in adults with type 1 diabetes using insulin injections: The DIAMOND randomized clinical trial. *JAMA* 2017;317:371. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.19975>
- Lind M, Polonsky W, Hirsch IB, et al. Continuous glucose monitoring vs conventional therapy for glycemic control in adults with type 1 diabetes treated with multiple daily insulin injections: The GOLD randomized clinical trial. *JAMA* 2017;317:379. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.19976>
- Beck RW, Riddlesworth TD, Ruedy K, et al. Continuous

- glucose monitoring versus usual care in patients with type 2 diabetes receiving multiple daily insulin injections: A randomized trial. *Ann Intern Med* 2017;167:365.
<https://doi.org/10.7326/M16-2855>
24. Yaron M, Roitman E, Aharon-Hananel G, et al. Effect of flash glucose monitoring technology on glycemic control and treatment satisfaction in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2019;42:1178.
<https://doi.org/10.2337/dc18-0166>
25. Cox DJ, Taylor AG, Moncrief M, et al. Continuous glucose monitoring in the self-management of type 2 diabetes: a paradigm shift. *Diabetes Care* 2016;39:e71.
<https://doi.org/10.2337/dc15-2836>
26. Martens T, Beck RW, Bailey R, et al. Effect of continuous glucose monitoring on glycemic control in patients with type 2 diabetes treated with basal insulin: A randomized clinical trial. *JAMA* 2021;325:2262.
<https://doi.org/10.1001/jama.2021.7444>
27. Gandhi GY, Kovalaske M, Kudva Y, et al. Efficacy of continuous glucose monitoring in improving glycemic control and reducing hypoglycemia: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *J Diabetes Sci Technol* 2011;5:952.
<https://doi.org/10.1177/193229681100500419>
28. Jothydev K, Anoop M, Banshi S, et al. Time-in-range and frequency of continuous glucose monitoring: Recommendations for South Asia, diabetes & metabolic syndrome: *Clinical Research & Reviews* 2022;16:345.
<https://doi.org/10.1016/j.dsx.2021.102345>
29. *Standards of Medical Care in Diabetes-2022 Diabetes Care* 2022;45(Supplement_1): S83-S9.6
<https://doi.org/10.2337/dc22-S006>

A műtét utáni fájdalomcsillapítás minőségének felmérési lehetőségei: többdimenziós eszközök

LOVASI ORSOLYA, GAÁL PÉTER, LÉBER ANDREA, LÁM JUDIT

OPTIONS FOR ASSESSING THE QUALITY OF POSTOPERATIVE PAIN RELIEF: MULTIDIMENSIONAL MEASUREMENT TOOLS

A nem megfelelően kezelt műtét utáni fájdalom számos káros következménnyel járhat. Eredményes és hatékony csillapításhoz elengedhetetlen a megbízható mérőeszközökkel végzett rendszeres fájdalomfelmérés. A folyóirat ez év februári számában megjelent közleményünkben az egydimenziós fájdalomfelmérő skálák főbb tulajdonságait mutattuk be. Megállapítottuk ezek legnagyobb hátrányát, ugyanis csak a fájdalom intenzitását mérik, ami nem feltétlenül ad elegendő és megbízható támpontot a terápiás döntésekhez. Jelen tanulmány fő célja a műtét utáni fájdalom felmérésére alkalmas többdimenziós mérőeszközök, illetve azok főbb összetevőinek, alkalmazási körének bemutatása a releváns szakirodalmi közlemények áttekintése alapján.

A PICO (*population, intervention, control, and outcomes*) technika segítségével végzett szisztematikus irodalomkutatás során 396 elérhető és értékelhető cikket találtunk. Ezek közül a legfontosabb 41 angol és 4 magyar nyelvű írás eredményeit összegezzük. A többdimenziós fájdalomfelmérő eszközök közül részletesen tárgyaljuk az Amerikai Fájdalomtársaság betegkimeneti kérdőívének (APS-POQ-R), a svéd Stratégiai és Klinikai Minőségi Indikátorok a Posztoperatív Fájdalom Menedzsmentben (SCQIPP) kérdőívének és a német Posztoperatív Fájdalommenedzsment Fejlesztési Projekt (QUIPS) betegkimeneti kérdőívének jellemzőit. Az egydimenziós skálákkal szemben a többdimenziós mérőeszközök a fájdalom intenzitása mellett értékeli annak egyéb, pszichoszociális aspektusait is. Így lényege-

Inadequate treatment of postoperative pain may have several adverse consequences. Its effective and efficient management requires regular pain assessments with valid and reliable pain assessment tools. The main features of unidimensional pain assessment scales were discussed in our previous paper. Their most important disadvantage is that they measure only the pain intensity, which did not necessarily provide sufficient and reliable basis for clinical decision making. The main goal of this paper is to review multidimensional measurement tools for assessment of postoperative pain, their main components, and applications based on summary of the relevant literature.

While using the PICO (population, intervention, control, and outcomes) technique of systematic literature research, we identified 396 accessible and evaluable articles in total, from which we summarize the results of the most important 41 English and 4 Hungarian publications. Among the multidimensional pain assessment tools we discussed thoroughly the American Pain Society Patient Outcome Questionnaire (APS-POQ-R), the Swedish Strategic and Clinical Quality Indicators in Postoperative Pain Management (SCQIPP) questionnaire, and the characteristics of the patient outcome questionnaire of the German Quality Improvement in Postoperative Pain Management Project (QUIPS). Contrasted to unidimensional scales, multidimensional measurement tools do not evaluate only the intensity of pain, but its other dimensions, and psychosocial aspects. Thus they give a more

LOVASI Orsolya (levelező szerző/correspondent): Semmelweis Egyetem, Dr. Rácz Károly Doktori Iskola/
University of Semmelweis, Dr. Károly Rácz School of PhD. Studies;
H-1125 Budapest, Kútvölgyi út 2. E-mail: lovasi.orsolya@gmail.com
dr. LÁM Judit, dr. GAÁL Péter: Semmelweis Egyetem, Egészségügyi Menedzserképző Központ/
University of Semmelweis Health Services Management Training Centre, Budapest
LÉBER Andrea: Dombóvári Szent Lukács Kórház/St. Luke's Hospital in Dombóvár, Dombóvár

Érkezett: 2020. november 21. Elfogadva: 2021. július 15.

<https://doi.org/10.33616/lam.32.017>

sen pontosabb képet adnak a fájdalom természetéről, ugyanakkor alkalmazásuk több időt és körütekintést igényel, és nem minden betegcsoport esetében használhatók. Ennek megfelelően az egydimenziós skálák inkább a klinikai gyakorlat támogatására alkalmasak olyan esetekben, amelyekben a többdimenziós eszközök használata nem lehetséges. Minőségfejlesztési és kutatási célra elsősorban a többdimenziós mérőeszközök alkalmazhatók.

**posztoperatív fájdalomfelmérés,
többdimenziós fájdalomfelmérő skálák,
POQ, SCQIPP, QUIPS**

accurate picture of its nature, however, their application of specific scales requires more time and diligence, and the scope of patients is more restricted. Consequently, unidimensional scales are more suitable for supporting the clinical practice, in cases where the multidimensional questionnaires cannot be used. In contrast, whenever the circumstances permit, multidimensional scales should be used, especially for quality improvement and research purposes.

**postoperative pain measurement,
multidimensional pain assessment scales,
POQ, SCQIPP, QUIPS**

A betegségeket és az egészségügyi beavatkozásokat is gyakran kíséri fájdalom, esetenként súlyos negatív következményekkel. A fizikai és pszichés károsodások rontják a kezelés eredményét és a betegek életminőségét (1). A világon évente több mint százmillió ember esik át műtéten, ami ugyan önmagában is kezelési módszer a fájdalom megszüntetésére, de egyben a kialakuló fájdalom egyik fontos tényezőjének is tekinthető (2).

Meissner és munkatársai a posztoperatív tevékenység minőségértékelését alapvetően a *Donabedian* nevéhez fűződő struktúrafolyamat-eredmény keretrendszerbe helyezték (3). Az egyes meghatározott dimenziókat a rendszer sajátosságai (például hozzáférhetőség), valamint a beteg sajátosságai (például demográfiai jellemzők) kötik össze (4). A folyamatdimenzió az egészségügyi szolgáltató és a beteg közötti kölcsönhatásra (például az alkalmazott gyakorlatra), míg a struktúra az ellátás adottságaira, jellemzőire, így az ellátásban érintett kórházi környezetre utal (beleértve a személyzet készségeit, a betegek és személyzet arányát, a szabályzatok és „pain team”-ek jelenlétét). A harmadik dimenzió az ellátással kapcsolatos eredményeket öleli fel, amelynek monitorozása ajánlott. Az ellátás ered-

ményének jellemzése érdekében értékelhető az ellátás hatása a beteg jólléte, a fájdalomcsillapítás időszerűsége és eredményessége, a nem várt események kialakulása, a beteg mobilizálhatósága, funkcionális státusza, a fájdalomcsillapítás mellékhatásai és az elégedettség. A műtét utáni fájdalomcsillapítás különböző ellátási dimenziókhoz kapcsolódó tényezőit az 1. ábrán ismertetjük (3, 5).

Gordon és munkatársai szerint a kiváló minőségű fájdalomcsillapításnak több jellemzője van. Ezek között szerepel egyebek mellett a megfelelő, folyamatos fájdalomfelmérés, a fájdalom jelenlétének felismerése, a betegek kezelésre adott reakcióinak gyakori újraértékelése és az interdiszciplináris ápolási ellátás tervezése (5).

Más szerzők a fájdalomkezelés eredményének meghatározó elemei közé sorolják a fájdalom erősségének rendszeres mérését, a beteg fájdalomkezeléssel való elégedettségét, műtét előtti és utáni megfelelő tájékoztatását a fájdalom kezelésének lehetőségeiről, a személyzet megfelelő kommunikációját a fájdalomcsillapítással kapcsolatban, az orvosok és ápolók megfelelő együttműködését és a megfelelő tárgyi körülmények (például kényelmes, nyugodt elhelyezés) biztosítását (6).

Struktúra	Folyamat	Eredmény
- Kijelölt Pain nurse 24/7 APS kialakítása - A protokollok rendszeres felülvizsgálata - Rendszeres oktatás - PCA eszközökhöz való hozzáférés	- Azon betegek aránya, akiknél fájdalomfelmérés történt - A fájdalomcsillapítás időszerűsége - Protokollhűség - A preoperatív tájékoztatást kapó betegek aránya	- Fájdalomintenzitás - Fájdalomcsillapítás időszerűsége - Morbiditás / Nemkívánatos események - Funkcionális státusz / mobilizálhatóság - Életminőség, betegelégedettség

1. ábra. A műtét utáni fájdalomcsillapítás minőségét jellemző tényezők felosztása Donabedian alapján (3)

Ahhoz tehát, hogy a fájdalmat eredményesen és hatékonyan kezeljük, elengedhetetlen annak mérése. Mivel a fájdalom olyan szubjektív tapasztalat, amely több dimenziót ölel fel, a megfelelő értékelés nemcsak a fájdalom intenzitására kell, hogy kiterjedjen, hanem a fájdalom által érintett vagy a fájdalmat befolyásoló tényezőkre is (1). Az Amerikai Fájdalomtársaság (American Pain Society, APS) a fájdalom értékelését olyan meghatározó lépésnek tekinti a fájdalom csökkentésében és a betegek szenvedésének enyhítésében, amely növeli a betegelégedettséget (7). A fájdalom felmérésére, a fájdalom időpontjában történő közvetlen értékelésre számos eszközt fejlesztettek ki (8). Áttekintésük, illetve összehasonlításuk nagy segítséget jelenthet az adott helyzethez legmegfelelőbb fájdalomfelmérő eszköz kiválasztásában, de az elérhető magyar nyelvű publikációk között nem találtunk olyat, amely a posztoperatív fázisban alkalmazható fájdalomfelmérő eszközökről átfogó elemzést adott volna.

Ezért kutatásunkban célul tűztük ki a műtét utáni fájdalom mérésére alkalmas eszközökről szóló angol nyelvű publikációk összefoglalását, a mérőeszközök azonosítását és összehasonlító értékelését. Előző közleményünkben azokat az egydimenziós fájdalomértékelési eszközöket tekintettük át, amelyek a fájdalom intenzitását mérik numerikus vagy verbális skálák segítségével (9). Ezek jól használhatók a klinikai gyakorlatban, gyorsak, egyszerű az alkalmazásuk és könnyen érthetők a betegek számára. Ugyanakkor jellemzőjük, hogy csak a fájdalom intenzitásának mérésére koncentrálnak, ami nem mindig elegendő feltétel a megalapozott klinikai döntésekhez. A multidimenzionális fájdalomfelmérő eszközök az intenzitás mérésén túl a fájdalom különböző funkciókra, a mindennapi tevékenységek elvégzésére gyakorolt hatásait éppúgy értékelik, mint a beteg kezeléssel való elégedettségét vagy a fájdalomcsillapító terápia mellékhatásait.

Közleményünkben bemutatjuk a szakirodalom multidimenzionális mérőeszközökre vonatkozó részét, kiterjesztve az elérhető eszközök azonosítására, összetételére, valamint felhasználási körére. Továbbá röviden kitérünk a speciális szükségletekkel rendelkező betegek körében végzett fájdalomfelmérés lehetőségeire is.

Módszer

A releváns publikációkat a PICO (*population/patient/problem, intervention, comparison/control, and outcomes* – populáció/beteg/probléma,

beavatkozás, összehasonlítás/kontroll, eredmény) technika segítségével meghatározott kulcsszavak alapján, szisztematikus irodalomkutatás segítségével azonosítottuk. A részleteket az unidimenzionális fájdalomfelmérő skálákról szóló publikációban mutattuk be (9). A PubMed, Google Scholar, CINAHL, Ovid és Scopus adatbázisokra kiterjedő keresést a 2010 és 2020 között megjelent angol nyelvű publikációk között végeztük, de kézi kereséssel is kiegészítettük.

A látómezőnkbe került 396 cikk közül a duplikátumok kiszűrése és az absztraktok előre meghatározott szempontok szerint történt áttekintése után 66 értékelhető tanulmány maradt (PubMed: 16, G. Scholar: 10, Scopus: 7, OVID:15, CINAHL:5, egyéb szakirodalmi keresés: 9, magyar nyelvű szakirodalom: 4). Jelen munkánkban a multidimenziós mérőeszközök szempontjából legrelevánsabbnak ítélt 41 angol és 4 magyar nyelvű közleményt dolgoztuk fel.

Eredmények

Több szervezet javasolta, hogy a fájdalomértékelés ne csak az intenzitást vegye figyelembe, hanem annak hatását is a fizikai funkciókra, érzelmekre vagy az alváásra (10). Az egyszerű egydimenziós tesztek csak a fájdalom szenzoros összetevőjét értékelik, de a fájdalom érzelmi és pszichoszociális aspektusait nem tartalmazzák (11). Az egydimenziós skálák előnyei ellenére a betegek arról számoltak be, hogy nehezen tudják egy számmal vagy melléknévvel jellemezni a fájdalmukat (1, 3, 10, 12).

A többdimenziós eszközök ezzel szemben felmérik a fájdalom alapvető szükségletek kielégítésére gyakorolt hatását is, így segítségükkel egyéni igényekre szabott fájdalomcsillapítási terv készíthető, illetve segíthetnek *meghatározni a fájdalomcsillapítás típusát és a fájdalomcsillapító mennyiségét is* (10).

A legmegfelelőbb multidimenzionális eszköz kiválasztásakor a klinikusnak meg kell fontolnia, hogy milyen információkat akar megszerezni, ennek milyen költsége van, illetve mennyi időbe telik elvégezni a felmérést. Vannak rövid és hosszabb idő alatt kitölthető skálák is (13).

A leggyakrabban használt többdimenziós skálák

A szakirodalom számos többdimenziós fájdalomfelmérő eszközt ismer, amelyeket a továbbiakban nevük magyar tükörfordításával és a szakirodalomban használt elnevezéssel együtt

1. táblázat. A többdimenziós fájdalmat felmérő eszközök (Radnovich alapján átdolgozva) (5, 6, 13–15)

Fájdalomfelmérő eszköz	Célterületek	Költség	Validált betegcsoportok	Kivitelezési idő
McGill Pain Q. / Short-form McGill Pain Q.	Fájdalom helye, tulajdonságai, időbeli mintázata, intenzitás/fájdalomminőség	Ingyenes klinikai felhasználásra	Krónikus (derék, hát) fájdalommal élő betegek, fogászati sebészeti beavatkozáson átesett betegek, reumás fájdalom	5-30 perc / 2-5 perc
Brief Pain Inventory/ Short-form Brief Pain Inventory	A fájdalom helye, intenzitása, minősége, ami rontja vagy javítja a fájdalmat, jelenlegi terápiák hatása, a fájdalom befolyása a funkciókra, hangulatra, alvásra	Ingyenes klinikai felhasználásra	HIV/AIDS-es betegek, daganatos betegek, szívsebészeti beavatkozáson átesett betegek / Krónikus arthritisen, derékfájásban és posztoperatív fájdalomban szenvedő betegek	10 perc / 5 perc
International Pain Outcomes Questionnaire	A fájdalom intenzitása, a fájdalom hatása a funkciókra, érzelmekre, mellékhatások jelenléte, az ellátás észlelése, nem gyógyszeres fájdalomcsillapítási stratégiák használata, állandó fájdalom jelenléte	Nincs információ	Posztoperatív fájdalomban szenvedő betegek	Nincs információ
American Pain Society Patient Outcome Questionnaire-Revised	A fájdalom súlyossága és csillapítása, fájdalom hatása az alvásra, aktivitásra és a negatív érzelmekre, kezelés mellékhatásai, fájdalomkezelésre vonatkozó információk hasznossága, fájdalomkezelésben való részvétel, nem gyógyszeres kezelési lehetőségek használata	Szabadon felhasználható	Posztoperatív fájdalomban szenvedő betegek (urológiai, traumatológiai, ortopédiai, általános sebészeti beavatkozás után)	10-15 perc
Strategic and Clinical Quality Indicators in Postoperative Pain Management Questionnaire	Kommunikáció, cselekvés, bizalom, környezet	Engedéllyel szabadon felhasználható	Posztoperatív fájdalomban szenvedő betegek (ortopédiai, tüdő, ér-és általános sebészeti beavatkozás után)	15-20 perc
Quality Improvement in Postoperative Pain Management Project Questionnaire	A fájdalom intenzitása, a fájdalom hatása a funkciókra, mellékhatások előfordulása, betegtájékoztató, elégedettség a fájdalomcsillapítással, nem gyógyszeres fájdalomcsillapítás, műtét előtt fennálló krónikus fájdalom	Engedéllyel szabadon felhasználható	Posztoperatív fájdalomban szenvedő betegek (urológiai, nőgyógyászati, traumatológiai, ortopédiai, általános sebészeti és fül-orr-gégészeti műtét után)	Nincs információ

rendszerünk. Ebbe a csoportba tartozik például az Amerikai Fájdalom Társaság betegkimenet kérdőíve (*American Pain Society Patient Outcome Questionnaire-Revised*, APS-POQ-R), az ebből fejlesztett Nemzetközi Fájdalom Kimenet Kérdőív (*International Pain Outcome Questionnaire*, IPOQ), a svéd fejlesztésű Stratégiai és Klinikai Minőség Indikátorok a Posztoperatív Fájdalommenedzsmentben kérdőív (*Strategic and Clinical Quality Indicators in Postoperative Pain Management Questionnaire*, SCQIPP), a Német Posztoperatív Fájdalom Menedzsment Minőségfejlesztési Projekt kérdőíve (*Quality Improvement in Postoperative Pain Management-QUIPS Project Questionnaire*), a McGill-féle fájdalomkérdőív (*McGill Pain Questionnaire*, MPQ), illetve ennek rövidített formája, amelyet a kanadai *Melzack* fejlesztett és fordított le több nyelvre, valamint a Rövid Fájdalomleltár (*Brief Pain Inventory*, BPI) és annak rövidített formája (5, 6, 13–15). A kérdőívek legfontosabb jellemzőinek összevetését az 1. táblázatban mutatjuk be.

Az Amerikai Fájdalom Társaság betegkimeneti kérdőíve (APS-POQ)

Az APS-POQ egy nemzetközileg széles körben, sebészeti és nem sebészeti kezelések kapcsán egyaránt használt minőségfejlesztési eszköz, amelyet az USA-ban Gordon és munkatársai fejlesztettek ki (5). Az Amerikai Fájdalom Társaság 1991-ben tette közzé az első, a BPI-ből átvett elemeket is tartalmazó, fájdalomfelmérésre alkalmazható kérdőívet (POQ). 2010-ben kiadtak egy többszörösen módosított változatot APS-POQ-R (*American Pain Society-Patient Outcome Questionnaire-Revised*) néven. A bizonyítékokon alapuló gyakorlati iránymutatások az APS-POQ-R használatát ajánlják a fájdalom felmérésére műtéttel összefüggő akut fájdalmak esetén. Alkalmazták már általános sebészeti műtéten átesett betegeken (1, 11, 16–20) urológiai (11), ortopédiai (11, 21, 22), nőgyógyászati (22) és traumatológiai műtét után (11), valamint akut hasi fájdalom esetén is (23). Számos nyelvre lefordították, ami megkönnyíti a fájdalomkeze-

lés minőségének intézmények és országok közötti összehasonlítását és segíti a fájdalomkezelés fejlesztését is (11, 16). Az APS-POQ-R-t használták már többek között az USA-ban, Dániában, Ausztráliában, Kínában, Törökországban, Norvégiában és Malajziában (11, 16, 20, 21, 24) és az Európai Bizottság által finanszírozott PAIN OUT projekt keretében, amelynek célja a posztoperatív fájdalommenedzsment javítása. Rothaug és munkatársai 11 klinikai helyszínen 9 országban (Franciaország, Németország, Olaszország, Izrael, Románia, Spanyolország, Svédország, Svájc, Egyesült Királyság) végeztek felmérést a Nemzetközi Fájdalom Kimenet Kérdőívvel (International Pain Outcomes Questionnaire, IPO), amely megegyezik az APS-POQ-val néhány kisebb, a kérdések megfogalmazását érintő különbséggel, és azzal, hogy méri a műtét előtt fennálló krónikus fájdalmat is (14, 25).

A korábban ismertetett, a fájdalommenedzsment értékelését szolgáló modellben elhelyezve a kérdőív a fájdalomkezelés eredménydimenziójának minőségét értékeli 6 szempont alapján: 1. a fájdalom súlyossága és csillapítása, 2. a fájdalom hatása az alvásra, aktivitásra és a negatív érzelmekre, 3. a kezelés mellékhatásai, 4. a fájdalomkezelésre vonatkozó információk hasznossága, 5. a fájdalomkezelési döntésekben való részvétel képessége, 6. nem gyógyszeres kezelési lehetőségek használata (13). A kérdőív kitöltése 10-15 percet vesz igénybe (1, 18, 21).

Tapasztalatok szerint az APS-POQ-R a gyakorlatban jól alkalmazható eszköz, a klinikumban is használható, megfelelő pszichometriai tulajdonságokkal rendelkezik, megbízható és érvényes, valamint segíti a klinikusokat a fájdalomkezelés minőségindikátorainak fejlesztésében és pontosításában (5, 11). A kérdőív limitációja azonban, hogy zavart, kommunikációra képtelen betegek, gyermekek, és különböző etnikai csoportok körében nem vizsgálták az alkalmazhatóságát (5).

Stratégiai és Klinikai Minőségi Indikátorok a Posztoperatív Fájdalommenedzsmentben (SCQIPP) kérdőív

A kérdőívet Svédországban dolgozták ki és 2001-ben validálták mellkasi, ortopédiai, tüdő-, transzplantációs, ér- és hasi sebészeti műtéten átesett betegeken. Kifejezetten a műtét utáni fájdalomcsillapítás minőségének mérésére alkalmas. Alapvetően az eredményességet mérő négy tényező jelenik meg a kérdőívben: 1. kommunikáció (preoperatív betegoktatás, a beteg részvétele a fájdalomkezelésben), 2. cselekvés (a fájdalom

felismerése, kezelése), 3. bizalom (a személyzet megbízik a beteg fájdalomértékelésében) és 4. környezet (nyugodt és csendes környezet biztosítása a betegnek a pihenéshez) (6, 8, 26, 27). A kérdőívet török betegeken is validálták és megbízhatónak találták (28), valamint szerb és lengyel nyelvre is lefordították, és segítségével mérték a műtét utáni fájdalomcsillapítás minőségét (29, 30). A kérdőív kitöltése a betegek részéről 15-20 percet vett igénybe (28).

Quality Improvement in Postoperative Pain Management (QUIPS) project Questionnaire, Betegkimeneti kérdőív

Németországban több szakértői csoport foglalkozik a posztoperatív fájdalomcsillapítás minőségének javításával (3). A 2005-ben kezdődött „A minőségjavítás a műtét utáni fájdalomkezelésben” (QUIPS) projekt keretében kifejlesztett módszertan Németországban és nemzetközi szinten is elterjedt (15, 31). A projekt keretében a műtét utáni fájdalomkezeléssel kapcsolatos szabványosított adatgyűjtéssel foglalkoztak, valamint a fájdalommenedzsment minőségének jellemzésére alkalmas strukturális, folyamat- és eredményindikátorok elemzését is elvégezték (32). Különlegessége, hogy az adatok forrását az orvosi dokumentáció mellett a betegek megkérdezésére is kiterjesztették. Gyűjtenek adatot a szervezeti felépítésről (Acute Pain Service-ek, pain nurse-k, protokollok alkalmazása), a folyamatokról (dokumentált fájdalomértékelés, hozzáférés a fájdalomcsillapítóhoz, a megfelelő módon és adagban történő fájdalomcsillapítás) és egy szabványosított betegkérdőív segítségével az eredményekről is. A 20 nyelvre lefordított kérdőív 16 kérdésből áll. A kérdések egy része a fájdalomintenzitásra (11 pontos numerikus osztályozási skála a beteg fájdalmának becslésére a tevékenységek során és nyugalomban) vonatkozik. Ezenkívül dichotomizált (igen/nem) kérdéseket tesznek fel a betegnek a fájdalommal összefüggő károsodásokról (mozgás, légzés, alvás, hangulat), a fájdalomkezelés mellékhatásairól (álmosság, hányinger, hányás) és a fájdalomkezeléssel kapcsolatos elégedettségéről, a betegtájékoztatásról, a nem gyógyszeres fájdalomcsillapításról és a műtét előtt fennálló krónikus fájdalomról. A kérdőívet általában doktorandusz vagy speciálisan képzett nővér tölti ki. Alkalmazták már urológiai, nőgyógyászati, trau-

A többdimenziós skálák a fájdalom mindennapi funkciókra gyakorolt hatását is értékelik.

A fájdalom szubjektív tapasztalat, amely több dimenziót ölel fel.

matológiai, ortopédiai, általános sebészeti és fül-orr-gégészeti műtéten átesett betegeknek (15, 32, 33). A QUIPS projekt adatokat gyűjt a fájdalommenedzsment napi gyakorlatáról és nyomon követi az eredményeket (34). A projekt a német aneszteziológiai és sebészeti társaságok szakmai szervezetei és az Osztrák Aneszteziológiai Társaság égisze alatt működik. Több mint 180 kórházban a minőségirányítás rutineszközzé vált.

A QUIPS és a PAIN OUT az első olyan projektek, amelyek nagy mintákon teszik lehetővé a műtétek közötti összehasonlítást a fájdalom vonatkozásában a betegek által jelentett eredmények alapján, határokon átnyúlóan és határon belül is (3, 15, 35, 36).

A QUIPS egyértelműen megmutatta, hogy a posztoperatív fájdalom menedzsmenteredményei mérhetők, és összehasonlíthatók a klinikai gyakorlatban, így az ellátás fejlesztéséhez és javulásához vezethetnek (31, 33, 35, 36). Ezeket túl nemzetközi szintű adatbázis létrejöttével segítik a kutatómunkát és az irányelvek készítését (34).

Speciális szükségletekkel rendelkezők fájdalmának felmérési lehetőségei

Szerkesztettek fájdalomfelmérő skálákat a speciális szükségletekkel rendelkező betegek részére is. Terjedelmi korlátok miatt azonban csak két, a téma szempontjából jelentős betegcsoport, a demens és a kritikus állapotú betegek fájdalomfelmérési lehetőségeire térünk ki.

A dementia jelentős népegészségügyi probléma, mivel a világon csaknem 40 millióan érintettek, és Boros becslése szerint Magyarországon is legalább 200 ezren szenvednek ebben a betegségben (37). Korai stádiumában levő demens betegeknek a fájdalomfelmérésre használható a VAS (Visual Analogue Scale), vagy a VDS (Verbal Descriptor Scale). Előrehaladottabb stádiumban, amikor a beteg már nem tudja magát szóban kifejezni, az ápolói megfigyeléseken alapuló skálákat kell előtérbe helyezni (37). Ilyenkor már a fájdalom atípusos tüneteit is tapasztalhatjuk a betegen, mint a napi rutin megváltozása, zavarodottság vagy a fájdalmas terület nyomkodása, sírás, nyöszörgés, grimaszolás (38).

A dementiaiban szenvedő betegek fájdalmának felmérésére Warden és munkatársai fejlesztették ki a PAINAD (*Pain Assessment in Advanced Dementia*) skálát, amely nagyon jól használható

a nem kooperáló betegek fájdalmának megítélésére. Figyelik a hangadást, testtartást, arc kifejezést, légzést, és a vigasztalhatóság mértékét, és 0–10 pont között értékelik. A 0 esetben nincs fájdalom, a 10 pedig súlyos fájdalmat jelez. A felmérést nemcsak nyugalomban kell elvégezni, hanem ápolási vagy egyéb beavatkozások előtt és után, 5 percig figyelve a beteget (39). Alkalmasság lehet még a dementiaival élők fájdalmának felmérésére több más nemzetközi skála is, úgymint a *Doloplus 2*, *Behavioural Pain Assessment in the Elderly*, és a *Pain Assessment for Dementing Elderly* (PADE) skála (38–40).

Dementia mellett a kritikus állapotú betegek kiemelése azért indokolt, mert nem képesek kommunikálni a megváltozott mentális állapot, gépi lélegeztetés vagy szedáció miatt, így nagyobb a kockázata annak, hogy a fájdalomukat alulkezelik. Az Amerikai Fájdalomkezelő Ápolási Társaság (American Society for Pain Management Nursing) 2006-ban adott ki egy állásfoglalást a nem kommunikáló betegek fájdalomfelméréséről. Ez a „kritikus állapotú betegek fájdalommegfigyelő eszköze” (*Critical-Care Pain Observation Tool*, CPOT), a „felöltött nem verbális fájdalom” (*Adult Nonverbal Pain Scale*, NVPS) és az „arc kifejezés, lábak helyzete, testhelyzet, sírás, vigasztalhatóság” (*Faces, Legs, Activity, Cry, and Consolability Scale*, FLACC) elnevezésű skálák használatát ajánlja (41).

Megbeszélés

A posztoperatív fájdalomkezelés célja a fájdalom miatt kialakuló kellemetlenségek minimalizálása vagy megszüntetése, a felépülés elősegítése, a funkciók visszaállítása, csökkentve a kórházi tartózkodás hosszát, megelőzve a fájdalom miatt kialakuló problémákat, betegségeket. A fájdalomértékelés célja a fájdalom súlyosságának és a megfelelő fájdalomcsillapító gyógyszer mennyiségének meghatározása, valamint a fájdalomkezelés eredményességének dokumentálása. Ideális esetben a beteget arra ösztönzik, hogy aktívan vegyen részt a fájdalom értékelésében (42), közvetlenül a műtét után, az ápolók bevonásával. Segítségükkel történik a betegoktatás, ők végzik a posztoperatív ápolást, a perioperatív szakápoló felelős a műtét utáni fájdalomkezelésért és a fájdalomértékelések elvégzéséért. Ezek a betegellátási folyamatok befolyásolják a betegek elégedettségét, amely fontos mutatója a teljesítménynek (43).

A szakirodalmi adatok azt mutatják, hogy a fájdalmat sokszor alulkezelik a tudáshiány, a nem megfelelő fájdalombecslés, az elégtelen kommu-

nikáció, a szükséges adatok és a dokumentáció hiánya miatt (15, 27).

A fájdalom mérésének szempontjából alapvetően fontos annak felismerése, hogy a fájdalmat a betegek több dimenzióban tapasztalják, érzékszervi, érzelmi, kognitív és funkcionális komponensekkel. A fájdalomélmény kizárólag csak egy elemének (azaz a súlyossági szintnek) megragadása nem elegendő a fájdalom kezelésének szempontjából, bár biztonságérzetet ad a betegnek. A többdimenziós eszközök segítenek felmérni a fájdalom alapvető szükségletekre gyakorolt hatását, ami segítheti az egyéni igényekre szabott fájdalomcsillapítási tervek kialakítását, valamint a fájdalomcsillapítás minőségének javítását (12).

Az egészségügyi ellátás minőségértékelésének Donabedian szerinti dimenzióit alapul véve az eredmények, így a betegek által jelentett kimenetek mérésére leginkább a multidimenzionális fájdalomértékelő eszközök alkalmasak, amelyek a korábban leírt szempontok szerint mérik a fájdalomcsillapítás jellemzőit. Célunk volt a multidimenzionális fájdalomfelmérő eszközök megismerése a szakirodalmi közlemények alapján, azok főbb összetevőinek, felhasználási körének bemutatása. Ha egy szolgáltató nem kíván csatlakozni nemzetközi fájdalomfelméréssel foglalkozó projektekhez (például a QUIPS-hez) (34), de érdeklik a posztoperatív fájdalommenedzsment helyzete iránt a betegek által jelentett eredmények alapján, akkor jó választás lehet az Amerikai Fájdalomtársaság által kifejlesztett kérdőív (POQ-R). A nemzetközi szakirodalom szerint ez a leggyakrabban alkalmazott eszköz, amely a kapott eredmények legszélesebb körű összehasonlíthatóságát teszi lehetővé. Kifejezetten alkalmas a betegek műtét utáni elégedettségének mérésére és szabadon elérhető. Ettől minimálisan tér el a QUIPS projekt kérdőíve, amelyben a műtét előtt fennálló krónikus fájdalom fennállására, illetve annak intenzitására is rákérdeznek. A svéd fejlesztésű SCQIPP kérdőív egyedülálló

módon tartalmaz kérdéseket a strukturális tényezőkre, illetve az orvosok és ápolók együttműködésére, de hiányzik belőle a nem gyógyszeres fájdalomcsillapítási stratégiák használatára és a kialakult esetleges mellékhatásokra vonatkozó kérdés-sor. Fontos szempont továbbá a kitöltési idő, ami befolyásolhatja a kérdőív alkalmazhatóságát, és a betegek hajlandóságát az adatok közlésére. A bemutatott kérdőívek esetén ez 5–30 perc között változik a szakirodalom szerint, több kérdőív esetén azonban jellemzően 10–20 perc (1. táblázat).

Összességében elmondható, hogy a mindennapi betegellátás körülményeihez jobban illeszkedik az egydimenziós mérőeszközök alkalmazása, de ezek eredményeit mindenképpen célszerű kiegészíteni a klinikai tapasztalatokkal. Amikor a feltételek adottak a betegellátásban, ajánlott a multidimenzionális eszközök használata, mint ahogyan ezt egyes fájdalomambulanciák keretén belül is alkalmazzák (44). Minőségfejlesztési és kutatási célokra mindenképpen ezek felelnek meg jobban, mivel sokkal részletesebb és pontosabb információval szolgálnak a fájdalomról, illetve a különböző időpontokban elvégzett mérések a fájdalom kezelésének eredményességéről. Bizonyos, hogy „a fájdalom nem (vagy legalábbis sokkal kevésbé jól) kezelhető, ha nem mérik”, tehát a fájdalom mérésének kiemelt jelentősége van a klinikai gyakorlatban, függetlenül attól, hogy melyik módszert vagy skálát használjuk a feladat elvégzéséhez (45).

A hazai műtét utáni fájdalomcsillapítási gyakorlatról, a különböző fájdalomfelmérő skálák használatáról nem találtunk adatot. Ezért fontos lenne a fájdalommal foglalkozó nemzetközi szervezetek és társaságok által is elfogadott eszközök használhatóságának felmérése, valamint széles körű alkalmazása. Ennek eredményeként nemzetközi szinten is összehasonlítható módon kaphatnánk képet a műtét utáni fájdalommenedzsment hazai erősségeiről és fejlesztendő területeiről.

Irodalom

1. Huan F, Jingjuan L, Zhen H, Kenji S, Takao N, Susumu K, et al. Psychometric evaluation of the Chinese version of the revised American Pain Society Patient Outcome Questionnaire concerning pain management in Chinese orthopedic patients. *PLOS ONE* 2017;12(5):e0178268. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0178268>
2. Tahereh KR, Shirin S, Maryam B, Shahla MH, Asieh S. A study of patients and nurses' perception of the quality of pain management in the patients undergoing surgery in the departments of surgery of rasht hospitals in 2013. *Global Journal of Health Science* 2015;7:7. <https://doi.org/10.5539/gjhs.v7n7p55>
3. Meissner W, Huygen F, Neugebauer EAM, Osterbrink J, Benhamou D, Betteridge N, et al. Management of acute pain in the postoperative setting: the importance of quality indicators. *Current Medical Research and Opinion* 2017;34(1):187-96. <https://doi.org/10.1080/03007995.2017.1391081>
4. Belicza É, Lám J (szerk.) Egészségügyi Minőségbiztosítás (e-book) „TÁMOP-4.1.2/A/1-11/1-2011-0015 Egészségügyi Ügyvitelszervező Szakirány: Tartalomfejlesztés és Elektronikus Tananyagfejlesztés a BSc képzés keretében” p. 5.
5. Gordon DB, Polomano RC, Pellino TA, Türk DC, McCracken LM, Sherwood G, et al. Revised American Pain

- Society Patient Outcome Questionnaire (APS-POQ-R) for quality improvement of pain management in hospitalized adults: preliminary psychometric evaluation. *The Journal of Pain* 2010;11(11):1172-86. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2010.02.012>
6. Ildvall E, Hamrin E, Sjöström B, Unosson M. Patient and nurse assessment of quality of care in postoperative pain management. *Qual Saf Health Care* 2002;11:327-34. <https://doi.org/10.1136/qhc.11.4.327>
 7. Darawad MW, Al-Hussami M, Saleh AM, Al-Sutari M. Jordanian patients' satisfaction with pain management. *Pain Management Nursing* 2014;15:116-25. <https://doi.org/10.1016/j.pmn.2012.07.005>
 8. Magidy M, Warrén-Stomberg M, Bjersä K. Assessment of post-operative pain management among acutely and electively admitted patients - a Swedish ward perspective. *Journal of Evaluation in Clinical Practice* 2016;22:283-9. <https://doi.org/10.1111/jep.12475>
 9. Lovasi O, Léber A, Lám J, Gaál P. A műtét utáni fájdalomcsillapítás minőségének felmérési lehetőségei: egydimenziós skálák. *LAM* 2022;32(1-2):41-7. <https://doi.org/10.33616/lam.32.004>
 10. Petti E, Scher C, Meador L, Van Cleave JH, Carrington MR. Can multidimensional pain assessment tools help improve pain outcomes in the perianesthesia setting? *Journal of PeriAnesthesia Nursing* 2018;33 5:767-72. <https://doi.org/10.1016/j.jopan.2018.07.010>
 11. Erden S, Karadağ M, Güler DS, Atasayar S, Opak Yücel B, Kalkan N, et al. Cross-cultural adaptation, validity, and reliability of the Turkish version of revised American Pain Society patient outcome questionnaire for surgical patients. *Agri* 2018;30(2):39-50. <https://doi.org/10.5505/agri.2018.21548>
 12. Loos MJA, Houterman S, Scheltinga MRM, Roumen RMH. Evaluating postherniorrhaphy groin pain: Visual Analogue or Verbal Rating Scale? *Hernia* 2008;12:147-15. <https://doi.org/10.1007/s10029-007-0301-9>
 13. Radnovich R, Chapman RC, Gudin JA, Panchal SJ, Webster LR, Pergolizzi JV. Acute pain: Effective management requires comprehensive assessment. *Postgraduate Medicine* 2015;126(4):59-72. <https://doi.org/10.3810/pgm.2014.07.2784>
 14. Rothaug J, Zaslansky R, Schwenkglenks M, Komann M, Allvin R, Backstrom R, et al. Patients' perception of post-operative pain management: Validation of the International Pain Outcomes (IPO) Questionnaire. *The Journal of Pain* 2013;14(11):1361-70. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2013.05.016>
 15. Meissner W, Mescha S, Rothaug J, Zwacka S, Goettermann A, Ulrich K, et al. Quality improvement in postoperative pain management. *Deutsches Ärzteblatt International* 2008;105 50:865-70. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2008.0865>
 16. Botti M, Khaw D, Brandt Jørgensen E, Rasmussen B, Hunter S, Redley B. Cross-Cultural Examination of the Structure of the Revised American Pain Society Patient Outcome Questionnaire (APS-POQ-R) *The Journal of Pain* 2015;16:727-40. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2015.03.016>
 17. O'Donnell KF. Preoperative pain management education: A quality improvement project. *Journal of PeriAnesthesia Nursing* 2015;30 3:221-7. <https://doi.org/10.1016/j.jopan.2015.01.013>
 18. Zoega S, Ward S, Gunnarsdóttir S. Evaluating the quality of pain management in a hospital setting: Testing the psychometric properties of the icelandic version of the revised american pain society patient outcome questionnaire. *Pain Management Nursing* 2014;15(1):143-55. <https://doi.org/10.1016/j.pmn.2012.08.001>
 19. Brown C, Constance K, Bedard D, Purden M. Colorectal surgery patients' pain status, activities, satisfaction, and beliefs about pain and pain management. *Pain Management Nursing* 2013;14(4):184-92. <https://doi.org/10.1016/j.pmn.2010.12.002>
 20. Subramanian P, Ramasamy S, Hoong Ng K, Chinna K, Rosli R. Pain experience and satisfaction with postoperative pain control among surgical patients. *International Journal of Nursing Practice* 2016;22:232-8. <https://doi.org/10.1111/ijn.12363>
 21. Dihle A, Helseth S, Christophersen KA. The Norwegian version of the American pain society patient outcome questionnaire: reliability and validity of three subscales. *Journal of Clinical Nursing* 2008;17:2070-8. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2702.2007.02142.x>
 22. Eshete MT, Baeumlér PI, Siebeck M, Tesfaye M, Haileamlak A, Girma GM, et al. Quality of postoperative pain management in Ethiopia: A prospective longitudinal study. *PLOS ONE* 2019;14(5):e0215563. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0215563>
 23. Schultz H, Abrahamsen L, Rekvad LE, Skræp U, Schultz Larsen T, Möller S, et al. Patient-controlled oral analgesia at acute abdominal pain: A before-and after intervention study of pain management during hospital stay. *Applied Nursing Research* 2019;43:9. <https://doi.org/10.1016/j.apnr.2019.02.006>
 24. Wang H, Sherwood GD, Gong Z, Ren L, Huaping LH. Reliability and validity of the chinese version of the revised american pain society patient outcome questionnaire in postoperative patients. *Pain Management Nursing* 2017;18(2):110-20. <https://doi.org/10.1016/j.pmn.2017.01.002>
 25. Polanco-García M, García-López J, Fàbregas N, Meissner W, Puig MM. Postoperative pain management in Spanish hospitals: A cohort study using the PAIN-OUT Registry. *Journal of Pain* 2017;18(10):1237-52. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2017.05.006>
 26. Ildvall E, Hamrin E, Sjöström B, Unosson M. Quality indicators in postoperative pain management: a validation study. *Scandinavian Journal of Caring Sciences* 2001;15:331-8. <https://doi.org/10.1046/j.1471-6712.2001.00037.x>
 27. Gunningberg L, Ildvall E. The quality of postoperative pain management from the perspectives of patients, nurses and patient records. *Journal of Nursing Management* 2007;15:756-66. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2934.2006.00753.x>
 28. Vatansever NA, Akansel N. Validation study of the strategic and clinical quality indicators in postoperative pain management questionnaire in Turkish surgery patients. *Pain Management Nursing* 2014;15 4:871-80. <https://doi.org/10.1016/j.pmn.2014.01.003>
 29. Milutinović D, Milovanović V, Pjević M, Cvejinl MM, Cigić T. Assessment of quality of care in acute postoperative pain management. *Vojnosanit Pregl* 2009;66(2):156-62. <https://doi.org/10.2298/VSP0902156M>
 30. Wojtyś ME, Wąsikowski J, Wójcik N, Wójcik J, Wasilewski P, Lisowski P, et al. Assessment of postoperative pain management and comparison of effectiveness of pain relief treatment involving paravertebral block and thoracic epidural analgesia in patients undergoing posterolateral thoracotomy. *Journal of Cardiothoracic Surgery* 2019;14:78. <https://doi.org/10.1186/s13019-019-0901-3>
 31. Benditz A, Greimel F, Auer P, Zeman F, Götermann A, Grika J. Can consistent benchmarking within standardized pain management concept decrease postoperative pain after total hip arthroplasty? A prospective cohort study including 367 patients. *Journal of Pain Research* 2016;9:1205-13. <https://doi.org/10.2147/JPR.S124379>
 32. Geißler K, Ducke M, Volk GF, Meißner W, Guntinas-Lichius O. Pain on the first postoperative day after tonsillectomy in adults: A comparison of metamizole versus etoricoxib as baseline analgesic. *PLOS ONE*. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0221188>
 33. Wittekindt D, Wittekindt C, Schneider G, Meissner W, Guntinas-Lichius O. Postoperative pain assessment after septorhinoplasty. *European Archives of Otorhino-laryngology* 2012;269:1613-21. <https://doi.org/10.1007/s00405-011-1854-x>
 34. Zaslansky R, Chapman CR, Rothaug J, Bäckström R, Brill S, Davidson E, et al. Feasibility of international data collection and feedback on post-operative pain data: Proof of concept. *European Journal of Pain* 2012;16:430-8. <https://doi.org/10.1002/j.1532-2149.2011.00024.x>

35. Lehmkuhl D, Meissner W, Neugebauer EA. Evaluation of the "initiative pain-free clinic" for quality improvement in postoperative pain management: A prospective controlled study. *Schmerz* 2011;5:508-15.
<https://doi.org/10.1007/s00482-011-1054-z>
36. Finkensieper M, Poller K, Wittekindt C, Meissner W, Guntinas-Lichius O. Postoperative pain assessment after functional endoscopic sinus surgery (FESS) for chronic pansinusitis. *European Archives of Otorhino-laryngology* 2013; 270:157-66.
<https://doi.org/10.1007/s00405-012-2015-6>
37. Boros E. A fájdalom felmérése és a fájdalom menedzsment demenciában szenvedő idősök körében. *Acta Sana* 2017; 12(1):22-3.
38. Achterberg WP, Pieper JCM, Van Dalen-Kok AH, De Waal MWM, Husebo SB, Lautenbacher S, et al. Pain management in patients with dementia. *Clinical Interventions in Aging* 2013;8:1471-82.
<https://doi.org/10.2147/CIA.S36739>
39. Warden V, Hurley AC, Volicer L. Development and psychometric evaluation of the Pain Assessment in Advanced Dementia (PAINAD) scale. *Journal of the American Medical Directors Association* 1998;4 1:9-15.
<https://doi.org/10.1097/01.JAM.0000043422.31640.F7>
40. Chen YH, Lin LC. Ability of the Pain Recognition and Treatment (PRT) Protocol to reduce expressions of pain among institutionalized residents with dementia: A cluster randomized controlled trial. *Pain Management Nursing* 2016;17(1):14-24.
<https://doi.org/10.1016/j.pmn.2015.08.003>
41. Marmo L, Fowler S. Pain assessment tool in the critically ill post-open heart surgery patient population. *Pain Management Nursing* 2010;11 3:134-40.
<https://doi.org/10.1016/j.pmn.2009.05.007>
42. Yüceer S. Nursing approaches in the postoperative pain management. *Journal of Clinical and Experimental Investigations* 2011;4:474-8.
<https://doi.org/10.5799/ahinjs.01.2011.04.0100>
43. Bruckenthal P, Simpson MH. The role of the perioperative nurse in improving surgical patients' clinical outcomes and satisfaction: Beyond medication. *Association of Operating Room Nurses Journal* 2016;104:17-22.
<https://doi.org/10.1016/j.aorn.2016.10.013>
44. Almási R. Akut és krónikus fájdalommal érkező betegek értékelése a fájdalomambulancia gyakorlatában. *Mozgásszervi Továbbképző Szemle* 2020;III(1):25-9.
45. Karcioglu O, Topacoglu H, Dikme O, Dikme O. A systematic review of the pain scales in adults: Which to use? *The American Journal of Emergency Medicine* 2018;707-14.
<https://doi.org/10.1016/j.ajem.2018.01.008>

A spinalis izomatrophia felismerésének fontossága

CSÁTI ANETT, KLIVÉNYI PÉTER

THE SIGNIFICANCE OF RECOGNISING SPINAL MUSCULAR ATROPHY

A spinalis izomatrophia (SMA) autoszomális recesszív módon öröklődő, progresszív neuromuscularis kórkép, amely súlyos proximális izomgyengeséghez és izomsorvadáshoz vezet. Klinikailag az SMA a korai megjelenésű súlyostól a felnőttkori, lassan progrediáló formáig változatos megjelenésű betegségek csoportját öleli fel. Az enyhe és felnőttkori formákat ritkán ismerik fel. Az SMA genetikai hátterének megismerését követően, az elmúlt években egyre több betegségmódosító kezelési lehetőség vált elérhetővé, amelyek megváltoztatják az SMA természetes lefolyását. Így a betegségmódosító kezelések bevezetésével szükségesszerűvé vált az eddig alkalmazott multidiszciplináris palliatív ellátás mellett az új irányelvek megalkotása. A betegség káros hatásainak és a specifikus terápiák hatékonyságának a becslése szempontjából nagyon fontos a motoros funkciók változásainak utánkövetésével együtt az egészséggel kapcsolatos életminőség vizsgálata is.

Spinal muscular atrophy (SMA) is a rare autosomal recessive, progressive neuromuscular disorder leading to severe proximal muscle weakness and atrophy. The spectrum of disease severity ranges from early onset severe form to the slowly progressive adult-onset type. Milder and adult forms of SMA are underdiagnosed. Due to understanding the genetic background of SMA, an increasing number of disease-modifying treatment options have become available in recent years, responsible for the modification of the natural course of the disease. Updated consensus statement for standard of care is necessary. Besides the motor function alterations, health-related quality of life measurements are highlighted for estimating the impact of SMA, and the effectiveness of specific therapies.

SMA, betegségmódosító kezelés, klinikai gondozás, életminőség

SMA, disease-modifying treatment, clinical care, quality of life

dr. CSÁTI Anett (levelező szerző/correspondent), dr. KLIVÉNYI Péter: Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Kar, Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ, Neurológiai Klinika/University of Szeged, Albert Szent-Györgyi Medical School, Albert Szent-Györgyi Health Centre, Department of Neurology; H-6725 Szeged, Semmelweis u. 6. E-mail: csati.anett@med.u-szeged.hu

Érkezett: 2022. április 20.

Elfogadva: 2022. május 11.

<https://doi.org/10.33616/lam.32.018>

A neuromuscularis betegségek változatos klinikai megjelenésű és rendkívül gyakori kórképek, amelyek a neurológiai diagnózisok akár 40%-át is képviselhetik. Habár jelentős rokkantsághoz és halálhoz vezethetnek, egyes formáik jellegzetesen aluldiagnosztizáltak és a szegényesen kezelt betegségek csoportját ölelik fel.

A spinalis izomatrophia (SMA) autoszomális recesszív módon öröklődő, progresszív neuromuscularis kórkép, amely az alsó motoneuronok pusztulásával jár. Klinikai megjelenésére jellegzetes a proximális izomcsoportok atrophiaival járó szimmetrikus gyengesége, bénulása, amelyhez a légzőizmok érintettsége is társulhat. Hypo-,

illetve areflexia észlelhető. Hosszúpálya- vagy szenzoros tünet nem alakul ki. A kognitív funkciók megtartottak.

Klinikai megjelenés

A betegség súlyossága és a tünetek megjelenésének ideje alapján az SMA-t klinikailag öt alcsoportra bontjuk (1. táblázat) (1).

Az SMA 0. a legsúlyosabb, praenatalisan kezdődő típus. Az ilyen újszülöttek izomzatára a súlyos hypotonia jellemző, mozgásképtelenek, gyakran arthrogryposissal (ízületi deformitások, kontraktúrák) születnek, valamint már születés-

1. táblázat. A spinalis izomatropia klasszifikációja és típusai

Típus	Életkori kezdet	Maximális elérhető motoros mérföldkő	SMN2 gén kópiaszáma*
SMA 0.	prae-natalis	nincs	0–1
SMA I.	Ia: 2 hét	nincs	1–2
	Ib: 3 hónap		
	Ic: 6 hónap		
SMA II.	6–18 hónap	ülés	3
SMA III.	IIIa: <3 év	állás, járás	IIIa: 3
	IIIb: >3 év		IIIb: 4
	IIIc: >12 év		IIIc: 4
SMA IV.	20–30 év	normális	4–6

*Az SMN2 gén kópiaszáma igen változatos és nem feltétlenül mutat közvetlen összefüggést a fenotípussal. A feltüntetett kópiaszámok az egyes altípusokban leggyakrabban megfigyelhető adatokat tartalmazzák

kor mechanikus légzéstámogatásra és szondatáplálásra szorulnak. Néhányuknál diplegia facialis és szívfejlődési rendellenességet is megfigyeltek. Átlagosan hat hónapos koruk előtt meghalnak.

Az SMA I. típust Werdnig–Hoffmann-betegségnek nevezzük. Az SMA I. a leggyakoribb SMA-forma, az összes eset 60%-a. Hypotóniás izomzatuk, izomgyengeségük, táplálási nehezítettségük és légzési elégtelenségük hamar felhívja a betegségre a gyermekgyógyászok figyelmét. Esetükben fokozott az aspiráció kockázata. Általában 6 hónapos koruk előtt felismerik őket. Az életkor előrehaladtával mechanikus légzéstámogatás és szondatáplálás indítása válik szükségessé. Kezelés nélkül élettartamuk kevesebb, mint 2 év.

Az SMA II. típus, a krónikus Werdnig–Hoffmann- vagy Dubowitz-betegség, 6–18 hónapos kor között kezdődik. Jellemző a megkészt mozgásfejlődés és a proximális izomgyengeség. Felülni és ülni képesek, azonban járásképtelenek. A proximális és axialis izomgyengeség miatt súlyos scoliosis és ízületi kontraktúrák alakulnak ki, amelyeket ortopédiai műtétek sora követ. Légzőizom-gyengeségük miatt noninvazív légzéstámogatási igényük alakulhat ki. Gyakran jelentkezik tremor az ujjakban. Elérhetik a felnőtt életkort.

Az SMA III. típust Kugelberg–Welander-betegségnek vagy juvenilis SMA-nak nevezzük. Az SMA enyhébb formája, amelyet 18 hónapos kor után diagnosztizálnak. A betegek közel 30%-a ebbe a fenotípusba tartozik. Az SMA III. betegek megtanulnak járni, de járásuk kacsázó, a lépcsőzés nehezített. Lábdeformitások előfordulhatnak. Fokozódó izomgyengeségük miatt járóképességüket még gyermekkorban elveszíthetik,

így a kerekesszék használata sokszor elkerülhetetlen. Várható élettartamuk nem csökken.

Az SMA IV. típus a felnőttkor betegsége, és ezáltal a legenyhébb és legritkább SMA-forma. Prevalenciája mindösszesen 1–2%. A tünetek 20–30 éves kort követően jelennek meg. Enyhe, progresszív proximális túlsúlyú izomgyengeségük mellett járóképesek, bár a székről, illetve guggolásból nehezebben állnak fel. Általában nem igényelnek segédeszközt. Életkilátásaik nem csökkennek (2. táblázat).

Prevalencia és incidencia

Gyermekekben a cystás fibrosist követően az SMA a második leggyakoribb autoszomális recesszív betegség. Az összes SMA-típus együttes prevalenciája 1–2/100 000 fő, incidenciája pedig 1/12 000 (2).

Genetikai háttér

Az esetek döntő többségében (95%) az SMA-t az 5. kromoszóma 5q13.2 régiójában elhelyezkedő *survival motor neuron 1* (SMN1) gén homozigóta deletiója, ritkább esetekben annak pontmutációi okozzák (3, 4). Ritka esetekben más gének (nem-5q-SMA) mutációi is oki tényezők lehetnek (5). Az SMN1 gén betegségkókozó mutációi meggátolják a funkcionáló SMN fehérje expresszióját. Az SMA igen változatos fenotípus, megjelenései főként a szomszédos SMN2 gén kópiaszámával korrelálnak (1. táblázat). Az SMN2 gén csupán néhány nukleotidban különbözik az SMN1-től. Az alternatív splicing mechanizmus révén az SMN2 génről a 7. exont nem tartalmazó mRNS íródik át, ezáltal instabil, gyorsan lebomló SMN fehérje termelődik. Minél nagyobb az SMN2 gén kópiaszáma, annál enyhébb SMA-fenotípus alakul ki. Mindazonáltal, ez az inverz összefüggés nem mindig igaz, mivel néhány kettő SMN2 gén kópiaszámmal élő betegnél enyhébb SMA-fenotípust figyeltek meg (6). Ezzel szemben ismert olyan három SMN2 gén kópiaszámú beteg, aki klinikailag az SMA I. típusba volt sorolható.

Terápiás lehetőségek

Három betegségmódosító kezelés érhető el ma Magyarországon, amelyek közül kettő, a nusinerszen és a riszdiplám alkalmazható a felnőtt SMA-betegek kezelésére. Ezen kezelési lehetősé-

gek a betegség természetes lefolyásának lassítását célozzák (7).

A nuszinerszent 2016 decemberében hagyta jóvá az Amerikai Élelmiszer- és Gyógyszerbiztonsági Felügyelet (Food and Drug Administration, FDA), míg 2017 júniusában az Európai Gyógyszerügynökség (European Medical Agency, EMA) is befogadta. A nuszinerszen egy intrathecalisan adható szintetikus antisense oligonukleotid, amely a 7. exon megtartásával hatásoosan módosítja az SMN2 pre-mRNS splicingját, ezáltal teljes hosszúságú SMN fehérjék termelődnek (8). Alkalmazását a telítő négy kezelést követően 4 havonta szükséges ismételni. Alkalmanként 12 mg, azaz 5 ml nuszinerszent kap a beteg. Az SMA összes típusában adható, ugyanakkor ez az alkalmazási mód nehézségekbe ütközhet a súlyos scoliosis és a gerincműtétek okozta lumbális gerinc összecsontosodás miatt. A kezelés mellékhatásai kötődnek a lumbálpunkcióhoz, előfordulhat posztpunkciós fejfájás, derékfájdalom, illetve hányás. Más, subcutan vagy intravénásan alkalmazott antisense oligonukleotidok beadását követően thrombocytopeniát, véralvadási zavarokat és renalis toxicitást figyeltek meg, így a nuszinerszenkezelés előtt a thrombocytaszám, a véralvadási paraméterek, valamint a vizelet összfehérje-ellenőrzése javasolt. Beszámoltak kommunikáló hydrocephalusos esetekről is (9).

Az onaszemnogén abeparvoveket 2019 májusában az FDA, míg 2020 augusztusában az EMA is befogadta. A motoneuronokhoz adenoasszociált vírus 9 kapszulába csomagolva SMN fehérjét kódoló komplementer DNS-t szállít (10). Alkalmazása egyadagos 2×10^{13} vektorgenom/ml oldatos infúzió formájában engedélyezett, $1,1 \times 10^{14}$ vektorgenom/testtömegkilogramm dózisban, intravénás adagoláshoz. Az SMA I. fenotípusú, illetve a biallélikus SMN1 gén mutációval és legfeljebb 3 SMN2 gén kópiával rendelkező betegek esetén alkalmazható. Európában a felső testtömegkorlát 21 kg. Májenzim-, a troponin I- és T-szintek emelkedését, thrombocytopeniát, hányást és lázat okozhat (10).

A harmadik kezelési lehetőség a riszdiplám, amelyet 2020 augusztusában az FDA, míg 2021 márciusában az EMA is befogadott. A nuszinerszenhez hasonlóan SMN2 splicing modulátorként működik. A riszdiplám szájon át szedendő, naponta egy alkalommal a beteg életkorához és testsúlyához korrigáltan, maximum 5 mg dózisban, 0,75 mg/ml belsőleges oldat formájában. A riszdiplám 2 hónapos kortól az SMA I., II., és III. típusában adható, vagy abban az esetben, ha az SMN2 génnek legfeljebb négy kópiá-

2. táblázat. A felnőttellátásba kerülő SMA-betegek legjellegzetesebb klinikai jellemzői

SMA III.	SMA IV.
kacsázó járás	enyhe, a kor előre haladásával fokozódó izomgyengeség
nehezített lépcsőzés	az izomgyengeség a törzshöz közelebb eső izomcsoportokban a legkifejezettebb
lábdeformitások	önállóan járóképesek
scoliosis	nehezített a székről, illetve guggolásból történő felállás
előrebillent medence	általában nem igényelnek segédeszközt
fokozódó izomgyengeség miatt kerekesszékek használata	

száma van. Gyakori mellékhatásai a láz, a hasmenés, a bőrkiütések, a húgyúti infekciók, és a száynyálkahártya-fekélyek, afták megjelenése. Az SMA II. és III. betegek továbbá fejfájásról, hányingerről és ízületi fájdalomról számoltak be (11).

Klinikai gondozás

Az SMA ellátására tett, 2007-ben publikált nemzetközi konszenzusnyilatkozatot követően (12), párhuzamosan a preklinikai vizsgálatok és a multidiszciplináris gondozás folyamatos fejlődésével és a technológia előrehaladtával, megváltozott az SMA természetes lefolyása.

A gyógyszerfejlesztések, a betegségmódosító kezelések is hatással vannak az SMA ellátására, és elkerülhetetlenül befolyásolják a betegség megjelenését, lefolyását, ezáltal szükségszerűvé teszik a palliatív ellátás és a beavatkozások új irányelveinek megalkotását. Bár a nemzetközi irodalomban a legfrissebb diagnosztikai és kezelési ajánlást 2018-ban közölték (13, 14), Magyarországon a Magyar Klinikai Neurogenetikai Társaság 2021-ben konszenzusajánlást tett közzé a felnőttkori SMA kezelésére (15).

A palliatív ellátást az SMA következményeként kialakuló komorbiditások teszik szükségessé.

Az SMA morbiditásának és mortalitásának vezető okai a légzőszervi szövödmények. A perifériás hipoventiláció kezdete tünetmentes lehet, és csak alvás alatt jelentkezik, azonban előrehaladott állapotban nappali légzéscsavarhoz vezet. A légzésfunkció objektív mérése és az éjszakai polisznografiára hasznossága emelendő ki az SMA-betegek légzésfunkció-romlásának felismerésére. Ugyanakkor a vizsgálatok elvégzésének gyakoriságát személyre szabottan, az aktuális fizikai állapot és a betegség progressziójának súlyossága tükrében célszerű meghatározni,

A spinalis izomatrophia a proximalis izomcsoportok atrophiával járó szimmetrikus gyengesége, bénulása.

figyelembe véve egyéb klinikai jeleket is, mint például a paradox légzés, vagy a mellkasfal növekedése. A fő légzőszervi szövődmények a gyenge köhögés, a hipoventiláció, a mellkasfal és a tüdő fejletlensége, valamint a visszatérő infekciók. Habár a noninvazív lélegeztetés vitatott, proaktív alkalmazásával a túlélés és az életminőség növelhető, valamint csökkenthető a mellkasfal deformitásának kialakulása. A légúti váladék mobilizálására asszisztált köhögés és mellkasi fizioterápia javasolt (16).

A malnutritió gyakori SMA-ban. A megfelelő táplálás nélkülözhetetlen az életminőség emeléséhez és a túlélés optimalizálásához (16). Amennyiben állkapocszületi kontraktúrák, rágási, nyelési gyengeség alakul ki, szükség lehet percutan endoszkópos gastrostomia behelyezésére.

A scoliosis az SMA gyakori szövődménye, az esetek 60–95%-ában jelentkezik. Az SMA I. és II. típusában a scoliosis korán és súlyosabb formában alakul ki. A scoliosis progressziója légzészavarhoz vagy gastrooesophagealis reflux betegséghez is vezethet. A scoliosis kezelésére és progressziójának lassítására első lépésben konzervatív kezelések alkalmazása javasolt, mint a fizioterápia, a merevítő fűző használata, és az ülési pozíció módosítása. Továbbá a súlyos scoliosis sebészi beavatkozást tesz szükségessé. Serdülőkorban hátsó feltárásból korrekciós gerincműtétet végeznek. Másik lehetőség a növekvő rudak használata, amely lehetővé teszi a gerinc növekedését, ezáltal megelőzve a gerincműtétek ismétlésének szükségességét. A sebészi kezelés javítja az életminőséget és lassítja a légzésfunkció romlását. Továbbá célszerű a műtétek során az intrathecalisan alkalmazható nuszinerszenterápiára gondolni, így fúziós műtétek esetén csontablak képzése javasolt a gyógyszerbeadás lehetsége céljából.

A Magyar Klinikai Neurogenetikai Társaság konszenzusajánlása a multidiszciplináris gondozás mellett az SMN2 gén splicingját módosító kezelések indításához szelekciós kritériumok felállítását javasolja, ami magába foglalja a betegség súlyosságának megállapítását, az SMN2 gén kópiaszámának meghatározását, ezáltal a beteg számára a legmegfelelőbb terápia egyikének kiválasztását és az adott gyógyszer biztonságos alkalmazására tett ajánlásokat. Továbbá a betegek kezelését, gondozását és követését SMA-centrumokban javasolják elvégezni (15).

Klinikai követés

A betegségmódosító terápiák megjelenésével az SMA-betegek állapotfelmérésére és követésére standardizált tesztek használata vált szükségessé. A klinikai rutin során a nuszinerszen 4 havonkénti beadása mellett a betegek felmérése a kibővített Hammersmith motoros funkció skála (Hammersmith functional motor scale expanded, HFMSE), az átdolgozott felsővégtag-tesztmodul (revised upper limb module, RULM), és a 6 perces járásteszt (6-minute walk test, 6MWT) segítségével történik. A teszteket szakképzett gyógytornász végzi, évente minimum egy alkalommal.

A HFMSE 33 tételből álló skála, az ülni és járnival képes SMA-betegek funkcionális motoros képességeinek felmérésére. A HFMSE-t egy 3 pontos pontozási rendszerrel tervezték. A teszt felvétele során a beteg nem használhatja ortéziseit. A HFMSE vizsgálja az ülést, a karok emelését, a lefekvést és felülést, a fordulást, a támaszkodást, a fej megemelését, a négykézláb állást, a mászást, a felállást és leülést, az állást, a járást, a guggolást, a távolugrást, valamint a lépcsőzést (17).

A RULM a felső végtagok distalis és proximális mozgásainak vizsgálatára irányul. 19 tételből áll, amelyekből 18 tétel 3 pontos pontozási rendszerrel, míg egy tétel 6 pontos pontozási rendszerrel rendelkezik. A RULM vizsgálja a vállak, a karok, a kezek és az ujjak funkcióit, súlyok használatával és nélküle is (18).

A 6MWT a 6 perc alatt maximálisan megtett járástávolságot vizsgálja egy 25 méteres vonal mentén, és az SMA-betegek funkcionális járáskéességének valid és megbízható becslésére alkalmazható (19). Mind a 6 perc alatt, mind a percnként megtett távolságot, mind a 25 méter megtételéhez szükséges időt rögzítjük.

Gazdasági, társadalmi teher

Egyre több tanulmány vizsgálja az SMA gazdasági hatásait mind az életminőség, mind a költségek tükrében. Az utóbbiak tekintélyesek, akár oki terápiában részesül az SMA-beteg, akár nem. A poszt-szimptomás betegek kezelése esetén az oki terápiáknak magas költség-hatékonysági aránya van (20). Az életminőség vizsgálata során igen változatos eredményeket tapasztaltak, ugyanakkor megállapították, hogy SMA-ban az életminőség lényegesen csökkent, főleg a rossz fizikai állapot következtében.

Az SMA mind magára a betegre, mind gondozójára jelentős társadalmi hatást gyakorol.

Az SMA súlyosságával párhuzamosan nő a gondozással eltöltött órák száma, ezáltal a családokra kifejtett hatása sokkal érthetőbb és mennyiségileg meghatározhatóbb teherként definiálható (21).

Életminőség

A betegségmódosító kezelések során alapvetően a motoros funkciók változásait vizsgáljuk. Azonban az egészséggel kapcsolatos életminőség vizsgálata legalább annyira fontos a betegség hatásának és a specifikus terápiák hatékonyságának becslése szempontjából (22). A személyre szabott neuromuscularis életminőség-kérdőívet kifejezetten az ilyen betegek számára fejlesztették ki, a betegsükből fakadó korlátozottságok felmérése céljából (23). Az első retrospektív, 14 hónapon keresztül nusinerszenterápiával kezelt felnőtt SMA-betegek életminőségét vizsgáló tanulmányt 2022 januárjában közzölték (24). Vizsgálták a gyengeséget, a fatigue súlyosságát, a tevékenységeket, a függetlenséget, a társas kapcsolatokat, az érzelmeket, a testképet és a globális életminőséget. Eredményeik alapján az életminőség-kérdőív minden tételében jelentős javulást észleltek. A tevékenységek és a globális életminőség tekintetében a vizsgált periódusban folyamatos fejlődést tapasztaltak, míg a gyengeség, a füg-

getlenség és az érzelme vizsgálata során az első 6 hónapban igazoltak szignifikáns javulást, amit stabilizáció követett egészen az egyéves kezelés után javuló periódusig. A fatigue és a testkép pozitívan változott az első 6 és 10 hónapban, majd stabil szinten állandósult. Mindezek alapján az életminőség vizsgálata lényeges az SMA multidiszciplináris értékeléséhez (24).

Konklúzió

Az elmúlt években megjelenő és ma már a klinikai gyakorlatban is használható betegségmódosító terápiás lehetőségek hatására mérföldkőhöz jutottunk az SMA-betegek kezelésében és gondozásában. A felnőttkorban is alkalmazható nusinerszen- és riszdiplámterápia mind a motoros funkció, mind az életminőség reményteli javulását szolgálja. Az SMA enyhébb, felnőttkori formája jelentősen aluldiagnosztizált. A betegség komorbiditásai és várható lefolyása miatt fontos a vezető tünetek, például az akár felnőttkorban kezdődő proximális izomgyengeség, az izomatrophia, a scoliosis, a légzőszervi szövőd-mények lehetőség szerinti felismerése, és a beteg ideggyógyászati szakambulanciára való irányítása. Tekintettel a betegség speciális diagnosztikájára és kezelésére, a betegek ellátása és gondozása centrumokban javasolt.

Irodalom

1. Mercuri E, Bertini E, Iannaccone ST. Childhood spinal muscular atrophy: controversies and challenges. *The Lancet Neurology* 2012;11(5):443-52. Epub 2012/04/21. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70061-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70061-3).
2. Verhaart IEC, Robertson A, Wilson JJ, Aartsma-Rus A, Cameron S, Jones CC, et al. Prevalence, incidence and carrier frequency of 5q-linked spinal muscular atrophy - a literature review. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2017;12(1):124. Epub 2017/07/06. <https://doi.org/10.1186/s13023-017-0671-8>.
3. Lefebvre S, Burglen L, Reboullet S, Clermont O, Burlet P, Viollet L, et al. Identification and characterization of a spinal muscular atrophy-determining gene. *Cell* 1995;80(1):155-65. Epub 1995/01/13. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(95\)90460-3](https://doi.org/10.1016/0092-8674(95)90460-3).
4. Hahn E, Forkert R, Marke C, Rudnik-Schoneborn S, Schonling J, Zerres K, et al. Molecular analysis of candidate genes on chromosome 5q13 in autosomal recessive spinal muscular atrophy: Evidence of homozygous deletions of the smn gene in unaffected individuals. *Human Molecular Genetics* 1995;4(10):1927-33. Epub 1995/10/01. <https://doi.org/10.1093/hmg/4.10.1927>.
5. Peeters K, Chamova T, Jordanova A. Clinical and genetic diversity of Smn1-negative proximal spinal muscular atrophies. *Brain: a Journal of Neurology* 2014;137(Pt 11):2879-96. Epub 2014/06/28. <https://doi.org/10.1093/brain/awu169>.
6. Feldkötter M, Schwarzer V, Wirth R, Wienker TF, Wirth B. Quantitative analyses of Smn1 and Smn2 based on real-time lightcycler pcr: fast and highly reliable carrier testing and prediction of severity of spinal muscular atrophy. *American Journal of Human Genetics* 2002;70(2):358-68. Epub 2002/01/16. <https://doi.org/10.1086/338627>.
7. Rad N, Cai H, Weiss MD. Management of spinal muscular atrophy in the adult population. *Muscle & Nerve* 2022;65(5):498-507. Epub 2022/02/27. <https://doi.org/10.1002/mus.27519>.
8. Porensky PN, Burghes AH. Antisense oligonucleotides for the treatment of spinal muscular atrophy. *Human gene therapy* 2013;24(5):489-98. Epub 2013/04/03. <https://doi.org/10.1089/hum.2012.225>.
9. Hoy SM. Nusinersen: First global approval. *Drugs* 2017;77(4):473-9. Epub 2017/02/24. <https://doi.org/10.1007/s40265-017-0711-7>.

10. Mendell JR, Al-Zaidy S, Shell R, Arnold WD, Rodino-Klapac LR, Prior TW, et al. Single-dose gene-replacement therapy for spinal muscular atrophy. *The New England Journal of Medicine* 2017;377(18):1713-22. Epub 2017/11/02. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1706198>.
11. Baranello G, Darras BT, Day JW, Deconinck N, Klein A, Masson R, et al. Risdiplam in type 1 spinal muscular atrophy. *The New England Journal of Medicine* 2021;384(10):915-23. Epub 2021/02/25. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2009965>.
12. Wang CH, Finkel RS, Bertini ES, Schroth M, Simonds A, Wong B, et al. Consensus statement for standard of care in spinal muscular atrophy. *Journal of Child Neurology* 2007;22(8):1027-49. Epub 2007/09/01. <https://doi.org/10.1177/0883073807305788>.
13. Finkel RS, Mercuri E, Meyer OH, Simonds AK, Schroth MK, Graham RJ, et al. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: part 2: pulmonary and acute care; medications, supplements and immunizations; other organ systems; and ethics. *Neuromuscular disorders: NMD* 2018;28(3):197-207. Epub 2018/01/07. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2017.11.004>.
14. Mercuri E, Finkel RS, Muntoni F, Wirth B, Montes J, Main M, et al. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: part 1: recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care. *Neuromuscular disorders: NMD* 2018;28(2):103-15. Epub 2018/01/02. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2017.11.005>.
15. Boczan J, Klivenyi P, Kalman B, Szell M, Karcagi V, Zadori D, et al. Consensus Statement of the Hungarian clinical neurogenic society about the therapy of adult SMA patients. *Ideggyogy Sz* 2021;74(3-4):79-86. Epub 2021/05/04. <https://doi.org/10.18071/isz.74.0079>.
16. Farrar MA, Park SB, Vucic S, Carey KA, Turner BJ, Gillingwater TH, et al. Emerging therapies and challenges in spinal muscular atrophy. *Annals of Neurology* 2017;81(3):355-68. Epub 2016/12/28. <https://doi.org/10.1002/ana.24864>.
17. Glanzman AM, O'Hagen JM, McDermott MP, Martens WB, Flickinger J, Riley S, et al. Validation of the expanded hammersmith functional motor scale in spinal muscular atrophy type II and III. *Journal of Child Neurology* 2011;26(12):1499-507. Epub 2011/09/24. <https://doi.org/10.1177/0883073811420294>.
18. Mazzone ES, Mayhew A, Montes J, Ramsey D, Fanelli L, Young SD, et al. Revised upper limb module for spinal muscular atrophy: Development of a new module. *Muscle & Nerve* 2017;55(6):869-74. Epub 2016/10/05. <https://doi.org/10.1002/mus.25430>.
19. Dunaway Young S, Montes J, Kramer SS, Marra J, Salazar R, Cruz R, et al. Six-minute walk test is reliable and valid in spinal muscular atrophy. *Muscle & Nerve* 2016;54(5):836-42. Epub 2016/10/21. <https://doi.org/10.1002/mus.25120>.
20. Dangoulouff T, Botty C, Beaudart C, Servais L, Hilgsmann M. Systematic literature review of the economic burden of spinal muscular atrophy and economic evaluations of treatments. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2021;16(1):47. Epub 2021/01/25. <https://doi.org/10.1186/s13023-021-01695-7>.
21. Aranda-Reneo I, Pena-Longobardo LM, Oliva-Moreno J, Litzkendorf S, Durand-Zaleski I, Tizzano EF, et al. The burden of spinal muscular atrophy on informal caregivers. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 2020;17(23). Epub 2020/12/06. <https://doi.org/10.3390/ijerph17238989>.
22. Rouault F, Christie-Brown V, Broekgaarden R, Gusset N, Henderson D, Marczuk P, et al. Disease impact on general well-being and therapeutic expectations of european type II and type III spinal muscular atrophy patients. *Neuromuscular disorders: NMD* 2017;27(5):428-38. Epub 2017/02/27. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2017.01.018>.
23. Vincent KA, Carr AJ, Walburn J, Scott DL, Rose MR. Construction and validation of a quality of life questionnaire for neuromuscular disease (Inqol). *Neurology* 2007;68(13):1051-7. Epub 2007/03/29. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000257819.47628.41>.
24. Bonanno S, Zanin R, Bello L, Tramacere I, Bozzoni V, Caumo L, et al. Quality of life assessment in adult spinal muscular atrophy patients treated with nusinersen. *Journal of Neurology* 2022. Epub 2022/01/04.

Az aceclofenacról: fájdalomcsillapító és gyulladáscsökkentő hatások mozgásszervi betegségek esetén

Iolascon G, Giménez S, Mogyorósi D. A review of aceclofenac: Analgesic and anti-inflammatory effects on musculoskeletal disorders. *Journal of Pain Research* 2021;14:3651-62.

Szemlézte: dr. Farsang Csaba

Az aceclofenac egy nem szteroid típusú gyógyszer (NSAID), jelentős gyulladás-gátló és fájdalomcsillapító hatással. Erősen gátolja a ciklooxygenáz (COX) enzimet, amelynek fontos szerepe van bizonyos prosztaglandinok és a tromboxánok szintézisében. Az aceclofenac szelektívebben gátolja a COX-2-t, mint a COX-1-et. Az Európai Unióban – először Spanyolországban – 1990-ben hozták forgalomba, a világon jelenleg 69 országban kapható, és mintegy 171 millió beteget kezelnek vele. Mozdásszervi gyulladásos és fájdalommal járó betegségekben (lumbago, periarthritis humeroscapularis, izomrendszerre kiterjedő reumatikus fájdalmak, arthrosis, derékfájás, reumatoid arthritis spondylarthritis ankylopoetica) szenvedők kezelésében alkalmazzák.

A szemlézés röviden összefoglalja az aceclofenackal arthrosis, reumatoid arthritis, spondylarthritis ankylopoetica és lumbago kezelésekor szerzett legújabb tapasztalatokat.

Farmakológia

Gyulladásos szövetekben keletkező prosztaglandinok (például PGE-2) hatására fokozódik a vasodilatatio, a véráramlás, valamint a perifériás és a gerincvelőben levő, a fájdalomérzésért felelős neuronok érzékenysége. A vascularis permeabilitás fokozódása hozzájárul a gyulladásos oedema képződéséhez. A PGE-2 a gyulladásos ízületekben elősegíti az osteoclastok fokozott működését, így a csontreszorpciót is.

A COX-1 enzim szinte minden szövetben megtalálható, és hozzájárul a prosztaglandin-homeosztázis fenntartásához (például a gyomor nyálkahártyájának védelméhez).

A COX-2 a gyulladásos szövetekben expresszálódik bizonyos citokinek, növekedési fakto-

rok, és bakteriális endotoxinok hatására, fokozza a gyulladást, a fájdalmat és a lázat előidéző prosztaglandinok termelődését.

Az egyik gyakran alkalmazott nem szteroid gyulladás-gátló gyógyszer, az aceclofenac hatásmechanizmusában jelentős szerepe van a COX-2 enzim gátlásának. Számos betegségben igazolták a prosztaglandin E2 szintézist gátló hatását, így a synovialis ízületi folyadékban és a perifériás leukocytákban is. Csökkentette továbbá az interleukin IL-1 β okozta PGE2 felszabadulását és a mikroszomális PGE-szintetáz enzim aktivitását a chondrocytákban. Az aceclofenac in vitro csökkentette a lymphocyták adhézióját és fokozta a glükózaminoglikán termelődését arthrosisos betegekben.

Az aceclofenac gyorsan, és teljes egészében felszívódik a gyomor-bél traktusból. Három óra múlva éri el a maximális plazmaszintet, és 57%-ban megjelenik a synovialis folyadékban is. Jelentős a fehérjekötődése (>99%), a volumendisztibúció mintegy 25 liter. Az anyagcsere folyamatában főbb metabolitjai a 4-hidroxiaceclofenac, az 5-hidroxiaceclofenac, a diclofenac, és a 4-hidroxiclofenac. A szer 75%-a vizelettel ürül ki, főleg hidroxi-metabolitok formájában. Eliminációs felezőideje mintegy 4 óra.

Időskorban nem változik lényegesen a szer farmakokinetikája, így az alkalmazandó dózist általában nem kell megváltoztatni.

Klinikai hatásosság

Számos randomizált, placebo- és aktív kontrollal összehasonlító vizsgálat és esettanulmány bizonyította az aceclofenac fájdalomcsillapító, gyulladáscsökkentő, valamint a kezelt betegek funkcionális kapacitását javító hatását.

Arthrosis

Az egyik vizsgálatban 12 héten át, napi 2×100 mg-os adagban alkalmazott aceclofenac fájdalomcsillapító hatása nem különbözött szignifikánsan a diclofenac, a nabumeton, a naproxen és a piroxicam effektusától és hatásosabb volt a paracetamolnál. Egy másik vizsgálatban a 6 héten át adott aceclofenac hatásosabb volt, mint a paracetamol, és egy 6 hétig tartó vizsgálatban hatása erősebb volt, mint a nabumetoné. Fontosnak tartom kiemelni, hogy a betegek véleményét ismertető vizsgálatban a válaszadók az aceclofenac fájdalomcsillapító hatását a diclofenacnál jobbnak értékelték. A fájdalom intenzitása aceclofenac-kezelés hatására 71%-kal csökkent, míg diclofenac-kezeléskor csak 59% volt ($p < 0,005$). Az aceclofenac csökkentette az arthrosisos betegek ízületeinek érzékenységét, azok gyulladásos duzzanatát, az ízület körüli bőrvörösséget, javította az ízületek hajlíthatóságát és extenzibilitását.

Két, 8 hétig tartó vizsgálatban az aceclofenac hatásosabban csökkentette az ízületek érzékenységét, mint a diclofenac. Az aceclofenac javította a betegek funkcionális kapacitásának jellemzőit (Western Ontario and McMaster /WOMAC/ University index), a betegség állapotát leíró pontszámait, és javította a Gonarthrosis Súlyossági Indexet (GSI) és Osteoarthrosis Súlyossági Indexet (OSI) is, valamint a betegek és az orvosok által megállapított globális értékelés mértékét (Global Assessment of Disease Severity, GADS).

Három vizsgálatban az aceclofenac kifejezetten javította az arthrosis súlyossági indexét és a betegek funkcionális kapacitását, mint a diclofenac vagy a paracetamol. További két vizsgálat azt mutatta, hogy az aceclofenac is és a piroxicam is 30 napon belül szignifikánsan fokozta a térdízület hajlíthatóságát és extenzibilitását, ugyanakkor a betegség súlyossági indexét (GSI/OSI) már a 15. napon javította. Egy másik, 8 hétig tartó vizsgálatban az aceclofenac hatásosabbnak bizonyult, mint a diclofenac az ízületi fájdalom és érzékenység csökkentésében, míg egy másik vizsgálat nem mutatott szignifikáns eltérést az aceclofenac és a diclofenac, a naproxen-, vagy a piroxicamkezelések hatásai között. Egy randomizált, kettős vak, kis betegszámú ($n = 60$) összehasonlító vizsgálatban a naponta 2×100 mg-os dózisban adott aceclofenac és a 3×50 mg adagban adott diclofenac hatásai (fájdalom, mozgásképeség, ízületi érzékenység, ízületi duzzanat, funkcionális kapacitás) között nem volt szignifikáns eltérés. Egy metaanalízisben 8

kettős vak és 1 szimpla vak kísérlet adatainak összesítésekor az aceclofenac hatásai (fájdalomcsökkentés, fizikai aktivitás javítása) között nem volt szignifikáns eltérés az összehasonlításban szereplő további gyógyszerekhez képest, de meg kell jegyezni, hogy a különböző vizsgálatokban szereplő betegek alapadatai jelentősen eltértek egymástól.

Spondylarthritis ankylopoetica

A vizsgálatok szerint a 2×100 mg/nap adagban adott aceclofenac fájdalomcsillapító, reggeli merevséget csökkentő, gerincmobilitást fokozó hatásai legalább olyan intenzívek voltak, mint az indomethaciné, a naproxené, vagy a tenoxicamé. Egy kis betegszámú ($n = 60$) vizsgálatban a napi 2×100 mg adagban adott aceclofenackezelést szükség esetén tramadol + paracetamol ($2 \times 175/325$ mg) fix kombinációval alkalmazták, és a hatékonyságok között csak marginális (nem szignifikáns) különbséget észleltek.

Rheumatoid arthritis

Egy vizsgálat szerint a napi 2×100 mg aceclofenac kedvező hatásai (fájdalomcsillapítás, ízületi gyulladás paraméterei, reggeli ízületi merevség, kézszorítás erőssége) nem tértek el a diclofenac, az indomethacin, a ketoprofen és a tenoxicam hatásától. A fájdalom már a kezelés 15. napja után jelentősen csökkent.

Derékfájdalom

Egy 10 napig tartó, randomizált, kettős vak, multicentrikus, non-inferiority vizsgálatban a degeneratív spondylosis/discopathiában szenvedő betegeknek napi 2×100 mg adagban adott aceclofenac fájdalomcsillapító hatása erősebb volt, mint a 2×75 mg adagban adott diclofenacé: a vizuális analóg-pontszám 61,6 versus 57,3 volt.

Biztonságosság és tolerabilitás

A vizsgálatokban az aceclofenackezelést a betegek jól fogadták. Leggyakoribb a gyomor- bél traktusra gyakorolt mellékhatás (dyspepsia, hasi fájdalom, hányinger, hasmenés), valamint a szédülés, és a májenzimek aktivitásának fokozódása volt. Rendkívül ritka volt a peptikus fekély, illetve vérzés, vagy perforáció ($< 1/10\ 000 - > 1/10\ 000$). A vizsgálatok egyértelműen bizonyították, hogy az aceclofenackezelést a bete-

gek jobban tolerálták, mint más NSAID-terápiát, beleértve a naproxent, a piroxicamot, az indomethacint, és a ketoprofent. Az aceclofenac tolerabilitási profilja hasonló volt a tenoxicaméhoz és a paracetamoléhoz. A WHO Collaborating Center for International Drug Monitoring pharmacovigilance vizsgálata szerint az Egyesült Királyságban a bevezetés utáni első évben az aceclofenac mellékhatásainak gyakorisága ($8,7/10^6$) kisebb volt, mint a meloxicam ($24,8/10^6$), vagy a rofecoxib ($52,6/10^6$) esetében. Ezen belül az aceclofenac által okozott GI vérzés, hasi fájdalom, hypertonia, májtoxicitás, thromboemboliás, illetve a cardiovascularis szövődmény és az oedema gyakorisága kisebb volt, mint meloxicam vagy rofecoxib alkalmazásakor.

Más vizsgálatok szerint aceclofenackezeléssel a GI események gyakorisága szignifikánsan kisebb volt, mint más NSAID esetén. Egy nagy betegszámú vizsgálat (Safety Assessment of Marketed Medicines, SAMM) szerint a rheumatoid arthritisben, az arthrosisban, a spondylarthritis ankylopoeticában szenvedő betegek kezelésakor az aceclofenac ($n = 7890$) mellékhatásainak gyakorisága szignifikánsan kisebb (22%) volt, mint diclofenac ($n = 2252$) esetén (27%). Ezen belül a GI mellékhatások is szignifikánsan ritkábban (11%) fordultak elő aceclofenackezelésben, mint a diclofenac (15%) esetében. Hét, randomizált, osteoarthritis betegek bevonásával végzett klinikai vizsgálat metaanalízise szerint nem volt szignifikáns eltérés az aceclofenacal vagy egyéb NSAID-dal (diclofenac, naproxen, piroxicam, paracetamol) kezeltékben a kezelés abbahagyásának gyakorisága között, azonban az aceclofenac alkalmazásakor a mellékhatások gyakorisága 31%-kal kisebb volt, mint a diclofenac vagy a piroxicam esetében. Egy metaanalízis szerint, amelyben 28 megfigyeléses vizsgálat adatait értékelték, az első GI mellékhatás relatív kockázata (RR) aceclofenac, ibuprofen és celecoxib alkalmazásakor <2 , míg egyéb NSAID esetén $2 - >5$ volt. A közlemény szerint a felső GI mellékhatások relatív kockázata aceclofenac esetén 1,4; ibuprofen esetén 1,8; diclofenac esetén 3,3; naproxen esetén 4,1; piroxicam esetén 7,4 volt.

Aceclofenac alkalmazásával végzett vizsgálatok, illetve a postmarketing tapasztalatok összesítése szerint a cardiovascularis, renális, illetve a dermatológiai eltérések nagyon ritkán fordultak elő.

Megbeszélés

Szerzői vélemény alapján a NSAID-ok alkalmazásakor különös figyelmet kell fordítani a gyógyszer mellékhatásprofiljára. Kiemelik, hogy az aceclofenac fájdalomcsillapító, gyulladáscsökkentő hatása lényegében nem tér el a többi, általánosan alkalmazott NSAID-étól (diclofenac, nabumeton, naproxen, piroxicam, indomethacin, tenoxicam, ketoprofen), azonban mellékhatásainak gyakorisága – különösen a GI mellékhatásai – ritkábbak és enyhébbek, ezért jobb a tolerabilitása. Kiemelik még, hogy az aceclofenac kezelés ára kisebb, mint a többi NSAID-é.

A szemlésző kommentárja

2020-ban a LAM-ban megjelent (<https://doi.org/10.33616/lam.30.000>) közleményemben összefoglaltam a NSAID-ok hatásmechanizmusát, alkalmazásuk területeit, különös tekintettel a tolerabilitásukra. Kiemeltem, hogy:

1. A publikációk alapján **súlyos mellékhatást** leggyakrabban az aceclofenac, leggyakrabban a diclofenac és a ketoprofen alkalmazásakor jelentettek.

2. Úgy tűnik, hogy a **CV rendszert érintő gyógyszer mellékhatások** gyakorisága és súlyossága a NSAID-ok esetében nem függ a COX-1/ COX-2 gátlás arányától.

3. **Renális mellékhatást** leggyakrabban az aceclofenac, gyakrabban a meloxicam, a piroxicam és a naproxen, leggyakrabban a diclofenac és a ketoprofen esetén jelentettek.

4. A **GI mellékhatások** gyakorisága a COX-2-re szelektív NSAID-ok esetén általában ritkább és enyhébb, azonban kivételt képez az aceclofenac, amely nem tekinthető COX-2-re jelentősen szelektív gyógyszernek, azonban az egyéb, pleiotrop hatásai következtében a GI rendszert érintő nemkívánatos hatásai ritkák és enyhék.

5. Mindezek alapján egyet kell értenünk a tudományos társaságok és a hatóságok irányelveivel (FDA, EMA, OSGI, OGYÉI), hogy a NSAID-kezelést a lehető legrövidebb ideig és a legkisebb adaggal kell folytatni. Nincs meggyőző bizonyíték arra vonatkozóan, hogy a CV kockázat növelése tekintetében létezne a többenél kedvezőbb NSAID szer.

Eltérő LDL-célértékek összehasonlítása szélütésen átesett betegekben

Amarenco P, et al. A comparison of two LDL cholesterol targets after ischemic stroke. *N Engl J Med* 2020;382:9-19.

Szemlézte: dr. Varjas Norbert

A tranziens ischaemiás attack (TIA) és az atheroscleroticus eredetű ischaemiás stroke terápiájában a statinokkal történő intenzív lipidcsökkentő kezelés egyértelműen javasolt. Ez a SPARCL vizsgálat eredményein alapul (1), melyben stroke-on átesett betegek-nél 80 mg atorvastatin mellett 16%-kal csökkent a recidív stroke előfordulása a placebocsoporthoz képest. Carotisstenosisban szenvedő betegek alcsoportjában a csökkenés 33%-ot ért el. Egy metaregressziós analízis, befogadva a SPARCL vizsgálat eredményeit is, kimutatta, hogy függetlenül a kiindulási LDL-értéktől, minden 1 mmol/l-es LDL-csökkentés 20%-kal csökkenti az ischaemiás stroke kockázatát.

Az érvényben levő 2014-es AHA/ASA ajánlás (2) is intenzív statinterápiát javasolt atheroscleroticus eredetű ischaemiás stroke után, azonban egyértelműen elérendő LDL-célértékeket nem állapítottak meg, mivel nem volt keményvégpontú vizsgálati adat ennek alátámasztására (a megjelenő vizsgálatokban különböző kitűzött LDL-célértékek voltak).

Egy multinacionális, multicentrikus regiszterbe (TIAregistry.org) TIA-n vagy enyhébb szélütésen átesett betegeket vontak be, akiket TIA-klinikákon követtek öt éves periódusban (3). A betegpopuláció 70%-a részesült statinkezelésben a kórházi távozáskor, és 63%-uk még öt évvel később is szedte a statint. Az utóbbiak körében a kiindulási 3,1 ($\pm 1,1$) mmol/l átlagos LDL-szint a követési időszak végére 2,4 ($\pm 0,8$) mmol/l-re csökkent.

A Treat Stroke to Target (TST) vizsgálat

A vizsgálat hipotézise szerint az alacsonyabb 1,8 mmol/l-es LDL-célérték mellett kevesebb cardiovascularis esemény következik be a TIA-n vagy ischaemiás stroke-on átesett betegek körében, mint egy megengedőbb 2,3–2,8 mmol/l-es LDL-céltartomány esetében.

A randomizált, párhuzamos, eseményvezérelt vizsgálat 61 helyszínen zajlott Franciaországban, valamint 16 helyen Dél-Koreában. Azokat a 18 évesnél idősebb (Dél-Koreában 20 év feletti) betegeket vonták be, akik a megelőző három hónapban ischaemiás stroke-on estek át és a módosított Rankin-skálán 0–3 score-értékük volt, illetve azokat, akiknek az elmúlt 15 napban TIA-juk zajlott (legalább egy végtag bénulásával vagy beszédzavarral, legalább 10 percig tartó tünetekkel). A bevont alanyok képalkotó eljárással igazolt atheroscleroticus betegek voltak, az extra- vagy intracranialis erekben szűkülettel, legalább 4 mm vastagságú atheroscleroticus plakk ábrázolódott az aortaívben, vagy ismert coronariabetegségük volt a kórtörténetben.

A betegeket 1:1 arányban randomizálták egy alacsonyabb LDL-célértékű csoportba (1,8 mmol/l) és egy magasabb LDL-célértékű csoportba (2,3–2,8 mmol/l). A célérték elérése érdekében a vizsgálok bármilyen típusú és bármilyen dózisú statinkezelést indíthattak, majd három héttel később egy LDL-meghatározás alapján a statin dózísát módosíthatták, illetve szükség esetén ezetimibterápiával egészíthették ki. Az utánkövetés ellenőrzést hathavonta végezték LDL-méréssel, és ennek függvényében lehetett módosítani a terápiát. A vizsgálat elsődleges kompozit végpontja a major adverz cardiovascularis események (MACE) megjelenése volt: nem halálos agyi infarktus, nem halálos myocardialis infarktus, instabil angina miatti sürgős coronaria-revascularisatio, sürgős carotisrevascularisatióval kezelt TIA és cardiovascularis halálozás.

A TST vizsgálat eredményei

A vizsgálatba 2010 és 2018 között 2860 beteget vontak be. A kiindulási átlagos LDL-szint mindkét csoportban 3,5 mmol/l volt. A medián utánkövetési idő az alacsonyabb LDL-célértékű csoportban 3,5 év (2–6,7 év) volt, míg a maga-

sabb LDL-célértékű csoportban 3,6 év (2–6,7 év). A vizsgálat alatt az alacsonyabb LDL-célértékű csoport 65,9%-ban, a magasabb LDL-célértékű csoport 94,0%-ban csak statinterápiában részesült, míg 33,8%, illetve 5,8% statin és ezetimib kombinált kezelést kapott.

A medián utánkövetési időnél az alacsonyabb LDL-célértékű csoportban 1,7 mmol/l volt az átlagos elért LDL-szint, míg a másik csoportban 2,5 mmol/l. A kitűzött terápiás tartományban töltött idő az alacsonyabb célértékű csoportban 52,8% volt, a magasabb célértékű csoportban 32,2%. Az alacsonyabb célértékű csoportban a betegek 47,2%-ban célérték felett voltak, a másik csoportban azonban az LDL-szint 48,5%-ban a céltartomány alatt volt ($<2,3$ mmol/l), míg 16,8%-ban ezt a megengedőbb céltartományt sem sikerült elérni ($>2,8$ mmol/l).

Primer végponti esemény az alacsonyabb LDL-célértékű csoportban 8,5%-ban fordult elő (121 esetben a 1430 betegből), a magasabb LDL-célértékű csoportban pedig 10,9%-ban (156 esetben az 1430 betegből) (HR 0,78; 95% CI 0,61–0,98; $p = 0,04$), ami 22%-os relatív kockázatcsökkenést jelentett. Fő végponti eseményként az agyi infarktust tekintették. A többi végponti esemény az alacsony előfordulási számok miatt összehasonlításra érdemben nem volt használható.

Adverz események tekintetében a koponyaűri vérzés az alacsonyabb LDL-célértékű csoportban 18 esetben fordult elő (1,3%), a másik csoportban pedig 13 esetben (0,9%) (HR 1,38; 95% CI 0,68–2,82). Újonnan kialakult diabetest (éhomi vércukorszint ≥ 7 mmol/l vagy $HbA_{1c} \geq 6,5\%$) fedeztek fel 103 betegnél (7,2%) az alacsonyabb célértékű csoportban, és 82 betegnél (5,8%) a magasabb célértékű csoportban (HR 1,27; 95% CI 0,95–1,70).

A TST vizsgálat megbeszélése

Összegezve a vizsgálati eredményeket, kijelenthető, hogy az alacsonyabb, 1,8 mmol/l alatti LDL-célértékű csoportban kevesebb cardiovascularis esemény következett be, mint a betegek megengedőbb LDL-céltartományában. A vizsgálatban a betegek 33,8%-ában az LDL-koleszterin csökkenését statinterápiához adott ezetimibkezeléssel sikerült elérni.

Összevetve a vizsgálatot a TIAregistry.org adatbázisából származó adatokkal, ahol ischaemiás stroke-on vagy TIA-n átesett betegnél az átlagosan 2,4 mmol/l LDL-koleszterin-szint mellett az 5 év alatt bekövetkező major cardiovascularis események kockázata 13% volt (az

akkor érvényben levő lipidcsökkentésre irányuló ajánlások alapján történt kezelés ellenére), a TST vizsgálatban az 1,8 mmol/l alatti LDL-célértékű csoportban további kockázatcsökkenés volt megfigyelhető.

Tekintettel az LDL-koleszterin-szint és a cardiovascularis események kockázata közötti kapcsolatra, ez a vizsgálat is alátámasztja a lipidcsökkentő vizsgálatok metaanalíziseit, miszerint alacsonyabb LDL-szint esetén jobb eredmények és kisebb cardiovascularis kockázat érhető el.

Adverz események előfordulásánál számszerűleg több intracranialis vérzés lépett fel az alacsonyabb LDL-célértékű csoportban, azonban a különbség nem volt szignifikáns. Újonnan kialakult diabetes esetében sem jelentkezett szignifikáns különbség a két csoportban, amit azért fontos hangsúlyozni, mert a SPARCL vizsgálatban a 80 mg atorvastatin terápiában részesített csoportban 30%-kal több új keletű diabetes igazolódott, mint a kontrollcsoportban.

Mindezen eredményeket azonban a vizsgálat idő előtti leállításának ismeretében kell értelmezni, ugyanis a szponzor így döntött a pénzügyi megfontolások alapján.

A szemlésző kommentárja

Részletesen áttekintve a közleményt, továbbá figyelembe véve a vizsgálat kezdetét, időtartamát és célját, miszerint pontosan meghatározott LDL-koleszterin-célértékek tekintetében vizsgálták a recidív cardiovascularis események előfordulását, megállapítható, hogy az adott időszakban szükség volt ilyen és ehhez hasonló klinikai vizsgálatokra hatékonyabb szekunder prevenciós kezelések bevezetése érdekében. Mindazonáltal a vizsgálati időszakban több olyan tanulmány jelent meg, amelyek ennél szigorúbb célértékek mellett vizsgálták a cardiovascularis kockázat csökkenését. A TST vizsgálat lezárásának évében (2019) már megjelent az ESC új dyslipidaemia-irányelve (4), amely pontosan meghatározta (és a korábbiakhoz képest szigorította) a különböző cardiovascularis kockázati csoportba tartozó betegek vonatkozó LDL-célértékeit. Az ajánlás alapján a TST vizsgálatban részt vevő betegek (stroke-on vagy TIA-n átesett betegek) már egyértelműen az igen nagy cardiovascularis kockázatú csoportba sorolandók, ahol a vizsgálatban kitűzött célértékeknel jelentősen alacsonyabb ($<1,4$ mmol/l és a kiindulási LDL-érték legalább 50%-os csökkenése) LDL-célérték elérése I/A ajánlással szerepel.

Feltételezhetően az vezetett a TST vizsgálat idő előtti leállításához (a tervek szerint 2019 végéig tartott volna), hogy a párhuzamos hasonló célkitűzésű vizsgálatban szereplő alacsonyabb LDL-célérték jelentős cardiovascularis kockázatsökkentő hatását, és ezzel párhuzamosan a bizonyítékok erősödését észlelték. Az eredményeket látva azonban ebből a vizsgálatból is ugyanazt a következtetést vonhatjuk le, vagyis az LDL-koleszterin-szint egyre agresszívebb csökkentése hozzájárul a cardiovascularis kockázat további csökkenéséhez, tehát minél alacsonyabb (az elért LDL), annál jobb a (cardiovascularis) kimenetel. Az európaival ellentétben a 2021-ben közzétett legfrissebb AHA/ASA ajánlás (5) – amely főként SPARCL és TST vizsgálat eredményein alapul – a szekunder prevencióban elérendő LDL-célértéket $<1,8$ mmol/l-ben határozta meg. A háttérben az a tény állhat, hogy mindkét említett vizsgálatban az erőteljes LDL-koleszterin-csökkentő kezelésben részesülő csoportban adverz eseményként több intracranialis vérzést észleltek. Azóta viszont több vizsgálati eredmény született (például a PCSK9-gátló alirocumab hatásosságát bizonyító ODYSSEY vizsgálat) (6), amelyben további szignifikáns LDL-csökkenés mellett az intracranialis vérzések száma nem különbözött a placebo-csoporttól.

Mi lehet 2022 első felében a vizsgálat üze-

nete, illetve klinikai relevanciája? Határozottan kijelenthető, hogy 2022-ben is kiemelt fontosságú az LDL-koleszterin-szint-csökkentő terápiák hangsúlyozása, a célértékekre való LDL-csökkenés mielőbbi elérése – nemcsak a coronariaesemények után. A 2021-ben kiadott európai cardiovascularis prevenció irányelv (7), amelyet a LAM hasábjain már részletesen ismertettünk, ismételten aláhúzza ennek jelentőségét. Köztudott, hogy a betegek körében drasztikus mértékben észlelhető a „koleszterincsökkentők” önkényes elhagyása. Ezért érdemes kiemelt figyelmet fordítani a betegek edukációra a terápiaadherencia növelése érdekében, és felhívni a betegek figyelmét az elérhető nyereségre és a terápia elhagyásának vagy hanyag alkalmazásának veszélyeire. A jelenlegi érvényben levő ajánlások alapján az LDL-csökkentő terápiákat azonnali nagy dózisú statinkezeléssel javasolt megkezdeni az LDL-célérték mielőbbi elérése érdekében. Fontos kiemelni, hogy a hatékony, gyors és kellő mértékű LDL-koleszterin csökkenéséhez a statin-monoterápia számtalan alkalommal nem elegendő, így elengedhetetlen az ezetimib alkalmazásának előtérbe állítása, ami szintén nagymértékben hozzájárul a cardiovascularis kockázat hatékony csökkenéséhez, és a beteg együttműködésének növelése érdekében számtalan kombinációs készítmény formájában áll rendelkezésünkre.

Irodalom

1. Sillesen H, Amarenco P, Hennerici MG, et al. Atorvastatin reduces the risk of cardiovascular events in patients with carotid atherosclerosis: a secondary analysis of the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) trial. *Stroke* 2008;39:3297-302. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.108.516450>
2. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2014;45:2160-236. <https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000024>
3. Amarenco P, Labreuche J. Lipid management in the prevention of stroke: review and updated meta-analysis of statins for stroke prevention. *Lancet Neurol* 2009;8:453-63. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70058-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70058-4)
4. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *European Heart Journal* 2020;41(1):111-88.
5. Kleindorfer DO, Towfighi A, Chaturvedi S, et al. 2021 Guideline for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: A Guideline from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2021;52(7):e364-e467. <https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000375>
6. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2018;379(22):2097-107. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1801174>
7. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, et al. ESC Scientific Document Group: 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies With the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *Eur Heart J* 2021;42(34):3227-337.

A MOTESZ 2022. évi interdiszciplináris fórumai

A korábbi évekhez hasonlóan, a MOTESZ és tagegyesületei 2022-ben is több interdiszciplináris fórumot szerveznek. A rendezvényeken olyan, a különböző szakterületeken gyakran felvetődő témák megvitatása a cél, amelyekről a résztvevők szívesen osztják meg ismereteiket, tapasztalataikat, és

hallgatják meg a más szakterületen dolgozó kollégák gondolatait, hozzászólásait. Ezekkel a fórumokkal kívánunk lehetőséget teremtetni a kezdeti terápiák vagy eljárások első lépéseinek megvitatására.

A MOTESZ elnöksége

Több mint ultimum refugium

A negatívnyomás-terápia széles körű használatának lehetőségei

A Magyar Orvostársaságok és Egyesületek Szövetsége
és a Negatívnyomás-terápiával a Sebgyógyulásért Egyesület
interdiszciplináris fóruma

2022. május 24.

Sebészeti, Transzplantációs és Gasztroenterológiai Klinika
(1082 Budapest, Üllői út 78.)

A rendezvény fővédnöke: Prof. dr. Horváth Ildikó egészségügyért felelős államtitkár

A sebkezelési eljárásokat használó szakemberek mind szélesebb körben alkalmazzák eredményesen a negatívnyomás-terápiát, ami a Covid-19-pandémia idején igen nagy szerepet játszott. A terápiát már nem kell bemutatni. A fórum célja az indikációs kör bővítése, ahol a krónikus sebek kezelésétől kezdve a sebészet különböző területein keresztül a bőrgyógyászatban történő alkalmazásig, lehetőség nyílik a tapasztalatok megosztására, a terápiához kapcsolódó sikerek, nehéz esetek, dilemmák során felvetődő kérdések megvitatására.

A rendezvényen emellett sor kerül a negatívnyomás-terápia pályázati kiírás alapján beérkezett pályaművek ismertetésére, díjak átadására.

Program

Prof. dr. Szijártó Attila: Az NPWT indikációs körének bővülése, a „bridging terápiától” a végleges ellátásig

Prof. dr. Szokoly Miklós: A diabéteszes láb sebeinek kezelése során szerzett tapasztalatok negatívnyomás-terápia alkalmazásával

Dr. Várhelyi Levente: Negatívnyomás-terápia a traumatológiában

Dr. Both Béla: A negatívnyomás-terápia szerepe a rehabilitációs munkában, kiemelve egy csípőízületi infekció sikeres kezelését

Dr. Benkő László: A negatívnyomás-terápia helye az érsebészetben

Dr. Szabó Éva: NPWT kezelés égett betegek ellátása során

Szabóné dr. Révész Erzsébet: Az NPWT hatékonysága szakmánként, irodalmi adatok áttekintése

Dr. Szentkereszt Zsolt: Miért az első választás a negatívnyomás-terápia az általános sebészeti gyakorlatban?

Prof. dr. Harsányi László: Az „Innovatív sebkezelési technológiák” című szakmai pályázatra érkezett pályamunkák értékelése, díjátadás

A sürgősségi ellátás koronavírus-járvánnyal kapcsolatos specifikumai

A Magyar Oxyologiai Társaság, az Országos Mentőszolgálat, a Nemzeti Népegészségügyi Központ, a Magyar Infektológiai és Klinikai Mikrobiológiai Társaság, a Magyar Mentő és Mentőtisztí Egyesület rendezvénye
2022. szeptember 9.

Az elmúlt két esztendő az élet minden területén, különösen a medicinában, a világjárvánnyal folytatott küzdelem jellemezte. A sürgősségi ellátás szervezetei az első vonalban teljesítettek szolgálatot. Igazi interdiszciplináris összefogásra volt és van szükség a világjárvány leküzdésére.

A történetek ismertetésére, a tanulságok összegzésére, a jövő teendőinek meghatározására az alábbi szervezetek és társaságok részvételével kerül sor szeptember eleji rendezvényre: a Magyar Oxyologiai Társaság, az Országos Mentőszolgálat, a Nemzeti Népegészségügyi Központ, a Magyar Infektológiai és Klinikai Mikrobiológiai Társaság, a Magyar Mentő és Mentőtisztí Egyesület, a Magyar Epidemiológiai Társaság, Magyar Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Társaság, a Magyar Belgyógyász Társaság, a Magyar Dermatológiai Társulat, a Magyar Gyermekaneszteziológiai és Intenzív Terápiás Társaság, a Magyar Gyermekorvosok Társasága, a Magyar Kardiológusok Társasága, a Magyar Neurológiai Társaság, a Magyar Resuscitatio Társaság, a Magyar Stroke Társaság, a Magyar Sürgősségi Orvostani Társaság Közhasznú Egyesület, a Magyar Thrombosis és Haemostasis Társaság, a Magyar Tüdőgyógyász Társaság, a Magyar Általános Orvosok Tudományos Egyesülete.

A világjárvány leküzdésében jelentős szerepet betöltő magyar tudós, *Karikó Katalin* szellemiségét követve tartjuk fontosnak a sürgősségi ellátásban nyert hazai tapasztalatok és eredmények ismertetését és megvitatását.

A gyermekkori daganatos betegséget túlélők hosszú távú gondozása

A Magyar Endokrinológiai és Anyagcsere Társaság és a Magyar Gyermekonkológiai Hálózat fóruma
2022. október 26.

A gyermekkori daganatos betegségek gyógyításában számos területen igen jelentős áttörés történt az elmúlt évtizedekben. Egyre nagyobb azoknak a betegeknek az aránya, akik alapbetegségükből valóban gyógyultnak tekinthetők, nemcsak elérik a felnőttkort, de valóban hosszú távú túlélésre számíthatnak. A gyermekkorban elszenvedett daganatellenes kezeléseknek azonban hosszú távú egészségkárosító hatásai is vannak, amelyek sokszor csak évtizedekkel később mutatkoznak meg. Emiatt a betegek hosszú távú, szakértő multidiszciplináris gondozása szükséges, amely jelenleg nem megoldott.

A fórum közvetlen szakmai célkitűzése a szakmai háttér megteremtése és párbeszéd kezdeményezése a társszakmák minél szélesebb körével az alábbi célok megvalósításához:

1. Túlélő útleveél (*survivorship passport*) létrehozása

A gyermekonkológiai gondozásból való elbocsátáskor minden betegről készül egy standardizált dokumentum, amely a pontos diagnózist, a kezelés időtartamát és természetét, illetve a kezelés következtében potenciálisan fellépő késői toxicitásokat tartalmazza vázlatos gondozási javaslatokkal. Ezt a dokumentumot feltöltik az EESZT-be, így a beteg minden későbbi kezelőorvosa számára hozzáférhető lesz.

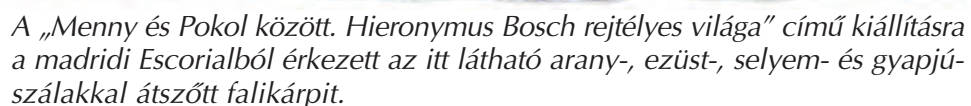
2. Tranzíciós irányelv létrehozása

A gyermekkori daganatellenes kezelés következtében fellépő késői toxicitások követésére javasolt szűrővizsgálatokra vonatkozó szakmai iránymutatás.

3. Túlélő gondozási központok kialakítása

A gyermekkori daganatos betegséget túlélők onkológiai kezelésének lezárását követő utógondozását koordináló multidiszciplináris központ létrehozása, amely egyben „tranzíciós klinika” is, azaz segíti a betegek gördülékeny átadását a multidiszciplináris gyermekellátásból a multidiszciplináris felnőtt gondozásba.

Aszklepion



A képen ismeretlen művész alkotása Hieronymus Bosch után: *Földi gyönyörök kertje*, 1550–1560 körül.

Madrid, Palacio Real, Patrimonio Nacional, Colecciones Reales



A microglia lehet az Alzheimer-kór kulcsa

Pósfai Balázs, a Kísérleti Orvostudományi Kutatóintézet munkatársa és a Semmelweis Egyetem Tudományos Diákköri Tanácsának titkára nyerte el idén az orvostudományi Junior Prima díjat, az agykutatás területén elért eredményeiért, de legfőképpen a microgliasejtek (vagyis az agy immunsejtjei) különleges viselkedésének felfedezéséért. Az agykutató eredményei szerint e sejtek, amelyek pontos feladatáról, viselkedésükről még nagyon sokat nem tudunk, egyszer még számos neurodegeneratív betegség kezelésében játszhatnak fontos szerepet.

– Minek tulajdonítja, hogy elnyerte a Junior Prima díjat? Ez egy életműdíj, és Ön még egészen fiatal, hiszen a kilencvenes években született. Vagy inkább egy konkrét felfedezést jutalmaztak az elismeréssel?

– Úgy gondolom, kellett hozzá az, hogy már évek óta folyamatosan tudományos sikereket érünk el, de a fő ok szerintem mégis az egy-két évvel ezelőtti a *Science* tudományos folyóiratban megjelent publikációnk volt, ami nagy nemzetközi visszhangot váltott ki. Mostanáig több mint kétszázszor hivatkoztak erre a cikkre. A tanulmány egy viszonylag alapvető és egyszerűen megérthető mechanizmust ír le, és egy olyan terület működéséről szolgál információval, amely eddig szürke zóna volt az idegtudományban. A tanulmányban egy addig ismeretlen, de alapvető fontosságú kapcsolatot írtunk le az idegsejtek, illetve az agyi immunsejtek, vagyis a microgliasejtek között. Büszke vagyok arra, hogy az elmúlt években kutatásokban már részt vevő tudományos diákköri hallgatóként, illetve már végzett kutatóként is több kitüntetést is nekem ítéltek, vagyis volt már előzménye ennek a díjnak.

– Valóban, az Önnel kapcsolatosan megjelent cikkek szinte mindegyike utal a 2020-as *Science*-cikkre. Mi volt ebben a kutatási eredményben olyan korszakalkotó?



Pósfai Balázs

– A microgliasejtek felelősek az agyban szinte minden immunfolyamatért. A szervezet többi részén számos különböző, bizonyos folyamatokra specializált immunsejt működik (lymphocyták, granulocyták, makrofágok és így tovább), de az agy ilyen szempontból különleges, a kör-

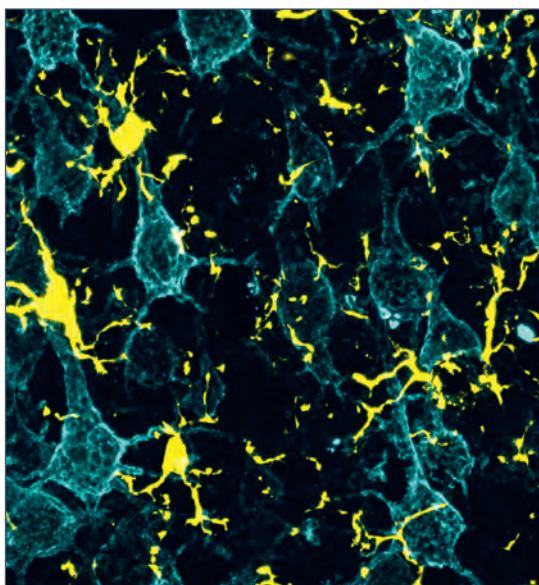
nyezetétől teljesen elzárt világ. Az agyban a microgliasejtek kezelnek mindenféle sérülést. Az agy azért is specifikus, mert az idegsejteket ugyan számszerűleg potenciálisan pótolni lehet, de a hálózatban elfoglalt helyét, számos összeköttetését lehetetlen visszaállítani, ugyanis az egyes idegsejtek több tízezer másik idegsejttel állnak kapcsolatban. Vagyis minden idegsejt kiemelkedően értékes, ha elveszítünk egyet, még abban az esetben is, ha a „helyére lép” egy másik, ez nem fogja tudni pótolni az elvesztett idegsejt funkcióját. Ezért nagyon fontos a problémák megelőzése, és a kóros elváltozások azonnali elfojtása.

– *És ebben a megelőzésben van szerepe a microgliának?*

– Igen, mi azt fedeztük fel, hogy a microgliasejtek képesek lehetnek megelőzni a bajt. Tehát nemcsak azt érzékelik, hogy már előrehaladott a károsodás, és az idegsejtekből kiáramlanak a veszélyt jelző szignálok, hanem már előre reagálnak rá. A microgliasejtek nyúlványai folyamatosan mozognak, ezzel egyedülállóak az egész agyban, ahol semelyik más kifejtett, végső helyét elfoglalt sejt nem mozog. Ennek a dinamikus mozgásnak a pontos okai nem ismertek, de kiváló alapot nyújtanak a környezetükben található sejtekkel való átmeneti kapcsolatok kialakítására. Felfedeztük, hogy a microglianyúlványok megérintik az idegsejt sejttestjeit, és ezek a kapcsolatok hosszú időn keresztül fennállnak. Ezáltal kétirányú kommunikáció jön létre az idegsejt és a microgliasejt között, amelyben a microglia információt kaphat az idegsejt aktuális állapotáról, valamint – feltételezésünk szerint – szükség esetén az idegsejtre nézve káros anyagokat vehet át, illetve az idegsejtek számára létfontosságú metabolitokat adhat át. Ezen kapcsolaton keresztül az idegsejtek bármilyen kóros elváltozását már a kezdeti fázisban észlelni képes a microglia.

– *Mennyire volt váratlan a microglia ilyen sokrétű funkciója?*

– Az utóbbi öt-tíz évben egyre több tanulmány született arról, hogy a microgliának nemcsak a patológiában, de az egészséges idegrendszeri folyamatokban is jelentős szerepe van. Arról is egyre több adat állt rendelkezésre, hogy milyen neuronális feladatokat befolyásolnak, de azt, hogy hogyan, milyen útvonalon keresztül értesülnek a microgliasejtek az aktuális feladatról, illetve hogyan lehetnek képesek alapvető neuronális folyamatokba beleszólni, az nem volt ismert. Már tudtuk, hogy a microglia nyúlványai megérintik az idegsejtek között kapcsolatot teremtő szinaptikus profilokat, de ez nem



A microgliasejtek (sárga) nyúlványaikkal kapcsolódnak a neuronok (kék) sejttestjéhez (egéragykéreg, konfokális lézermikroszkópos felvétel). A kép Cserép Cs, Pósfai B, et al., Science 2020. cikk alapján készült (DOI: 10.1126/science.aax6752)

magyarázta meg például azt, hogy a microgliasejtek hogyan befolyásolják a neuronok transzkripció aktivitását, a differenciálódásukat, migrációjukat. Egyetlen idegsejthez akár tízezer szinapszis is tartozhat, ráadásul e szinapszisok nagy része az idegsejtek nyúlványain van, az életben maradás szempontjából alapvető fontosságú organelleket tartalmazó sejttesttől gyakran rendkívül távol. Tehát, ha csak a szinapszisokat érintené a microglia, abból még nem tudná, hogy az adott idegsejt központi organelleiben mire van szükségük, hiszen azok távol találhatók onnan. Kézenfekvő, hogy a microglia a neuronok sejttestjével is közvetlen kapcsolatba lép, mégis mi írtuk le először.

– *Ritka ez a jelenség?*

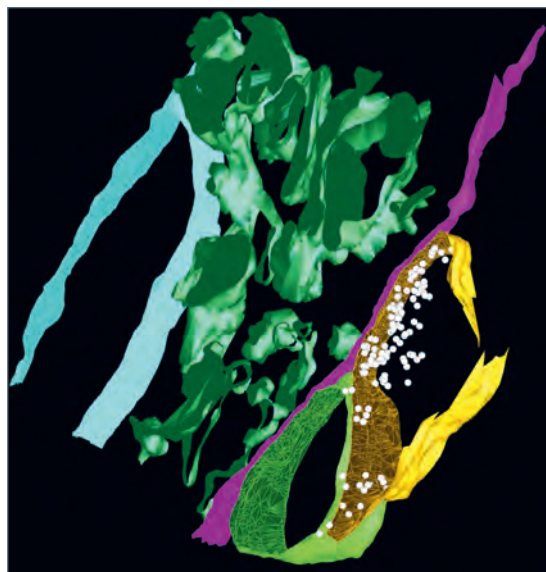
– Egyáltalán nem ritka, egy időpillanatban az idegsejtek több mint kilencven százalékának sejttestjéhez csatlakozik microglianyúlvány – mind egerek, mind pedig az emberek agykérgében. Az általunk vizsgált fixált idegszöveten a valóság egy kimerevített pillanatát tudjuk vizsgálni. Az in vivo felvételeken viszont jól látható a microgliasejtek nyúlványainak igen dinamikus mozgása, ezért nagyon valószínű, hogy hosszabb időintervallumot vizsgálva az összes idegsejt felszínén kialakulnak ilyen átmeneti kapcsolatok.

– Ezek szerint a microgliasejtek abban is egyedülállóak a többi immunsejthez képest, hogy nemcsak pusztítják a károsodott idegsejteket, de adott esetben meg is tudják javítani őket.

– Fontos látni, hogy alapvetően a szervezetünk immunrendszere azért dolgozik, hogy a szöveti integritást megtartsa, a homeosztázist biztosítsa. A microglia megítélése kettős: vannak jelek jótékony hatására, de látszólagos károsító hatására is. Előrehaladott Alzheimer-kór esetén például a microgliával kapcsolatos egyik megfigyelés szerint, ha a microgliasejteket gátoljuk az agyban, akkor csökken a szinapszisvesztés mértéke. Ebből arra a következtetésre jutottak, hogy a microglia negatív szerepet tölt be, rontja a betegség kimenetelét. De ez a kép korántsem annyira fekete-fehér. Az Alzheimer-kór nagyon lassan kialakuló, összetett mechanizmusokon alapuló betegség. Késői stádiumban elképzelhető, hogy a microglia eljut abba a fázisba, ahol már valóban gyorsítja a betegség progresszióját. A mi feltevésünk szerint azonban az Alzheimer-kór kialakulási fázisában a microglia amíg csak tudja, igyekszik fenntartani az egészséges idegrendszert. A microgliával kapcsolatos „barát vagy ellenség” kérdéskör alapját valószínűleg az adja, hogy gyulladásos folyamatok esetén a microglia kezdetben a gyulladást elősegítő, úgynevezett proinflammatorikus citokineket termel, mert így teremti meg magának azt a miliőt, amelyben a leghatékonyabban tud regenerációs tevékenységet kifejtetni. Egy ponton azonban ez a törekvés átvált, és a microglialis transzkripció elkezd a gyulladás lecsengésének irányába hatni. De ha nagymértékű a sérülés, esetleg a gyulladást kiváltó ok tartósan fennáll (mint Alzheimer-kór esetében a fehérjeaggregátumok krónikus jelenléte), vagy a microglia saját szabályozórendszere károsodott, akkor előfordulhat, hogy a gyulladásérsítő állapot tartósan fennáll, és ily módon a microglia végső soron káros folyamatokat fog támogatni.

– Az egészséges idegrendszerben mi a microglia pontos feladata?

– Azt látjuk, hogy ahhoz, hogy zavartalanul tudjon működni az egészséges idegrendszer, elengedhetetlen a microglia segítsége. Az emberi idegrendszert körülbelül 85 milliárd idegsejt alkotja, és ugyanennyi gliasejt segíti őket. Az idegsejtek működése során nagy mennyiségű melléktermék jön létre, amit el kell szállítani, le kell bontani valahogyan. Az agy nyirokkeringése nem érhet el közvetlenül minden egyes idegsejt közelébe, ezért kézenfekvő, hogy a dinamikus nyúlványokkal rendelkező, minden sejttel közvetlen kapcsolatot kialakítani képes microgliasej-



Az újonnan felfedezett microglia-idegsejt kapcsolat különleges ultrastruktúrával rendelkezik (microglialis nyúlvány – sárga, idegsejtmembrán – magenta, mitokondrium – kék, endoplazmatikus retikulum – sötétzöld, neuronális axonvégződés – világoszöld, P2Y12-receptorok – fehér; elektron-tomográfiás felvétel 3D rekonstrukciója). A kép Cserép Cs, Pósfai B, et al., Science 2020. cikk alapján készült (DOI: 10.1126/science.aax6752)

tek a káros melléktermékek elszállításában is szerepet játszanak. A microgliák további különlegessége, hogy folyamatosan osztódnak, ezért az idegrendszer „feláldozható” sejtjei. Például a mérgező anyagcseretermékeket magukba zárhatják, és ennek következtében el is pusztulhatnak, mivel pótolni lehet őket.

– Bár jól tudjuk, hogy a biológiai alap kutatási eredmények csak sok idő elteltével eredményezhetnek klinikai fejlesztéseket, új terápiát, de Ön mégis csak Alzheimer-kóros, illetve stroke-on átesett emberek agyát vizsgálja, és nyilván sok érintett betegben és családtagjaikban merülhet fel, hogy esetleg a microglia funkciójának befolyásolása lehet e betegségek gyógyításának kulcsa. Mennyire reális ez az elgondolás?

– Az eredményes gyógyítás akkor lesz reális, ha megértjük az Alzheimer-kór patofiziológiáját, amittől elég messze állunk. De mi is végzünk ilyen irányú kutatásokat. Ennek része volt a két évvel ezelőtti Science-ben közölt tanulmány is, amelyben többek között post mortem humán mintákat is vizsgáltunk. Azt találtuk az emberi agyszövetben, hogy az egérmódelben tett megfigyelések teljes mértékben állnak az emberre is.

Az általunk használt emberi minták stroke-ban elhunyt betegek agyszövetéből származtak. Azt találtuk, hogy a microglia szerepe abban érhető tetten leginkább, hogy a stroke-ot követően mekkora területen hal el az agy. A stroke hatására átmeneti vagy tartós oxigénhiány keletkezik az elzáródott artéria ellátási területén. Ennek a magjában oly mértékű a tápanyaghiány, hogy az idegsejtek pusztulásán semmilyen módon nem lehet segíteni. De a maggal szomszédos határzónában a microgliasejtek próbálják életben tartani az idegsejteket. Transzlációs szempontból rendkívül fontos lehet, hogy a páciensnél bekövetkezett stroke után és az intervenció megkezdése előtt, valahogy segítsük a microglia idegsejtmentő tevékenységét. Ehhez azonban először meg kell értenünk a microglialis segítségnyújtás pontos mechanizmusát. Ideális esetben valamilyen microgliát segítő hatóanyaggal késleltethetnénk az idegsejtek pusztulását a határzónában, és ezzel megnyújthatnánk a terápiás időablakot, amikor még hatékonyan avatkozhatunk be az agyszövet minél nagyobb részének megmentése érdekében.

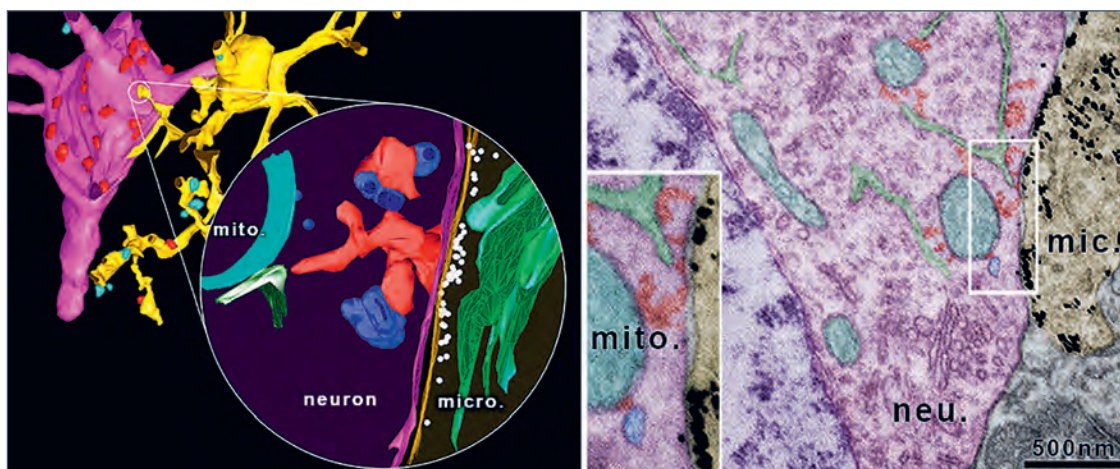
– Mennyire előrehaladottak ezek a kutatások?

– Egyelőre nehéz kérdésnek tűnik, hogy ezeket az elveket hogyan alkalmazhatjuk a terápiában. Ugyanis nagyon keveset tudunk a microglia tevékenységéről a stroke-os agyban. Ami pedig még fontosabb, arról is nagyon keveset tudunk, hogy az egészséges agyban mit csinál a microglia. Az én munkám jelenleg a microglia alapfelada-

tainak megértésére irányul. Az agy esetében különösen igaz az, hogy szigorúan tilos belenyúlnunk bármilyen folyamatba, amíg nem tudjuk, hogy ezzel milyen más, alapvetően jól működő funkciókat ronthatunk el. Például indokolható cél lehet az, hogy gátoljuk a microgliát, hogy az az Alzheimer-kóros betegben ne pusztítsa el a szinapsziseket. De elképzelhető, hogy ezzel az egészséges agyterületeken sokkal nagyobb kárt okozunk, mint amennyit talán segítünk az amiloidplakkok által érintett agyterületeken. Sajnos a microglia, illetve az Alzheimer-kór mechanizmusainak megértése gyerekcipőben jár. De nekem hosszú távon egyértelműen az a legfontosabb célom, hogy a microgliát érintő felfedezéseinket át tudjuk ültetni az orvoslásba.

– Egyes vélemények szerint a neurodegeneratív betegségek kutatása azért olyan népszerű, azért foglalkozik ezzel nagyon sok laboratórium a világban, mert ez a betegségcsoport a gazdag nyugati időseket érinti, akik ki fogják tudni fizetni a gyógyszert, és ha valaki vagy valamelyik gyógyszercég áttörést ér el például az Alzheimer-kór terápiájában, azzal megnyeri az aranytojást tojó tyúkot. Mennyire tartja ezt a véleményt jogosnak?

– Nyilván van a kutatásoknak olyan része, amelyet a jövőbeli terápia iránti kereslet motivál, és a kutatási pályázatok elbírálásakor is segíthet, ha a pályázó a neurodegeneratív betegségeket is megjelöli a kutatás célpontjaként. De látni kell, hogy a neurodegeneratív betegségek kutatása



Bal: A konfokális pásztázó mikroszkópia, illetve elektronmikroszkópia (kinagyított részlet) alapján készült 3D rekonstrukción látható, ahogyan a microgliasejt (sárga) nyúlványa az idegsejt (magenta) felszínén megéri a különleges szerkezetű kommunikációs „forró pontot”.

Jobb: Egy ugyanilyen kapcsolódási pont transzmissziós elektronmikroszkóppal készült felvétele. A kinagyított részleten jól megfigyelhetők többek között a forró pontot alkotó mitokondrium, illetve a microglia membránjában felhalmozódó P2Y12 receptorok (fekete szemcsék). A kép Cserép Cs, Pósfai B, et al., Science 2020. cikk alapján készült (DOI: 10.1126/science.aax6752)

elképesztően nehéz és összetett feladat. Az állatmodellek csak korlátozottan használhatók, mert bár szinte korlátlanul rendelkezésre állnak, az egérben nyilvánvalóan nem ugyanolyan az Alzheimer-kór kialakulása, mint egy emberben – és akkor még nem is vettük figyelembe az egyéni különbségeket a páciensek esetén. Annak is csak korlátozott a létjogosultsága, hogy például egy betegségre hajlamosító génmutációt átültessünk az egérbe, mert az Alzheimer-kór multifaktoros betegség. Van szerepe benne a genetikai hajlamnak is, de a legtöbb esetben nem egyetlen mutáció okozza, az emberre ható környezeti faktorokat pedig nagyon nehéz egérben modellezni. De az emberben is nagyon nehéz a neurodegenerációt vizsgálni, mert mire megjelennek a tünetek, már régen elkéstünk. Sokszor addigra már évtizedekre vagyunk attól a ponttól, ahol jó eséllyel hatékonyan avatkozhattunk volna be. Sokat, mégis oly keveset tudunk ezekről a kórképekről, így minden velük kapcsolatos kutatás hasznos, függetlenül a motivációjától. Egyértelmű, hogy akkor várható eséllyel az áttörés, ha minél többet megtudunk egy betegségről.

– *Bár jelenleg a Kísérleti Orvostudományi Kutatóintézet munkatársa, emellett a Semmelweis Egyetem Tudományos Diákköri Tanácsának titkára is, és természetesen egyetemi hallgató korában is TDK-zott. Mennyire segítette ez az időszak a későbbi kutatói karrierjét?*

– Rendkívül sokat segített, sőt biztos vagyok abban, hogy nem kaphattam volna meg ezt a Junior Prima díjat sem, ha nem kezdem el a tudományos munkát már a diploma előtt. Még, ha a témám akkor más is volt – a kutatási módszereket, a kutatói gondolkodás alapjait megismerhettem. Ez volt az alapja annak, hogy lényegében a doktori tanulmányaim második évére összejöhett az a mennyiségű eredmény, amelyet a világ egyik legnagyobb presztízsű tudományos folyóiratában közölhattunk. Nagyon fontosnak tartom az orvostudományban, hogy azok a hallgatók is TDK-zzanak, akik pontosan tudják ma-

gukról, hogy a diplomázás után a klinikumban szeretnének dolgozni. Hiszen a betegség mellett is szembesülni fog az orvos az új tudományos felfedezésekkel, az új módszerekkel és hatóanyagokkal. Ezért nagyon fontos, hogy az orvos az ismeretei alapján megalapozott véleményt tudjon alkotni például egy új módszer működőképességéről. Fel kell tudnia ismerni, hogy megalapozott tudományos kutatáson alapszik-e vagy sem. Minden orvos egyéni felelőssége, hogy értse és ismerje a gyógyítási protokollban alkalmazott hatóanyagok és eljárások tudományos hátterét.

– *Ön már úgy ment az orvosi egyetemre, hogy tudta: kutató akar majd lenni?*

– Én a TDK-munka során találtam rá erre a szenvedélyre, a kutatásra, és ez meghatározó volt. Rájöttem, hogy sokkal szívesebben foglalkozok alapkutatással, és ebben talán tehetségesebb is vagyok, mint hogy a betegség mellett gyógyítsak. Már a középiskola utolsó évében a Kísérleti Orvostudományi Kutatóintézetbe kerültem, és úgy mentem később a Semmelweis Egyetemre, hogy akkor még nem tudtam, mit akarok valójában, kutatni vagy gyógyítani. Gimnazistaként természetesen még nem végeztem szigorú értelemben vett kutatást, inkább figyeltem, hogy mások mit, hogyan csinálnak, milyen módszerekkel dolgoznak. Szerencsés voltam, hogy olyan környezetbe kerültem, ahol mindenki szívesen magyarázott. Emellett besegítettem mások kutatásába, ami a kutatócsoportnak is hasznára vált, de sokkal többet segített nekem abban, hogy mire az egyetemen elkezdtem a komoly munkát, addigra már otthonosabban mozogtam a laborban, a szövet-előkészítési módszereket már használni tudtam. Vagyis korán kezdhettem az akklimatizációs folyamatot, és ez lehetővé tette, hogy később sokkal hatékonyabban dolgozhassak. Nagyjából az egyetem harmadik évére szippantott be a kutatás annyira, hogy eldőlt: ezt szeretném csinálni egész életemben.

Az interjút készítette:

Varga János

Hieronymus Bosch apokaliptikus víziói

Németh István

Kétségtelen, hogy Jheronimus van Aken, vagy ahogy jobban ismerjük, Hieronymus Bosch (1450 k. – 1516) a németalföldi festészet egyik legismertebb, legeredetibb, s egyúttal legrejtélyesebb alakja volt, akinek az életműve, bizarr képi világa nem csupán a kortársakra gyakorolt nagy hatást, hanem később is számos követőre és utánzóra lelt, sőt, még a 20. századi szürrealistákat is megihlette.

De mit lehet tudni valójában erről a már egyes 16. századi forrásokban is „den duivelmakere”, azaz ördögcsináló néven emlegetett művészről? Milyen forrásokkal is alátámasztható hiteles életrajzi adatokkal rendelkezünk vele kapcsolatban, s mennyiben hihetünk azoknak a feltételezéseknek, melyek szerint Bosch netán valamilyen titkos társaság, illetve eretnek szekta tagja vagy szimpatizánsa lett volna, s egyes alkotásainak szokatlan téma-, illetve motívumvilága is ezzel lenne magyarázható? Egyáltalán hány olyan művet ismerünk, melyeket ma is a mester sajátkezű alkotásaiként tartanak számon, s hány olyan festmény akad, melyeket sokáig szintén neki tulajdonítottak, de az utóbbi évtizedek modern technikai vizsgálatainak, így mindenekelőtt a festett felület mögött rejtőző korábbi átfestéseket és az alárajzolásokat feltáró UV és infravörös reflektográfiának, illetve a fatábla korának viszonylag pontos meghatározását lehetővé tevő dendrokronológiai vizsgálatoknak köszönhetően kiderült, hogy valójában, vagy legalábbis nagy valószínűség szerint már Bosch halála után készültek, s legfeljebb valamely követőjének, vagy utánzójának a képei lehetnek? E kérdések megválaszolását egyébként nem kis mértékben megnehezíti, hogy bizonyos művek szerzőségét, készülésének pontos idejét, feltételezett jelentését, illetve interpretációs lehetőségeit illetően mindmáig igencsak megoszlik a szakértők véleménye.

Bosch életéről viszonylag kevés biztos adat áll rendelkezésünkre. Tudjuk, hogy művészcsaládból származott, nem csupán édesapja, Anthonis van Aken és idősebb testvére, Goessen, de már a nagyapja, sőt a dédapja is festő volt. A nagyapa, Jan van Aken 1426-ban Nijmegenből a brabanti hercegségben található s’Hertogenbosch-ba költözött, s ott nyitotta meg festőműhelyét, melyet halála után aztán egyes családtagjai vettek át. Bosch feltehetően már az apja által 1462-ben vásárolt, a piactér keleti sarkán álló házban nőtt

fel, s fiatalkorában szemtanúja lehetett annak az 1463-ban, a városban kitört pusztító tűzvésznek, melyben több ezer ház vált a lángok martalékává, s melynek emléke valószínűleg egy életre kitörölhetetlenül beleégett a festő emlékezetébe. Nem tudni, kinél tanult, feltehetően apja műhelyében sajátította el a festészet alapjait, egy 1480 tájáról származó dokumentumban mindenestre már „Jeroen, a festőként” említik a helyi források, tehát ekkoriban kezdhetett önálló művészi pályafutását. 1481-ben megnősült, felesége, Aleid van der Meervenne egy igen jómódú helyi kereskedőcsaládból származott. Házasságuk gyermektelen maradt.

Hieronymus Bosch: Kőoperáció, 1501–1505 körül. Madrid, Museo Nacional del Prado



A festő egyes képeinek értelmezése szempontjából sem mellékes életrajzi adat, hogy 1486 táján Bosch tagja lett az *Illustre Live Vrouwe Broederschap* (Miasszonyunk Testvériség) néven ismert, 1318-ban alapított helyi vallásos testvériségnek, akiknek köszönhetően a művész több jelentős oltárkép elkészítésére kapott megrendelést, többek között a város főtemploma, az impozáns *Sint Janskathedraal* számára is. Szintén érdemes megemlíteni, hogy pályafutása csúcspontján, az immár nemzetközileg ismert és elismert festő megrendelői, illetve vásárlói között olyan jeles személyek is voltak, mint például Ausztriai Margit helytartónő, vagy éppenséggel Szép Fülöp burgundi herceg, s alkotásainak egyik legjelentősebb gyűjtője idővel II. Fülöp spanyol király lett, aki olykor órákat töltött meditálva Bosch egyes művei előtt. Ez a tény már csak azért is különös jelentőségű, mert joggal feltételezhető, hogy ha az eretnecség gyanúja tényleg felmerült volna a művésszel kapcsolatban (ahogy később egyes szerzők, mint például Wilhelm Fränger ezt feltételezték), akkor az inkvizíciót Németalföldön

Hieronymus Bosch: Keresztelő Szent János a pusztában, 1480–1485 körül. Madrid, Museo Lázaro Galdiano



Hieronymus Bosch: Bolondok hajója, 1500–1510 körül. Párizs, Musée du Louvre, Département des Peintures

bevezető, bigottan katolikus uralkodó nyilván nem gyűjti, hanem megsemmisítteti a festő összes fellelhető alkotását. Bosch egyébként már életében nemzetközi hírnévnek örvendett. Tudjuk, hogy egyes művei Burgundi Fülöp utrechti püspök, mások a híres műgyűjtőként ismert Domenico Grimani kardinális birtokában voltak.

Ha kicsit is közelebb szeretnénk kerülni Bosch képi világának, apokaliptikus vízióinak a megértéséhez, akkor mindenesetre figyelembe kell vennünk, hogy az 1500 körüli évtizedek, amikor ezek a művek születtek, komoly erkölcsi válság, illetve vallási krízis időszaka volt egész Európában, amikor egyre többen, s egyre radikálisabb módon adtak hangot a társadalom, s ezen belül is a klérus tagjainak a romlottsága, bűnös életvitele miatt érzett felháborodásuknak. Gondoljunk csak például arra, hogy Bosch híres, vagy



Hieronymus Bosch követője: Szent Antal megkísértése, 1550–1600 körül. Antwerpen, Koninklijk Museum voor Schone Kunsten

inkább hírhedt kortársa, a dominikánus szerzetes Girolamo Savonarola éveken keresztül terrorizálni tudta Firenze lakosságát, vagy hogy nem sokkal a németalföldi festő halála után, Luther Márton fellépésével kezdetét vette a reformáció. Vajon milyen szorongató rémképzetei lehettek olykor a korabeli embereknek, ha a vasárnapi prédikációk során rendszeresen az Antikrisztus, illetve a végítélet közelgő eljövételével sokkolták őket, részletesen ecsetelve, hogy milyen szenvedések, pokoli kínok várnak majd mindazokra a túlvilágon, akik gyalgó módon teljesen hátat fordítottak Krisztusnak, s a bűnös, érzéki élvezetek habzsolásának szentelték egész életüket? Mint látni fogjuk, Bosch olykor kétségtelenül igen bizarr alkotásai valójában igen jól illeszkednek ebbe a meglehetősen pesszimiztikus korabeli világképbe. Vegyünk néhány konkrét példát mindezek igazolására!

A világot a balgaság uralja, az emberek könnyen átverhetők, megtéveszthetők, a bolondság ráadásul generációról generációra átöröklődik, ahogy mondani szokták, egy bolond százat csinál. Ez az üzenete Bosch és követői egyes szatirikus hangvételű zsánerképeinek (*a Kőoperáció*, *Bolondok hajója*, *A Szemfényvesztő*, *Koncert a*

Hieronymus Bosch: Az utolsó ítélet, 1515 körül. Bruges, Groeningemuseum





Hieronymus Bosch: *A hét főbűn*, 1505–1510 körül. Madrid, Museo Nacional del Prado

tojásban), akárcsak egyébként a korai humanista irodalom olyan ismert, közel egyidejű alkotásainak, mint például Sebastian Brant 1494-ben Bázelen kiadott *Narrenschiff*-je (Bolondok hajója) vagy Desiderius Erasmus magyar fordításban is olvasható, eredetileg 1511-ben latinul megjelent *Moriae Encomium* (A balgaság dicsérete) című műve.

A Megváltó által az emberiségnek ajánlott út keskeny és göröngyös, igen könnyű letévedni róla, már csak azért is, mert ha ezt esetleg nem is érzékeljük közvetlenül, nem is veszünk róla tudomást, azért nem árt számolni azzal, hogy földi zárándoklatunk során az ördög valamilyen formában mindig ott leselkedik ránk, s mindent elkövet, hogy letérítsen bennünket a Krisztushoz vezető helyes útról. Bosch számos képéből ez az általános üzenet, illetve figyelmeztetés olvasható ki, így például a *Marskeramer* (A házaló) vagy a *Tékozló fiú* címen is ismert műből (Museum Boijmans Van Beuningen, Rotterdam) vagy azokból az alkotásokból, s ezek ismert másolataiból is, melyek a *Szent Antal megkísértése* témát

ábrázolják (Museu de Arte de São Paulo, São Paulo; Museo Nacional del Arte Antiga, Lisszabon).

Isten előtt azonban nem lehet elbújni, az ő szeme mindent lát, s biztosak lehetünk benne, hogy tetteinkkel előbb-utóbb el kell majd számolnunk, ahogy ezt többek között a korábban rendszerint Bosch korai művének tartott, újabban azonban 1500 utánra datált, *A hét főbűn* táblakép is érzékelteti.

A bűnös, balga emberiség azonban szemmel láthatóan vakon követi érzéki vágyait, képtelen ezektől megszabadulni, nem észleli, hogy mindez hová vezet, s megállíthatatlanul halad a végzete felé. Ezt sugallják azok a Bosch legismertebb alkotásai közé tartozó művek, mint a több változatban is ismert *Szénásszekér*, melynek középső tábláján szintén feltűnik a mindent látó Krisztus alakja, vagy az ugyancsak a triptichonok formáját követő *Földi gyönyörök kertje*, mely egykor Orániai Vilmos nagybátyja, Hendrik van Nassau brüsszeli palotáját díszítette, s jelenleg a festő több jelentős alkotásához hasonlóan, a



Hieronymus Bosch: A szénásszekér, 1516. Madrid, Museo Nacional del Prado

madridi Prado Múzeum gyűjteményében található. Mindkét mű bal oldali tábláján a Paradicsom, míg a jobb oldalin a Pokol látványa tárul a szemünk elé.

Bár a két említett mű látszólag egészen más témát ábrázol, mondanivalójukat tekintve sokkal közelebb állnak egymáshoz, mint ahogy azt esetleg gondolnánk. A *Szénásszekér* (Prado Múzeum, Madrid) morális üzenetének a megfejtése viszonylag egyszerűbbnek tűnik: A középső képtáblán azt láthatjuk, amint egy szénával rakott szekér rakományából a körülötte tülekedő alakok egymáson átgázolva, egymást csépelve próbálnak minél többet megszerezni maguknak, ami nyilván a telhetetlenség, az anyagi javak megszerzése, illetve birtoklása iránt érzett mohó, kielégíthetetlen vágy visszataszító voltára és következményeire figyelmeztet. Már sokkal rejtélyesebb, s több kérdést vet fel a *Földi gyönyörök kertje* triptichon, melynek középső tábláját a legkülönbébb pózokban egymással enyelgő ruhátlan alakok tömege tölti ki. A testiség, illetve a szexualitás ilyen nyílt, még a mai nézőt is szinte zavarba ejtő kendőzetlen ábrázolása igen kivételesnek számított az adott időszakban. Talán nem véletlen, hogy Bosch egyetlen művét sem próbálták annyian, s egymástól oly eltérő módon interpretálni, mint éppen ezt. Sokan egyfajta földi

Hieronymus Bosch: Királyok imádása, 1475 körül. New York, The Metropolitan Museum of Art, John Stewart Kennedy Fund, 1913





Hieronymus Bosch: *Mennybemenetel*, 1500–1504 körül. Velence, Galleria dell'Accademia

Paradicsom ábrázolásának tartották, úgy véljük azonban, hogy egy ennél még konkrétabb, és a *Szénásszekér* című festmény morális üzenetéhez közelebb álló értelmezés is felvethető a képpel kapcsolatban. Sejthetően, nem véletlenül került éppen a jelenet középpontjába a különféle állatok hátán ülő, s a gyönyörök forrása körül örült tempóban körbe-körbe száguldozó lovasok csoportja. Ez a motívum nagy valószínűség szerint az érzeki vágyaitól hajtott, ösztöneit megzabolázni képtelen embert szimbolizálhatja, aki arra van ki-

szomjazva, hogy újra és újra átélhesse a gyönyör röpké pillanatait, de sosem lel végső megnyugvásra, illetve kielégülésre, mivel szomjúsága sosem múlik el. Ettől csak akkor szabadulhatna meg, ha abból a vízből merítene, melyet Jézus kínált fel az emberiségnek. Ahogy János evangéliumának 4. fejezetében olvashatjuk: „Aki pedig abból a vízből iszik, amelyet én adok neki, soha többé meg nem szomjazik, mert az a víz, amelyet én adok, örök életre buzgó víz forrása lesz benne.” Az említett ördögi körből azonban szinte lehetetlenség kiszabadulni, és ez igen keveseknek is sikerül. A bűnös embert szép lassan teljesen elemésztik leküzdhetetlen vágyai, s hogy gyengesége miatt milyen pokoli kínokat kell átélnie a végítéletet követően, azt jól érzékeltetik a jobb oldali tábla borzongató, a legszörnyűbb rémálmokat idéző képsorai.

Bár sejthető, hogy a híres németalföldi mester alkotásait minden próbálkozásunk ellenére sem sikerül majd teljesen megfejtenünk, hiszen a remekművek sosem fedik fel teljesen titkaikat, kár lenne kihagyni a budapesti Szépművészeti Múzeum 2022. április 9. és július 17. között megtekinthető *Menny és Pokol között*. Hieronymus Bosch *rejtélyes világa* című kiállítását, hiszen a ma ismert, illetve elfogadott életmű szinte felét felvonultató nagyszabású tárlat, mely a festő lehetséges írásos és képi inspirációs forrásairól, illetve egyes alkotásainak az utóhatásáról is jó áttekintést nyújt, megéreztetethet velünk valamit abból a sajátos korhangulatból, pontosabban abból az önmarcangoló büntudatból, s az elkárhozástól való félelemből, mely Bosch egyes kortársait, így például Hugo van Der Goest, a hírneves festőt, egy korabeli krónika tanúsága szerint szinte az örületbe kergette.

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

Ajánlott irodalom

- Bax D. Hieronymus Bosch: His Picture-Writing Dechipered. Rotterdam, 1979.
- Vandenbroeck P. Jheronimus Bosch. Tussen volksleven en stadscultuur. Berchem: Uitgeverij EPO; 1987.
- Bosing W. Hieronymus Bosch 1450 k. – 1516. Menny és Pokol között. Köln: Benedikt Taschen Verlag; 1993.
- Koldewij AM, Vandenbroeck P, Vermet B. Jheronimus Bosch. Alle schilderijen en tekeningen. Rotterdam: Museum Boijmans Van Beuningen, Rotterdam: NAI Uitgever; 2001.
- de Bruyn E. De vergeten beeldentaal van Jheronimus Bosch. Heinen, 's Hertogenbosch, 2001.
- Bosch J. Visioenen van een genie, kiállításkatalógus. 's Hertogenbosch: Noordbrabants Museum, Den Bosch; 2016.
- Tóth B, Varga Á (szerk.). Menny és pokol között. Hieronymus Bosch rejtélyes világa. kiállításkatalógus. Budapest: Szépművészeti Múzeum; 2022.

Dr. Barry rendkívüli élete

Falvai Dóra

A 18. század vége felé, valószínűleg 1789-ben, Írország Cork megyéjében egy Jeremiah Bulkley nevű kereskedőnek megszületett a második, ezúttal leánygyermek. Margaret Ann értelmes, tanulni vágyó leány volt, bizonyára irigyelte bátyját és a többi fiút, mivel a lányoknak akkoriban gyakorlatilag semmi hozzáférésük nem volt a szervezett oktatáshoz. A Bulkley család jóval később még egy kislánnyal gyarapodott. Julianát Margaret Ann húgaként tartották számon, de komoly esély van rá, hogy valójában a gyermeke volt, egy tizenéves korban elszenvedett szexuális erőszak következménye. Az elkövető németek szerint a kislány egyik nagybátyja volt.

Margaret Ann kapott némi oktatást, azzal a távlati céllal, hogy valamikor elhelyezkedhessen nevelőnőként, ám erre végül nem került sor. Bátyja könnyelmű, pazarló fiatalember volt, s a tizennyolc éves Margaret Ann alaposan össze is szidta emiatt, majd hozzátette: én bezzeg katonának állnék, ha nem lánynak születtem volna! Jeremiah Bulkley egy mázsálóház igazgatója volt, de elvesztette állását, és pénzügyei olyan szerencsétlenül alakultak, hogy végül az adósok börtönében kötött ki. Bulkley-né a lányával Londonba költözött bátyjához, a neves festőhöz, a Royal Academy tagjához, aki a James Barry nevet viselte. Barry az első romantikus festők egyike volt Angliában, s művészete mellett öntörvényű és összeférhetetlen természetéről is híres volt.

Ugyanez bízást elmondható dr. James Barryról is, aki korának legnevesebb orvosai közé tartozott, és katonaként is fényes karriert futott be. 1809-ben kezdte meg tanulmányait az edinburghi egyetemen. Medikusi pályája nem indult zökkenőmentesen: a fiatalember annyira kistermetű, törékeny alkatú és magas hangú volt, hogy azzal gyanúsították, még nem esett át a pubertáson, és ezért az egyetem szenátusa nem akarta záróvizsgára engedni. Nem kisebb személyiség, mint Buchan earlje lépett közbe az érdekében, s bírta rá a szenátust, hogy ne álljon a tehetséges orvosnövendék útjába. 1812-ben megkapta az MD, általános orvosdoktori címet. Londonba költözött, ott iratkozott be a St. Guy's és St.



Dr. James Barry (1795–1865)

Thomas' kórházak kurzusára, ahol élvonalbeli képzést kapott, nem utolsósorban sebészetből. Egy évre rá tagjává fogadta az Angol Sebészek Királyi Kollégiuma. Belépett a hadseregbe, s kórházi asszisztensként szolgált Chelsea-ben, majd pedig a plymouthi Királyi Katonai Kórházban. 1815-ben már katonai sebészasszisztensnek nevezték ki, amely hadnagyi ranggal volt egyenértékű.

1806-ban meghalt James Barry, Margaret Ann festő nagybátyja, és hagyott némi pénzt két nőrokonára. Előzőleg minden biznnyal részt vett a terv kidolgozásában is, hogy mit kezdenek majd ezzel az anyagi alappal. Föltételezések szerint ebben benne voltak jó barátai is, a már említett Earl of Buchan, Francisco de Miranda venezuelai forradalmár, Edward Fryer orvosdoktor és Daniel Reardon, a család jogtanácsosa. A kis összeesküvés látszólag lehetetlen feladatra vállalkozott: a fiatal lányból orvost és katonát akartak csinálni. Egyformán lehetetlen volt ez a két dolog, hiszen felsőoktatásban éppolyan kevésbé vehettek részt lányok, mint a hadseregben.

Három évvel a festő halála után Margaret Ann James Barryvé változott át. Ettől fogva anyjára

csak mint „nagynénjére” hivatkozott. Fekete felöltőjét soha, a legnagyobb hőségben sem vetette le. Cipőjében hét centis magasító betétet viselt. Így indult Edinburghba, hogy megkezdje orvosi tanulmányait. Reardonnek írt levelében a Margaret Ann Bulkley-nek címzett küldeményeket „nagynénje”, Mrs. Bulkley címére irányította át, ugyanott megjegyezte, milyen jól jött ennek a nagynéninek, hogy gentleman-kísérettel utazhatott Edinburghba. A levelet James Barryként írta alá, csak hogy az ügyvéd indiszkrét módon ráírta a borítékra, hogy „Miss Bulkley”-től jött. Ez a levél aztán sorsdöntő bizonyítékként szolgált a Barry halála utáni vizsgálatokban.

Rengeteg gyanúsítás, támadás, kritika érte termete és hangja miatt, de ő egy pillanatra sem ingott meg. Egyetemi évei során alakult ki – talán a körülmények miatt, de az is lehet, hogy eredeti hajlama alapján – kemény, kötekedő, összeférhetetlen természete. Páciensek, orvosi és katonai felettesek egyaránt megtapasztalhatták dührohamaikat, nem röstellte ellenfeleit a keze ügyébe eső gyógyszeres flakonokkal és egyéb tárgyakkal meghajigálni, sőt, még párbajra is kiállt, szerencsére súlyosabb következmények nélkül.

1816-ban, katonai kiképzésének végeztével, mint katonai sebészasszisztentst Fokvárosba irányították. Tíz éven át élt itt, és komolyan összeharagkozott a kormányzóval, Lord Charles Somersettel. Egyesek azt rebesgetik, hogy a kormányzó be volt avatva a fiatal katonaoorvos titkába. Barry mindenesetre beköltözött egy lakosztályba a kormányzó palotájában. Súlyos pletykák és gyanúsítások övezték kettejük kapcsolatát, olyan is megesett, hogy falragaszon kiáltották világá: „a kormányzó b.zerálja dr. Barryt!” Ebből aztán vizsgálat is lett, de mindkét felet fölmentették a gyanú alól (a homoszexuális kapcsolat akkoriban még bűncselekménynek számított).

Persze nem csak bulvárjellegű hírnévre tett szert fokvárosi éveiben Barry. Egészen rendkívüli képességű és képzettségű sebésznek számított. Ő volt az első fehér ember Afrikában, aki sikeres császármetszést végzett – mármint olyat, amit anya és magzat egyaránt túlél (őslakosok egyébként régóta gyakorolták ezt a műfogást). Kiállt az egészségügy és köztisztaság reformjáért, jobb csatornarendszert szervezett Fokvárosban. Egyformán kezelt gazdagokat és szegényeket, gyarmatosítókat és rabszolgákat.

1828-ban Mauritiusra helyezték át, s egy évre rá komoly veszélybe sodorta magát, mivel enge-

dély nélkül visszatért Angliába, hogy ápolja Somersettet. Vele is maradt 1831-es haláláig. Később Jamaicán szolgált, majd Szent Ilonán; itt egy katonaoorvos társával rúgta úgy össze a patkót, hogy az letartóztatatta és hadbíróság elé idéztette „tiszthez és gentlemanhez méltatlan” viselkedése miatt. Ám ekkor is fölmentették.

Katonai szolgálata folytán jóformán bejárta a világot – szolgált az Antillákon, Máltán, Korfun és Kanadában is – és egyre magasabbra emelkedett a ranglétrán. 1857-ben a katonai kórházak főfelügyelőjének nevezték ki, ami már dandártábornoki rangnak felel meg. Hűségesen kitarított mind a krakélerkedésben, mind pedig a közegészségügy javításáért folytatott küzdelemben. Jobb körülményeket, jobb étkeztetést követelt a közkatonáknak, foglyoknak, betegeknek, és ahol csak szolgált, szerte a brit birodalomban, mindehhez ilyen jobbításokat hagyott maga után.

Dr. James Barry, nemzetközi híré sebész és közismert krakéler, aki még Florence Nightingale-t is képes volt porig alázni, 1865. július 25-én Londonban dizentériában hunyt el. A halottas ágyát körülvevő ismerősök állítólag mind valami nagy leleplezésre vártak, sőt, megint csak állítólag, voltak közöttük, akik sejtették is, hogy mi volna a titok. Úgy rendelkezett, hogy tetemét ne mossák, öltöztessék, hanem abban a ruhában temessék el, amelyben meghalt, de kérését nem tartották tiszteletben. Orvosa kiállította a halotti bizonyítványt mint férfiről, de a szolgáló, aki megmosta és felöltöztette a holttestet, fölkereste az orvost, és elmondta neki, hogy egy várandósságon és szülésen átesett testtel volt dolga. Az orvos nem volt hajlandó lefizetni az asszonyt, aki – bosszúból talán? – a sajtóhoz futott a leleplezéssel. Az orvost kérdőre vonták, és végül úgy nyilatkozott, hogy fejletlen férfi vagy hermafrodita lehetett Barry, de neki ehhez nincs köze, mivel ő csak mint a katonai kórházak főfelügyelőjét ismerte hosszú éveken át.

A brit hadsereg száz évre titkosította Barry aktáit, mivel szerették volna az ügyet eltussolni. Az ötvenes években fért hozzá először történész, Isobel Rae, aki megerősítette, hogy a festő James Barry lehetett dr. Barry nagybátyja.

2016-ban könyv jelent meg róla dr. Michael du Preez és Jeremy Dronfield tollából *James Barry: A Woman Ahead of Her Time* (vagyis: J. B.: Az asszony, aki megelőzte korát) címmel.

A szerző: műfordító.

E-mail: grunt@freemail.hu



Nemes Csaba Miklós: A hazai életmentés, műtéti érzéstelenítés és intenzív terápia történeti kronológiája és bibliográfiája

Kaposvár, VUPE Kft., 2020

Matkó Ida

„Of making many books there is no end, and much study is a weariness of the flesh”
(Oxford Textbook of Medicine, 1984)

Győry Tibor magyar orvosi (1900) és Dörnyei Sándor hazai orvos- és gyógyszerésztörténeti bibliográfiái (1944, illetve 1960-ig) részben elavultak, részben pedig nem elégíthetik ki az egyes szakágak történeti kutatásának igényeit. A zömében még megírásra váró szakbibliográfiák sorába illeszkedik Nemes Csaba Miklós munkája. A hazai aneszteziológia közel 70 éves fejlődése elegendő távlatot és anyagot szolgáltatott a jelen írásban ismertett történeti áttekintés és címszójegyzék számára, amely csatlakozik a Bogár Lajos professzor által szerkesztett, 2008-ban megjelent „Az önálló magyar aneszteziológia és intenzív terápia első 50 éve” című munkához. A szerző saját szavait idézve: *„A munka fáradtságos volt, de megérte: újra átéltem a magyar aneszteziológusok első nemzedékének csak a repülés kezdeteihez hasonlítható szakmai harcait és a hivatás elismertetéséért folytatott, sokszor szélmalomharcnak is beillő küzdelmeit. Ezzel a kötetrel ez volt az első célom: fejet bajtani pályaművük és életsorsuk előtt.”*

Az ötven éve Németországban élő aneszteziológus és orvostörténész éveket igénylő levéltári gyűjtőmunka és forráskutatás, mintegy 45 szakfolyóirat és napilap évfolyamainak áttekintése segítségével 2020-ra összeállította az oxiológia, műtéti fájdalomcsillapítás, fájdalomterápia és intenzív terápia teljességre törekvő bibliográfiáját, a 18. századtól 2019-ig megjelent és elérhető szakirodalmi közleményeket, kiegészítve a fenti tárgykörök történeti kronológiájával. A jelen munka legfőbb célja az aneszteziológiának mint a gyakorlati orvoslás interdiszciplináris ága kialakulásának bemutatása a szakmai olvasó számára. Érinti az időközben kifejlődő más tudományágakkal (mentés, reanimáció) meglévő közös gyökereket, fókuszál a folytonosság érzékelésére, az 1847-től tartó szakadatlan fejlődés be-

mutására és a történeti tárgyú közlemények lehetőleg teljes anyagának összegyűjtésére. A mintegy 2290 címszó anyaga elsősorban hazai forrásokra támaszkodik; a világnyelveken hazai szerzőktől publikált cikkek és monográfiák részben, főként a lábjegyzetekben megtalálhatók a jelen kötet mindkét részében is, de ezen munkák teljes listájának elkészítése egy következő munka feladata lehet a jövőben. A szerző nem mulasztja el a hazai kísérletes és klinikai kutatások és közlések, innovációk és a szervezeti keretek megteremtésére irányuló törekvések idegen forrásokkal történő pozitív összevetését sem, munkájában közös térbe kerülnek az évtizedekkel korábbi szövegek, ismeretek és az egészen friss közlemények, ezáltal tágas horizontot biztosítva a szakma önreflexiójára, rámutatva a jelenkori eredmények előzményeire.

A törzsszöveget kísérő kommentárok és lábjegyzetek, a 17 ábra és nyolc tábla önmagában is több fontos részletet tartalmaz, amelyek a történeti áttekintésben és a bibliográfiában különben elsikkadtak volna. A tartalomjegyzék és a részletes tárgymutató csak az egyes tárgykörök felkeresésére szolgál, de a könyvhöz csatolt CD adatbázisának segítségével bármely szerző vagy témakör gyorsabban megtalálható digitálisan is a Word-, illetve az Apple-program segítségével. A CD behelyezése után önműködően indul, majd a felső sor parancsikon megfelelő szimbólumára kattintva és a keresett címszó vagy szerző nevének beírása után ezek a kötet minden részében automatikusan megjelennek. CD-lejátszó hiányában a modern laptopok esetében *pen-drive* (USB-flash tároló) használata javasolt. Az előbbieket hiányában a kutatók számára a teljes anyag hamarosan a szerző honlapján (www.medicine-history.de) is elérhető lesz.

A kötet megjelenésének támogatásáért köszönet illeti a MAITT Az anesztézia biztonságáért alapítványát, a Somogy Megyei Kaposi Mór Oktató Kórházat, valamint a Richter Gedeon Nyrt. Magyar Egészségügyért Közhasznú Alapítványát.