

MAGYAR BELORVOSI ARCHÍVUM

MIBA

A MAGYAR BELGYÓGYÁSZ TÁRSASÁG LAPJA

A MAGYAR ENDOKRINOLÓGIAI ÉS ANYAGCSERE TÁRSASÁG,
A MAGYAR GASZTROENTEROLÓGIAI TÁRSASÁG,
A MAGYAR HEMATOLÓGIAI ÉS TRANSZFUZIOLÓGIAI TÁRSASÁG
ÉS A MAGYAR HYPERTONIA TÁRSASÁG TÁMOGATÁSÁVAL



200

MEGSZERZED.



MÉGIS AZ
ÖVÉ
LESZEL.

PEUGEOT • TOTAL • ENVIKA Kombindlt átlagfogyasztás: 5,3-7,3 l/100 km, CO₂ kibocsátás: 139-168 g/km.

www.peugeot.hu

PEUGEOT RCZ: KIVÉTELESEN MERÉSZ

A Peugeot tervezői igazi kihívás elé állították a mérnököket: keltsék életre álmaik autóját! A végeredmény valódi ingyenség lett minden autórajongó számára. Hölgyeim és Uraim! Íme a Peugeot RCZ!

ÚJ PEUGEOT **RCZ**


PEUGEOT
MOTION & EMOTION

MIBA

A MAGYAR BELGYÓGYÁSZ TÁRSASÁG LAPJA

A MAGYAR ENDOKRINOLÓGIAI ÉS ANYAGCSERE TÁRSASÁG,
A MAGYAR GASZTROENTEROLÓGIAI TÁRSASÁG,
A MAGYAR HEMATOLÓGIAI ÉS TRANSZFUZIOLÓGIAI TÁRSASÁG
ÉS A MAGYAR HYPERTONIA TÁRSASÁG TÁMOGATÁSÁVAL

KÖZLEMÉNYEK

- DR. DOMJÁN GYULA 317 A VÉNÁS TROMBOEMBÓLIÁS BETEGSÉGEK
DR. DEMETER JUDIT NÉPEGÉSZSÉGÜGYI JELENTŐSÉGE
DR. VÁRNAI KATALIN
DR. KICSI DÓRA
DR. SÁTORI ANNA
DR. BEKŐ GABRIELLA
DR. OROSZ ZSUZSA
DR. GADÓ KLÁRA
- DR. GADÓ KLÁRA 322 A VÉRALVADÁS VIZSGÁLATA MYELOMA
DR. DEMETER JUDIT MULTIPLEXBEN
DR. VÁRNAI KATALIN
DR. KICSI DÓRA
DR. NAGY ZSOLT
DR. BEKŐ GABRIELLA
DR. SÁTORI ANNA
DR. DOMJÁN GYULA
- DR. KÉKES EDE 327 A MAGYAR HYPERTONIÁS NÉPESSÉG
DR. KISS ISTVÁN GYÓGYSZERES KEZELÉSÉNEK GYAKORLATA
DR. PÁL LÁSZLÓ NÉGY ÉV TÁVLATÁBAN (2005–2009)
DR. SCHANBERG ZSOLT
- DR. KERESZTES KATALIN 335 AZ INFEKCIÓK JELLEGZETESSÉGEI
CUKORBETEGSÉGBEN
- A MŰVÉSZET GYÓGYÍT
- RÁNKI JÚLIA 346 A VILÁG LEGNAGYOBB
MAHLER-GYŰJTEMÉNYE – MAHLER
DISCOGRAPHY BY PÉTER FÜLÖP

**A MAGYAR THROMBOSIS ÉS HAEMOSTASIS
TÁRSASÁG X. JUBILEUMI KONGRESSZUSA**

- 349 KÖSZÖNTŐ
350 SZPONZOROK
351 TUDOMÁNYOS PROGRAM
359 ELŐADÁSKIVONATOK
386 NÉVMUTATÓ
389 A THROMBOEMBOLIÁK KOCKÁZATÁNAK
CSÖKKENTÉSE ÉS KEZELÉSE – 4. MAGYAR
ANTITHROMBOTICUS IRÁNYELV (AZ
EGÉSZSÉGÜGYI MINISZTERIUM SZAKMAI
IRÁNYELVE) – KIVONAT

**Legyen tagja Ön is a folyamatosan bővülő
orvosokból és egészségügyi szakemberekből álló
DRportal csapatnak!**



Szakmai anyagok tárháza – járjon
mindig kollégái előtt
Nélkülözhetetlen információk egy
helyen – legyen munkanapja kezdőlapja
Szakmai fórum - zárt terep kötetlen
beszélgetésekhez

Konferencia naptár Fórum

Életstílus rovat Szakmai protokollok

Szakmai tartalmak Webshop

Egészségügyi hírek Jogi figyelő


Az információs
orvosszakmai portál

**Regisztráljon, hogy a DRportal az Ön
mindennapi munkájának is része legyen!**

www.drportal.hu

E SZÁMUNK SZERZŐI

Dr. Domján Gyula

1974-ben végzett a Semmelweis Egyetem Általános Orvosi Karán. Klinikai laboratóriumi, belgyógyász, klinikai immunológiai, hematológus szakorvos. 1974–2001 között a HIETE I. Belgyógyászati Klinikáján, 2001–2007 között a Szent Rókus Kórház I. Belgyógyászati Osztályán dolgozott, 2007 óta a Semmelweis Egyetem ETK-n dolgozik. 2008-tól a Semmelweis Egyetem I. Belgyógyászati Klinikáján a Hemosztazeológiai profilt vezeti.

Dr. Gadó Klára

1985-ben végzett a Semmelweis Orvostudományi Egyetemen. Klinikai farmakológiából, belgyógyászból, immunológiából és hematológiából szerzett szakvizsgát. PhD-fokozattal 2001 óta rendelkezik. Érdeklődési területe a plazmasejt-dyscrasiák és a hemosztázis kutatása. 2007 óta osztályvezető főorvos, klinikai tevékenységét részben a Szent Rókus Kórházban, részben a Semmelweis Egyetem I. Belgyógyászati Klinikáján végzi. 2009 óta az egyetem Egészségtudományi Karán főiskolai tanár.

Dr. Kékes Ede

Az International Medical Service (IMS) kardiológiai szakrendelésének vezetője. Az orvostudományok kandidátusa. Tudományos érdeklődése a metabolikus szindróma, a kardiovaszkuláris rizikóbecslés, valamint a klinikai farmakológia és hipertónia témaköréi. Több száz közlemény, valamint 22 könyv, illetve könyvrészlet szerzője.

Dr. Keresztes Katalin

1994-ben végzett a Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Karán. Végzése óta a Semmelweis Egyetem I. Belgyógyászati Klinikáján dolgozik, jelenleg egyetemi adjunktusként. Belgyógyász, diabetológus, kardiológus szakorvos, 2003-ban PhD fokozatot szerzett. Tudományos érdeklődési területe a kardiovaszkuláris autonóm-, és a perifériás szenzoros neuropathia kutatása.

MBA

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

Főszerkesztő / Editor in Chief:

Dr. Szathmári Miklós

E-mail: szatmik@bell.sote.hu

Emeritus főszerkesztő:

Dr. Lehoczky Dezső

Előző főszerkesztők (Past Editors):

Dr. Hetényi Géza (1947–1949)

Dr. Gömöri Pál (1950–1958)

Dr. Julesz Miklós (1959–1962)

Dr. Magyar Imre (1963–1982)

Dr. Lehoczky Dezső (1983–1998)

A szerkesztőbizottság elnöke / Chief of the
Editorial Board: **Dr. Tulassay Zsolt**

Szerkesztőbizottság / Editorial Board:

Dr. Balázs Csaba

Dr. de Châtel Rudolf

Dr. Herszényi László

Dr. Karádi István

Dr. Rác Károly

Dr. Romics László

Dr. Sonkodi Sándor

Dr. Szalay Ferenc

Dr. Szemere Pál

Dr. Tenczer József

Dr. Udvardy Miklós

Dr. Vasas Livia

Dr. Wittmann Tibor

Orvostörténeti és orvosi érem rovatvezetők:

Dr. Jakó János

Dr. Süle Tamás

Kézirat, levél a következő címre érkezzen:

Szerkesztőség / Editorial Office:

Magyar Belorvosi Archívum

1083 Budapest, Korányi Sándor u. 2/a.

Telefon: 210-0278 Fax: 313-9492

Kiadja a **TUDOMÁNY KIADÓ Kft.**

1146 Budapest, Hermína út 57–59.

Postacím: 1442 Budapest, Pf. 100.

Telefon: 273-2844 Fax: 384-5399

A kiadásért felel: Gutti Péter

Borítótér: Fuchs Tamás, SerWise Studio

Nyomdai munkálatok:

Kaposvári Nyomda Kft.

Megrendelhető és előfizethető

a **TUDOMÁNY KIADÓ Kft.**-nél.

Éves előfizetési díj magánelőfizetőknek

5460 Ft, közületeknek 7245 Ft Áfával.

A Magyar Belgyógyász Társaság tagsági díja

tartalmazza a lap előfizetési díját.

Megjelenik kéthavonta. A lapot az

előfizetés beérkezésétől postázzuk.

Magyar Belorvosi Archívum © 2010. Minden

jog fenntartva. A folyóiratban megjelent vala-

mennyi eredeti írásos és képi anyag közlési

joga a Magyar Belgyógyász Társaságot illeti.

A megjelent anyagnak – vagy egy részének

bármely formában való másolásához,

felhasználásához, ismételt megjelentetéséhez

az MBT írásbeli hozzájárulása szükséges.

Index: 25 532 • ISSN 0133-5464

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



Lupus Anticoaguláns és Antifoszfolipid Szindróma teljes vizsgálati panel az LA és APS diagnosztikájában.

A nemzetközi konszenzusnak megfelelően az APS diagnózisa klinikai és laboratóriumi kritériumok együttesén alapszik*.

A svájci Roche a Stago-val együttműködésben, kipróbált szakmai háttérével gyors és megbízható megoldást kínál az LA és APS diagnosztikájában és a véralvadási vizsgálatok teljes területén.

Nyújtson Ön is védelmet pácienseinek a Roche diagnosztikai eredményeire támaszkodva!

* Miyakis S et al. International Consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). J Thromb Haemost 2006, Feb; 4(2): 295-306.



Biztos partner a haemostasis diagnosztikában.

Roche (Magyarország) Kft.
Diagnosztika Divízió
2040 Budaörs, Edison u. 1.
Tel.: 06-23-446-835
Fax: 06-23-446-890

cobas[®]
Life needs answers

A VÉNÁS TROMBOEMBÓLIÁS BETEGSÉGEK NÉPEGÉSZSÉGÜGYI JELENTŐSÉGE

Dr. Domján Gyula,⁽¹⁾ Dr. Demeter Judit,⁽¹⁾ Dr. Várnai Katalin,⁽³⁾ Dr. Kicsi Dóra,⁽²⁾ Dr. Sátori Anna,⁽³⁾
Dr. Bekő Gabriella,⁽³⁾ Dr. Orosz Zsuzsa,⁽⁴⁾ Dr. Gadó Klára^(1,2)

(1) Semmelweis Egyetem, ÁOK, I. Belklinika, Budapest

(2) Szent Rókus Kórház, Belgyógyászati Rehabilitációs Osztály, Budapest

(3) Semmelweis Egyetem, ÁOK, Központi Laboratórium, Budapest

(4) Semmelweis Egyetem, ETK, Epidemiológiai Tanszék, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS: A vénás tromboembóliás megbetegedések különös jelentősége gyakori előfordulásukkal magyarázható. Magyarországon még jelenleg is az egyik vezető morbiditási és mortalitási tényező. Annak ellenére, hogy hatékony módszerekkel rendelkezünk mind a megelőzés, mind a kezelés területén és a diagnosztika is nagymértékben fejlődött az utóbbi évtizedekben, ez nem tükröződik kellőképpen a statisztikai adatokban. Sajnálatos módon a nem megfelelően kezelt tromboembólia következtében az életminőséget nagymértékben rontó, a munkaképességet megszüntető, élethosszig tartó károsodás alakulhat ki. Mindezekből következik, hogy nagyon nagy feladat áll az egészségügy előtt az eredmények javítása érdekében. Idesorolható a laikusok megfelelő felvilágosítása, a betegek kellő mélységű tájékoztatása éppen úgy, mint az orvostársadalom körében végzett eredményes továbbképzés és a orvosok megfelelő képzése. Érvényt kell szerezni a rendelkezésre álló szakmai irányelvek gyakorlatban történő hatékony alkalmazásának.

Kulcsszavak: vénás tromboembólia, tüdőembólia, alvadásgátló kezelés, népbetegség

Domján Gy, Demeter J, Várnai K, Kicsi D, Sátori A, Bekő G, Orosz Zs, Gadó K: PUBLIC HEALTH SIGNIFICANCE OF VENOUS THROMBOEMBOLIC DISEASES

SUMMARY: The special importance of venous thromboembolism is associated with its high incidence. The disease is one of the top cause of morbidity and mortality in Hungary even nowadays. Despite of the effective preventive and therapeutic possibilities, and also the significant diagnostic improvement in the last decades, statistics do not show sweeping changes. Unfortunately, consequences of thromboembolism treated improperly may cause life-long impairment which worsens quality of life, abolishes capacity. Consequently, there is a huge task ahead of public health for approving results. Among these tasks there are the proper education of laymen, detailed information of patients, and also the efficient graduate and postgraduate courses. We have to make efforts to keep up available professional guidelines.

Key words: venous thromboembolism, pulmonary embolism, anticoagulant therapy, endemic

Magy Belorv Arch. 2010; 63. 317–321.

A vénás tromboembóliás események (VTE) morbiditása, mortalitása igen számottevő. Nemcsak Magyarországon, hanem világszerte nehezíti a prevalencia pontos meghatározását az a körülmény, hogy a betegség gyakran tünettelen formában jelentkezik. A klinikai tünetek alapján nem diagnosztizált esetek gyakoriságát egyesek akár 50%-ra is becsülik. A mélyvénás trombózis (MVT) és a tüdőembólia (TE), késői szövődésményei, a krónikus vénás elégtelenség, a láb-szárfekély és a pulmonális hipertónia összességében nagyon sok embert érint.

E megbetegedésekben szenvedők életminősége jelentősen romlik és munkaképességük csökkenése következtében aktív részvételük a munka világában megszűnik. Ez számos, nemcsak pszichoszociá-

lis, hanem gazdasági következménnyel is párosul. Az egészségügyi ellátórendszer számára nagy kihívás a gondozásuk. A fiatalok aránya ebben a betegcsoportban viszonylag magas, ez befolyásolja a terhességek, születések számát is.

Ez szomorú és ugyanakkor elkeserítő is, mert rendelkezünk azokkal az ismeretekkel, lehetőségekkel, amelyek segítségével a mainál lényegesen jobb eredményeket mutathatnánk fel. Az utóbbi 40–50 év során a trombózis kórélettanával, valamint a fokozott trombózishajlammal járó állapotokkal kapcsolatos tudásunk jelentősen bővült, és ezen a téren hazánk is élenjáró módon gyarapította a nemzetközi tudományos ismereteket. A megelőzés és a gyógyszeres kezelés lehetőségei is megváltoztak, elsősorban a kis

molekulatömegű heparin (LMWH) megjelenésével. Míg az 1970-es években nagyjából a fejlett országokéval megegyező volt Magyarországon a VTE előfordulása, 1990-re már jelentős hátrányba kerültünk. Ebben szerepet játszott az orvosok túlzott aggodalma az alvadást gátló kezelés veszélyeivel kapcsolatosan. Az azóta eltelt két évtizedben sikerült ismét visszatérni az 1970 körüli helyzethez, amely azonban még távolról sem nevezhető optimálisnak.

Az egyik lehetőség, melytől a hazai eredmények javulását remélhetjük, ha minden alkalmat megragadunk arra, hogy mind szélesebb orvosi közvélemény figyelmét hívjuk fel az ügy jelentőségére és a tennivalókra. A jelen munkánk is ezzel a szándékkal készült.

Nagyon nagy jelentősége van ezen a téren is a megelőzésnek, az elsődleges prevenciónak. Gondolunk itt az életmóddal, táplálkozással kapcsolatos ismeretterjesztésre, de idesorolható a betegség tüneteinek, a problémák észlelésekor szükséges tennivalók minél szélesebb körben való megismertetése is. Jellemzően multidiszciplináris feladat a másodlagos és harmadlagos tromboprofilaxis: a háziorvosnak, belgyógyásznak, sebésznek, ortopédusnak, szülész-nőgyógyásznak egyaránt megfelelően tájékozottnak kell lennie, és a napi gyakorlatban kell alkalmaznia azokat az irányelveket, melyek segítségével a VTE megelőzhető, illetve ismernie kell azokat a helyzeteket, amelyekkor hemosztazeológiai szakember bevonására van szükség a döntéshozatalhoz.

Az artériákban kialakuló tromboembóliás megbetegedések, így elsősorban a szív, az agy, a végtagok artériáinak elzáródása, sokszor halálos kimenetelűek, és a későbbiekben szintén jelentősen meghatározzák a betegségben szenvedők sorsát, gyakran súlyos életminőség-romlást idéznek elő.

A továbbiakban elsősorban a VTE-vel és következményeivel foglalkozunk. Ennek oka, hogy a szívizom ereinek, az artériák, az agyi artériák elzáródásának kérdésköre hatalmas, és önálló tudományterületeket jelentenek. Ezt a megkülönböztetést számos klinikai, diagnosztikai és terápiás vonatkozású kérdés is indokoltá teszi.

Epidemiológiai adatok

Az MVT és a TE gyakoriságáról nem rendelkezünk pontos adatokkal. Ennek részben az az oka, hogy nagyon sokszor tünetmentes formában zajlanak, nehéz a diagnózis felállítása, sok esetben csak a késői szövődményeket észleljük. Így túlnyomórészt becslésekre, illetve a statisztikai adatok extrapolációjára kényszerülünk. Hazánkban kevés epidemiológiai vizsgálat eredménye áll rendelkezésre.

Poszt mortem tanulmányok szerint a tüdőembólia a kórházi halálzás 10%-áért felelős. Ezen esetek negyedrészt előzte meg műtét, tehát a halálos tüdőembóliák 70–80%-a nem sebészeti ok következtében alakul ki. Minden, nem fatális tüdőembóliára 2,5 élő-

ben fel nem ismert eset jut. A tüdőembóliát túlélő betegeknek csak a 29%-ában lehet MVT-t igazolni. A kezeletlen tüdőembólia 25–30%-ban halálos, a halálozási arány megfelelő kezeléssel 2–8%-ra csökkenthető.^{2,4}

A VTE okozta halálozás incidenciája 1970-ben 10 körül mozgott 100 000 lakosra vonatkoztatva. Sajnálatos módon, miközben más európai országban csökkent, nálunk 1990-re megduplázódott a halálozás (incidencia 19,8/100 000 lakos). Ennek hátterében a növekvő átlagéletkor, a daganatos betegségek gyakoriságának növekedése, a hormonális kezelések, valamint az új daganatellenes szerek alkalmazása egyaránt szerepet játszott. 1998–2002 között ismét visszatértünk a 10 körüli értékre, miközben a legtöbb európai országban ennél már lényegesen jobbabbak voltak az eredmények, elsősorban a kiterjedten alkalmazott hatékony tromboprofilaxisnak köszönhetően.^{4,8,11,12}

Az MVT incidenciája Európában és Észak-Amerikában 100 000 lakosra számítva 160 eset. Leggyakrabban (90%) az alsó végtag ereiben alakul ki. Előfordulása az életkor előrehaladtával nő (15 éves kor alatt 5/100 000, 80 éves kor felett 450–600/100 000).⁷

A proximális vénák trombózisának a TE kialakulása szempontjából van nagy jelentősége. A mélyvénás trombózisok 38–51%-ában fordul elő tüdőembólia. Incidenciája a populációban 25–100/100 000 lakos/év.⁶

A disztálisan keletkező vénás trombózisok jelentőségét növeli, hogy mintegy 40%-ban poszttrombotikus szindróma alakul ki késői szövődményként, ami rekurrens VTE-k veszélyével jár. Ez a trombózis kiterjedésétől függően 3 évvel az MVT után 35–60%, 5–10 évvel az MVT után 49–100%. MVT következtében ulcus cruris 75/100 000 lakos incidenciával keletkezik. Primer varicositas okozta súlyos krónikus vénás elégtelenségben szenved hazánkban kb. 350 000 ember.⁷

Az alsó végtag disztális vénáiban kialakuló MVT kezeletlen esetben mintegy 30%-ban proximálisan terjedhet.

A kérdéskör jelentőségét jól érzékelteti egy korábbi felmérés, amelyet az USA-ban végeztek. A tromboembóliával összefüggésbe hozható halálozás (790/100 000) jóval meghaladta az azonos évben regisztrált daganatos halálozást (222/100 000).¹

A terhesség vagy gyermekágy során kb. hatszor gyakrabban alakul ki mélyvénás trombózis vagy tüdőembólia, utóbbi az egyik leggyakoribb oka a szülészeti anyai halálzásnak, ezért a VTE a legsúlyosabb szülészeti szövődmények egyike.⁶

A császármetszés többszörösére emeli a trombózis kockázatát. Tüdőembólia az MVT-esetek kb. egyötödében alakul ki. A gyermekágyi időszak alatt ennek még nagyobb a kockázata. Igen gyakran, az addig fel nem ismert örökletes vagy szerzett fokozott trombózishajlamra a terhesség során kialakuló MVT kapcsán derül fény.⁵ További rizikótényezőt jelent az elhízás, diabetes mellitus, multiparitás, 35 év feletti életkor, praeeclampsia, dohányzás.

Fokozott trombózishajlammal járó állapotok

A VTE morbiditását és mortalitását jelentősen csökkentette, hogy megismertünk egy sereg olyan állapotot, tényezőt, mely fokozza a trombózis kialakulásának valószínűségét.

A kórházban kezelt betegek közül a sebészeti osztályon fekvők 58%-a, míg a belgyógyászati betegek 31%-a rendelkezik fokozott VTE-rizikóval. Az ENDORSE – mely egy multicentrikus, több kontinens 32 országában végzett obszervációs vizsgálat volt 2006-ban – ráirányította a figyelmet arra, hogy elsősorban a belgyógyászati osztályokon fekvő betegek nem részesülnek kellő arányban hatékony tromboprofilaxisban. A veszélyeztetett sebészeti betegek 87%-a, a kockázattal rendelkező begyógyászati betegek 28%-a részesült megfelelő tromboprofilaxisban.^{9,10} Ezért különös jelentőségét látjuk annak, hogy a rizikótényezők minél szélesebb körben ismertté válnak, és a megfelelő terápia alkalmazása megtörténjék.

Szerzett tényezők

Bizonyos körülmények között lényegesen megnő a trombózis kialakulásának esélye. Műtétet követően (különösen nagy hasi műtétek, ortopédiai beavatkozások), hosszan tartó fekvés, tartós ülés (hosszú utazás során), begipszelt végtagok, elhízás esetén, terhességben, a szülés körüli időszakban, valamint a gyermekágyi periódusban fokozódik a trombózishajlam. Egyes belgyógyászati kórképek, pl. cukorbetegség, szívelégtelenség, gyulladásozó kórképek, nephrosis-szindróma, polyglobuliával, hiperviszkozitással járó állapotok szintén idesorolhatók. Közismert a visszérés szerepe, különösen, ha ez ülómunkával vagy mozgásszegény életmóddal párosul.⁶

Malignus daganatok esetén gyakrabban (6–30%) alakul ki trombózis. Leggyakrabban tüdő-, pancreas-, gyomor- és agytumor esetén fordul elő. Ez nem elsősorban a tumor által okozott vénás kompresszió következménye, háttérben összetett mechanizmus áll. A tumorsejtek olyan anyagokat termelnek, melyek prokoaguláns hatással rendelkeznek (tissue factor, cancer procoagulant). A trombózis kialakulása sokszor jóval megelőzi a tumor által okozott tünetek megjelenését. MVT kialakulását követő fél-egy éven belül 4–7-szer gyakrabban alakul ki malignus daganat.

Hatvan év feletti életkorban észlelt MVT esetén feltétlenül gondolni kell malignus betegség fennállására.

Iatrogénia is okozhat VTE-t, így a centrális vénás katéterek kiterjedt alkalmazása, daganatellenes szerek (pl. thalidomid, kortikoszteroidok), eritropoetin, fogamzásgátlók, ösztrogéntartalmú gyógyszerek szintén növelik a trombózis kialakulásának kockázatát.⁶

Antifoszfolipid-szindróma (APS)

Vénás és artériás trombózis kialakulása, terhességi komplikációk (habitualis vetélés, koraszülés) és antifoszfolipid antitest (lupus antikoaguláns vagy/és kardiólipin-ellenes antitest) jelenléte esetén beszélünk APS-ről. Változatos lokalizációjú MVT-k, neurológiai, szemészeti tünetek jellemzik. Gyakori a livedo reticularis. Előfordulhat szívbillentyű-betegség, hemolízis és thrombocytopenia is. Fiatal betegeknél TIA vagy stroke esetén gondolnunk kell APS-re. A trombózisz rizikó növekedése APS esetén öt-tízszerez.

Elsődleges és másodlagos kórforma különböztethető meg. Primer APS-ben nem mutatható ki más betegség, míg másodlagos APS-ben számos betegség, pl. autoimmun betegségek, leggyakrabban SLE, vírus- és bakteriális fertőzések, gyógyszerhatások igazolhatók. A szisztémás autoimmun betegségek, ha kisebb mértékben is, de önmagukban is fokozzák a trombózishajlalmot.⁶

Veleszületett thrombophiliák

A VTE-betegek 30–35%-ában veleszületett tényezők állnak a háttérben.

Elsősorban fiatal betegeknél kialakuló VTE esetén kell veleszületett eltérésre gondolni, és nyilvánvalóan azokban az esetekben is, amikor a családban halmozottan fordul elő valamilyen tromboembóliás megbetegedés. Gyakran szokatlan helyen (felső végtagi MVT, Budd–Chiari-szindróma), vagy enyhe provokáló tényező hatására alakul ki, jellemző lehet a recidiváló MVT is.

Gyakoribb eltérések: V. faktor heterozigóta Leiden-mutációja, aktivált protein C rezisztencia, protrombin gén G20210A heterozigóta mutációja, hyperhomocysteinaemia, emelkedett VIII. faktor szint. Ritkább az antitrombin III defektus, a protein C és protein S defektus, az V. faktor homozigóta Leiden-mutációja és a homozigóta protrombin gén G20210A mutáció. A ritkább elváltozások súlyosabb, míg a gyakoribb eltérések enyhébb rizikófaktorok eredményeznek.

Érdekes, de érthető, hogy először a ritkább, súlyos elváltozásokat okozó, mennyiségi és minőségi defektusok kerültek leírásra, és később váltak ismertté a lényegesen gyakrabban kimutatható, de sok esetben kevésbé súlyos trombózishajlalmot okozó veleszületett elváltozások.

A hyperhomocysteinaemia következtében ugyan VTE is kialakulhat, de még gyakrabban az artériás érelzáródások, így pl. a retina vérellátásának károsodása háttérben találjuk. Fiatalokban is súlyos atherosclerost okozhat a jelentős hyperhomocysteinaemia. A szerzett forma B₆-, B₁₂-, folsavhiánnyal, gyógyszeres kezeléssel (pl. metothrexat) függhet össze. Számos olyan további megbetegedést ismerünk, ahol a homociszteinszint megemelkedik, pl. vesemegbetegedések.

Az egészséges populáció 10%-ában figyelhető meg emelkedett VIII. faktor szint (>150%). Ez ötszörös trombózisrizikót okoz. A gyulladási folyamatok is jelentősen emelhetik a VIII. faktor szintet.

Egyéb genetikai rizikófaktorok: FXII-hiány, plazminogénhiány, FXIII α lánccsoport polimorfizmusa, dysfibrinogénémia, heparin kofaktor II hiány, kongenitális TTP (ADAMTS13 gén mutáció). A „sticky platelet” szindróma is fokozza a trombóziskészséget.

A különböző veleszületett és szerzett rizikótényezők együttes előfordulása szinergista módon fokozza egymás hatását, az egyes tényezők által okozott rizikóértékek összeszorozódnak. Például, a heterozigóta Leiden-mutáció, antifoszfolipid antitestek jelenléte esetén terhességben olyan nagy az esélye trombózis kialakulásának, hogy ezt a tromboprofilaxisal kapcsolatos döntéshozatalban is figyelembe kell venni.^{3,11}

A VTE diagnosztikája

Tüdőembólia

Mivel nagyon gyakran tünetmentes, fontos, hogy a legkisebb gyanú esetén is végezzük el a szükséges vizsgálatokat. TE-re nemegyszer csak a más okkal nem magyarázható, vagy digitálisra is refrakter tachycardia utal. Tekintettel a nagy halálozásra, amennyiben VTE nem zárható ki egyértelműen, kevesebbet kockáztatunk a beteg kezelésével, mint a kezelés elmulasztásával.

A diagnosztika sokat fejlődött. A negatív mellkasröntgen nem zárja ki a tüdőembólia fennállását, bizonyítására a tüdőszcintigráfia és – ma már egyre inkább – a HR-CT a választandó diagnosztikus eljárás. A tüdőszcintigráfia (inhalációs és perfúziós vizsgálat együttes értékelése) kis, közepes, nagy valószínűséggel támogatja a diagnózist. Az echokardiográfia értékes közvetett jelekkel segíthet. A D-dimer ugyan nem elég specifikus, negativitása azonban az embólia ellen szól. Mindezen diagnosztikus lehetőségek ellenére a tüdőembólia még ma is aluldiagnosztizált, és a kórházi betegek halálozásában jelentős tényező maradt.

MVT

Az esetek jelentős hányadában jellemző klinikai tüneteket nem látunk, ezért gyanú esetén a vénás Doppler-vizsgálat elvégzése feltétlenül szükséges. További képalkotó eljárások alkalmazásának is lehet létjogosultsága. A D-dimer szerepével kapcsolatosan ugyanaz a megfontolás érvényes, mint a TE esetében.

Terhességben az MVT diagnózisának felállítását az nehezíti, hogy – a vénás kompresszió következtében – trombózis nélkül is sokszor megfigyelhető az alsó végtag körfogatának növekedése, oedema kialakulása. Ezért kérdéses esetekben nem szabad késleked-

nünk az UH-vizsgálat elvégzésével. Várandós állapotban normális esetben is fokozatosan emelkedik a D-dimer koncentrációja a vérben, így ennek vizsgálata terhességben nem nyújt segítséget a trombózis diagnosztikájában.

A szűrővizsgálatok jelentősége

A kórelőzmény gondos felvétele segíthet a fokozott trombóziskockázatot jelentő betegségek felderítésében, észlelhetjük varicositas jelenlétét, a beteg által szedett gyógyszerekre rákérdezhetünk. Különösen rossz, ha a beteg dohányzik, hiszen ez többféle mechanizmussal is fokozza a trombózis kialakulását. Megtudhatjuk, hogy volt-e a betegnek már korábban tromboembóliás megbetegedése, illetve fordult-e ilyen elő a családban. Sokszor ezek az ismeretek elegendőek a kezeléssel kapcsolatos döntéshozatalhoz.

Bizonyos esetekben szükséges azokat a laboratóriumi vizsgálatokat elvégezni, melyek segítségével a korábban felsorolt örökletes thrombophilákat, illetve az antifoszfolipid-szindrómát igazolni lehet. Indokolt ez fiatal ember VTE-je, rekuráló vagy szokatlan helyen kialakuló VTE, orális antikoaguláns mellett kialakuló VTE, habituális vetélés, ismétlődő koraszülés, halvaszülés esetében, illetve ismert örökletes thrombophilában szenvedő beteg családtagjainál. A szűrővizsgálatokat az akut VTE lezajlását követően, leghamarabb 3 hónappal elteltével érdemes elvégezni.

Tromboprofilaxis

A megfelelő tromboprofilaxis jelentős mértékben javítja a halálozási mutatókat és csökkenti a tromboembóliás megbetegedések hosszú távú következményeit. A megvalósítás első lépése a rizikófelmérés és a korszerű kezelési szemlélet kialakítása.⁴

A gyakorlati megvalósításhoz hatékony segítséget nyújt a Magyar Thrombosis és Haemostasis Társaság, valamint a Transzfuziológiai és Hematológiai Szakmai Kollégium által összeállított szakmai irányelv.

Néhány alapvető gondolatot kiemelve hangsúlyozzuk, hogy az átmeneti, fokozott trombózisrizikóval járó állapotokban (immobilitás, begipszelt végtag, perioperatív időszak) LMWH profilaktikus dózissal alkalmazzuk.

Az enyhe rizikóemelkedést okozó örökletes eltérések esetén profilaxist nem alkalmazunk. Szükséges lehet megelőző kezelés azonban azokban az esetekben, amikor trombózis ugyan még nem alakult ki, de ennek túlságosan nagy a kockázata: nagy rizikóval járó örökletes tényezők, kombinált eltérések esetén.

A daganatos betegségekben alkalmazott trombozismet megelőzésre vonatkozó magyar ajánlás igen korszerű.

Bár már 1975-ben beszámoltak arról, hogy a heparinprofilaxis csökkenti a posztoperatív VTE-vel összefüggő mortalitást, Magyarországon meglehetősen las-

san nyert polgárjogot ez a gyakorlat. Az ENDORSE vizsgálat magyar tanúsága szerint a kórházban kezelt betegek műtétes osztályain a környező országokhoz képest csak kis elmaradás tapasztalható.⁸

A belgyógyászati osztályokon kezelt betegek tromboziszrizikója számos okból fokozott. A tromboprolifaxis alkalmazásának pénzügyi vonzata nem elhanyagolható. Makrogazdasági szinten azonban mindenképpen előnyös a korrekt terápia alkalmazása.

A tromboembóliás megbetegedések kezelése

A tromboembóliás megbetegedések kezelésében a tartós antikoaguláció számos problémát és nehézséget is felvet.

A kezelés ellenőrzésének és követésének könnyítése, a betegek együttműködésének javítása nagymértékben fokozhatja a kezelés hatékonyságát. Ebben a munkában az orvosoknak, egészségügyi személyzetnek, illetve a környezetnek jelentős a szerepe. A betegek megfelelő és igényes oktatása nélkül nem kellően hatékony a kezelés.

Az új orális antitrombotikus szerek várhatóan több szempontból is megkönnyítik a tartós antikoaguláns kezelés alkalmazását.

A terhességgel kapcsolatos antikoaguláns kezelés számos speciális vonással rendelkezik, de jelentősége a terhesség kiviselésében, az anyai és magzati szövdmények kialakulásának csökkentésében elsődleges.

Következtetések

Az ismertetett betegségeknek széleskörű népegészségügyi és társadalmi vonatkozása van.

Gyakran tapasztaljuk, hogy nemcsak a veleszületett betegségek, hanem a szerzett formák is egy életen keresztül kísérik a betegeket, életminőségüket, sorsukat alapvetően befolyásolják. Gyakori, hogy a felismerés, a diagnózis felállítása késik, sokszor már súlyos károsodások is kialakulnak. Ezekben az esetekben a gyógykezelés, a gondozás azt kell szolgálja, hogy a beteg a lehető legkevesebb tartós károsodást szenvedje el, lehetősége legyen a legjobb minőségű életvitel kialakítására, a megfelelő munka végzésére. A család életét is meghatározza az ilyen beteg. Egyrészt, mert a beteg ellátása, a vele kapcsolatos teendők sokrétűek lehetnek. A veleszületett formákban nyilvánvaló, hogy az egészséges rokonok is hordozhatják a genetikai elváltozást, miközben nem tudnak a problémáról. Erre csak a család átvizsgálása során derül fény. Ennek az elsődleges megelőzésben van nagy jelentősége, ami a helyes életmód megválasztását is lehetővé teszi. Fontos kérdés, hogy a betegek hogyan gondolkodjanak a gyermekvállalásról, mekkora a valószínűsége beteg gyermek születésének, illetve a betegség lehetőségét hordozó, tünetmentes állapotnak.

A tartós gyógyszeres kezelést igénylő fokozott alvadákonyság meghatározza a mindennapokat, beszű-

kítheti a mozgásteret, nehezítheti a sportolást. Számos problémát vet fel a munkavállalással, a családalapítással kapcsolatban is. Ezen gondok, problémák kezelése, a beteg gyógykezelése, a megfelelő munka kiválasztása, a lehető legjobb életminőség elérése összetett, sokszereplős feladat. A rehabilitáció a károsodáshoz igazított feladatok kialakítása, a betegek lehető legteljesebb társadalmi elfogadottságának elérése magas szintű, tudományosan is megalapozott tevékenységet igényel.

Irodalom

1. **Bick RL:** Therapy for venous thrombosis: guidelines for a competent and cost-effective approach. *Clin Appl Thromb Hemost* 1999; **5:** 2-9.
2. **Boda Z, Rák K, Udvardy M:** Klinikai hemosztazeológia. Springer, Budapest 2000.
3. **Boda Z (szerk):** Thrombosis és vérzékenység. Medicina, Budapest 2006.
4. **Dávid M, Losonczy H, Udvardy M, Boda Z, Blaskó Gy, Tar A, Pfliegler Gy:** Vénásthromboembolia-kockázati kérdőív kórházban kezelt sebészeti és nem sebészeti betegek részére „A thromboembóliák kockázatának csökkentése és kezelés” című, 4. magyar antithromboticus irányelvben. *Orvosi Hetilap* 2010; **151:** 1365-1374.
5. **Domján Gy, Gadó K:** Alvadásgátló kezelés a szülészeti gyakorlatban. *LAM* 2006; **16:** 419-426.
6. **Domján Gy, Gadó K, Kicsi D:** A vénás thromboembóliás betegségek megelőzése és népegészségügyi jelentősége. *IME* 2009; **8:** 40-46.
7. **Pfliegler Gy:** Újdonságok a vénás thromboembóliák diagnosztikájában, kezelése és megelőzése terén. *Hippocrates* 2007; **9:** 32-35.
8. **Losonczy H:** Nemzetközi epidemiológiai nap a vénás thrombosis kockázatának felmérésére akut kórházi kezelésben részesülő betegek körében (Endorse). *Magyar Belorvosi Archivum* 2007; **60(Suppl):** 29-30.
9. **Losonczy H:** A vénás tromboembólia epidemiológiai adatai a belgyógyászati betegek körében. *Magyar Belorvosi Archivum*, 2008; **2(Suppl.):** 97-99.
10. **Losonczy H, Tar A, Domján G, Gadó K, Gyáni É, Szalisznyó I, Kecskés G, Wrana G, Lakatos J, Borbély C, Ledniczki I, Al-Absi S, Mayer K, Jójárt I, Ruzsa C, Bernáth B, Zeher M, Kerekes G:** Az ENDORSE vizsgálat magyarországi eredményei: Az akut kórházi betegek vénás thromboembolia-kockázatának és -profilaxisának nemzetközi, keresztmetzeti felmérése. *Orvosi Hetilap* 2008; **149:** 2069-2076.
11. **Sas G:** Haemostaseologia (gyakorló orvosoknak). Melania, Budapest, 2001.
12. **Sándor T:** A vénás tromboembóliák epidemiológiája Magyarországon. *Magyar Orvos* 2007; **43-46.**

Levelezési cím: Dr. Domján Gyula
SE ÁOK, I. Belgyógyászati Klinika
1083 Budapest, Korányi Sándor u. 2/a.
E-mail: domjany@se-etk.hu

A VÉRALVADÁS VIZSGÁLATA MYELOMA MULTIPLEXBEN

Dr. Gadó Klára,^(1,2) Dr. Demeter Judit,⁽¹⁾ Dr. Várnai Katalin,⁽³⁾ Dr. Kicsi Dóra,⁽²⁾ Dr. Nagy Zsolt,⁽¹⁾
Dr. Bekő Gabriella,⁽³⁾ Dr. Sátori Anna,⁽³⁾ Dr. Domján Gyula⁽¹⁾

(1) Semmelweis Egyetem, ÁOK, Budapest, I. Belgyógyászati Klinika

(2) Szent Rókus Kórház, Budapest, Belgyógyászati Rehabilitációs Osztály

(3) Semmelweis Egyetem, ÁOK, Budapest, Központi Laboratórium

ÖSSZEFOGLALÁS: Myelomás betegekben sokféle hemosztázisrendellenesség mutatható ki. Leggyakoribb a véralvadás fokozódását okozó változás. A betegséggel összefüggő eltérésekhez hozzájárulnak a kezelés következtében létrejövő változások is. Monoklonális gammopathiás és myelomás betegek alvadási paramétereit vizsgálva a szerzők arra keresték a választ, hogy a betegség progressziója során mutatkozik-e változás a véralvadás jellemzőiben, illetve hogy a kezelés hatására alakulnak-e ki további eltérések. Tizenegy monoklonális gammopathiás és 49 myelomás betegben vizsgálták az alvadási faktorok, természetes antikoagulánsok mennyiségét, antifoszfolipid antitestek jelenlétét, a hemosztázisaktívációs markereket és a thrombophiliát okozó génmutációkat, valamint a fibrinolízis eltéréseit. A betegség progressziójával párhuzamosan növekvő von Willebrand-faktor-szintet és növekvő plazminogénaktivátorinhibitor-1 szintet mértek, valamint a hemosztázis aktivációs markereinek pozitívítása is gyakoribb volt myelomás betegekben. A kemoterápia alkalmazása során ezek az eltérések még kifejezettebbek voltak, nagyobb mértékben a thalidomidot, kevésbé a bortezomibot tartalmazó kombinációk esetében. A betegséghez társuló, annak progressziójával párhuzamosan fokozódó véralvadási eltérések fontossá teszik a tromboziszprevenció alkalmazását. Kemoterápia során ennek különösen nagy jelentősége van. A bortezomibnak a thalidomiddal összehasonlítva nagy klinikai hatékonysága mellett további előnyös tulajdonsága, hogy kevésbé fokozza a tromboziskészséget.

Kulcsszavak: myeloma multiplex, trombozisz, thromboprofilaxis, thalidomid, bortezomib

Gadó K, Demeter J, Várnai K, Kicsi D, Nagy Zs, Bekő G, Sátori A, Domján Gy: EXAMINATION OF COAGULATION ON MULTIPLE MYELOMA

SUMMARY: Several hemostatic abnormalities have been described in multiple myeloma. The most frequent alterations result in hypercoagulation. Beside the abnormalities of coagulation because of the disease itself, therapy also contributes to the pathological hemostasis. During the examination of the laboratory parameters of coagulation in case of MGUS and myeloma patients we tried to find out whether the progression of the disease, or therapy may influence hemostasis. 11 MGUS and 49 multiple myeloma patients were studied. Coagulation factors, natural anticoagulants, antiphospholipid antibodies, activation markers of hemostasis, genetic mutations leading to thrombophilia and the abnormalities of fibrinolysis were examined. Results: the antigen level of von Willebrand's factor, and the serum concentration of plasminogen activator inhibitor-1 was increased parallel to the progression of the disease. The positivity of the activation markers of hemostasis could also be detected more frequently on myeloma patients. These alterations became more pronounced during chemotherapy. Combinations containing thalidomide resulted more significant hemostatic alterations than combinations with bortezomib. Hemostatic abnormalities associates with the disease and progresses parallel with the worsening of it makes the application of thromboprophylaxis a very important issue. Beyond of its high clinical efficacy another favorable feature of bortezomib is that it influences hemostasis in a less degree.

Key words: multiple myeloma, thrombosis, thromboprophylaxis, thalidomide, bortezomib

Magy Belorv Arch. 2010; 63. 322–325.

A myelomás (MM) betegekben észlelhető véralvadási rendellenességek hátterében összetett kóreléletani jelenségek állnak,¹ amelyeknek gyakran fokozott alvadáskészség lehet a klinikai következménye. A fokozott plazmaviszkózissal mellett a csökkent fibrinolízis, a prokoaguláns hatású immunglobulinok, az antifoszfolipid antitestek és a szerzett aktivált pro-

tein C (APC) rezisztencia egyaránt állhatnak a fokozott tromboziskészség hátterében.^{3,6} Az alapbetegség okozta eltérések mellett a kezelés is szerepet játszik a fokozott tromboziskészség kialakításában. Elsősorban a thalidomid/lenalidomid, eritropoetin és dexametazon alkalmazása fokozza a trombozisz kialakulásának kockázatát.^{2,4,5,7}

Myelomában azonban vérzékenység is kialakulhat. Ennek hátterében csökkent alvadékretrakció, a paraprotein alvadási faktorokat gátló hatása, szerzett von Willebrand-szindróma, a krioglobulin thrombocyta-adhéziót, -aggregációt gátló hatása állhat. A kezelés során kialakuló cytopenia tovább károsíthatja a folyamatokat.¹

Mivel a felsoroltak közül egyidejűleg több jelenség is fennállhat, a klinikai következményt nehéz megjósolni. A trombóziskockázat becslésének jól ismert szempontjai mellett a hemostázis laboratóriumi paramétereinek ismerete is segít a megfelelő trombofilaxis kiválasztásában.

Munkánk során MGUS- (monoclonal gammopathy of unknown significance) és különböző stádiumban lévő myelomás betegek hemosztázisparamétereit vizsgáltuk. Arra kerestük a választ, hogy van-e összefüggés a betegség progressziója és az alvadási paraméterek között, valamint arra is, hogy a kezelés milyen irányban befolyásolja ezeket a paramétereket.

Betegek és módszerek

Tizenegy MGUS- és 49 myelomás beteg vett részt a vizsgálatban. Átlagéletkoruk 67 (49–81) év.

A vizsgálat során a betegek hemosztázisát széleskörűen kívántuk jellemezni. A koaguláció vizsgálata céljából az alapvető koagulációs teszteken kívül (protrombinidő, trombinidő, aktivált parciális tromboplastinidő) mértük a természetes antikoagulánsok (protein C, protein S, antitrombin) aktivitását, az aktivált protein

C (APC) rezisztenciát, a FVIII-aktivitást és a fibrinogénszintet. A fibrinolitikus rendszert a plazminogén és a plazminogénaktivátor-inhibitor (PAI) segítségével jellemeztük. Ezek mellett mértük a hemosztázis aktivációs markereit (protrombin fragment 1+2, trombin-antitrombin komplex, D-dimer) és az endothelaktiváció jellemzőit (von Willebrand-faktor antigén koncentrációja) is. Az akut fázis válasz jellemzésére szolgáló C-reaktív proteint (CRP), az antifoszfolipid antitesteket (lupus antikoaguláns, antikardiolipin antitest, B₂-glikoprotein) szintén meghatároztuk. A thrombophiliát okozó génmutációk közül a FV Leiden (FV-R506Q) mutációt és a protrombingén (G20210A) mutációját vizsgáltuk.

Az egyes paraméterek vizsgálati módszereit az 1. táblázatban foglaltuk össze.

A mintavétel időpontjában a betegek LMWH-t (kis molekulatömegű heparin), thrombocytaaggregációt gátló szereket szedhettek, K-vitamin-antagonista kezelésben nem részesültek.

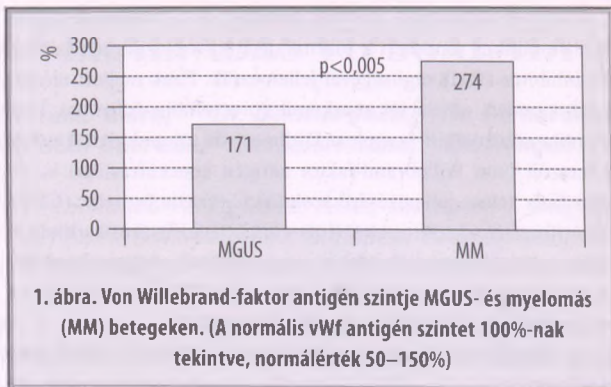
A myelomás betegek közül 27 beteg I. stádiumba, 9 beteg II. stádiumba, 13 beteg III. stádiumba tartozott az IPSS alapján. A betegek közül tízen nem kaptak kezelést, tizenötön thalidomidot, négyen bortezomibot tartalmazó kombinációt kaptak, négy beteg dexametazon-monoterápiában részesült.

Eredmények

Markáns eltérés mutatkozott a vWf (von Willebrand-faktor) vonatkozásában, változatlan fVIII-szint mellett. Míg az MGUS-betegek 10%-ában tapasztaltunk emelkedett antigénszintet, MM-ben ez az arány 61,5% volt (1. ábra). A betegség progressziójával párhuzamosan emelkedett a vWf antigén szintje (2. ábra). A kezelésben részesülő betegek vWf anti-

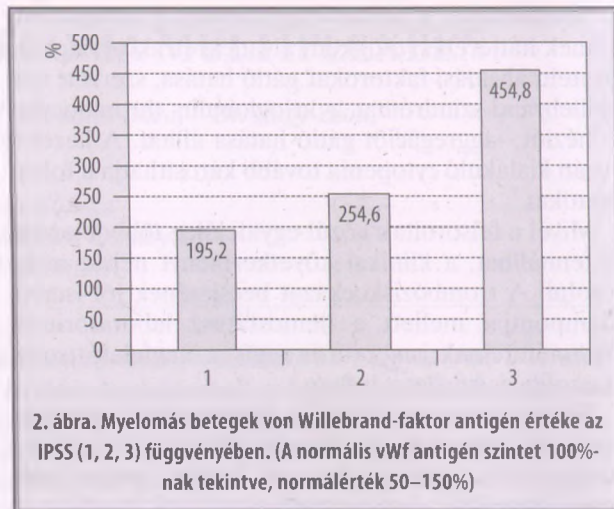
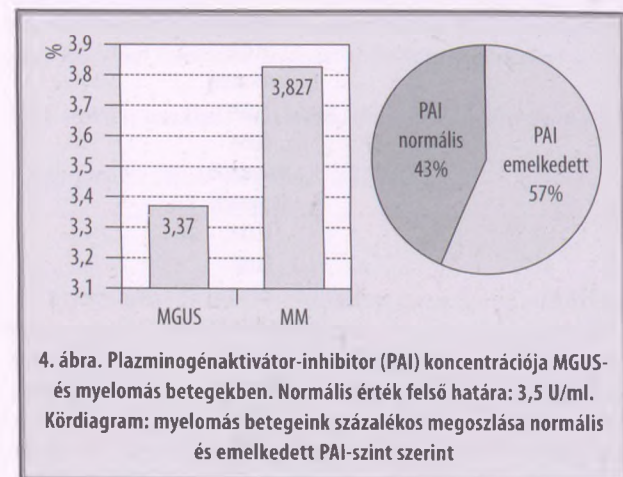
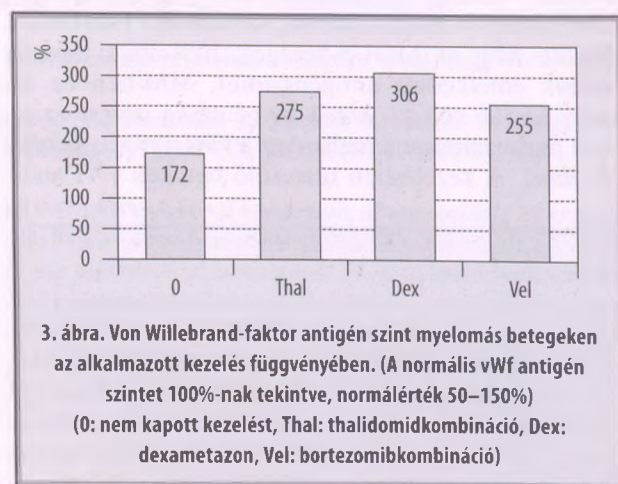
1. táblázat. Alvadási paraméterek vizsgálmódszerei

Vizsgált paraméter	Gyártmány	Módszer elv
Fibrinogén	IL	Clauss-módszer
Faktor VIII	IL	Koaguláció
von Willebrand-faktor antigén	IL	Latex immunoassay
von Willebrand-faktor aktivitás	IL	Latex immunoassay
Plazminogénaktivátor-inhibitor	Siemens	Chormogen assay
Prokoaguláns foszfolipidek	Stago	Koaguláció
Fibrin monomer	Stago	ELISA
D-Dimer	Stago	Latex assay
Protrombin fragment 1+2	Siemens	ELISA
Trombin-antitrombin komplex	Siemens	ELISA
Plazminogén	IL	Koaguláció
Lupus antikoaguláns	Sysmex	Koaguláció
Anti-foszfolipid	Orgentec	ELISA
Béta ₂ -glikoprotein I	Orgentec	ELISA
Antitrombin	IL	Kromogén szubsztrát (anti-Xa)
Protein C	IL	Kromogén szubsztrát
Protein S	IL	Koaguláció
Aktivált protein C rezisztencia	IL	Koaguláció
Faktor V Leiden	Genosign	PCR
Protrombin G20210A	Genosign	PCR



gén szintje magasabb volt, mint a kezelt betegeké. A dexametazon okozta a vWf antigén szintjének legnagyobb mértékű emelkedését. A thalidomidot tartalmazó kombinációk kisebb mértékben, míg a bortezomibot tartalmazó kombinációk jelentősebb mértékben csökkentették a vWf antigén szintjének növekedését. A különbségek nem bizonyultak statisztikailag jelentősnek (3. ábra).

A myelomás betegek 57%-ában emelkedett PAI-1 (plazminogénaktivátorinhibitor-1)-szintet mértünk, a



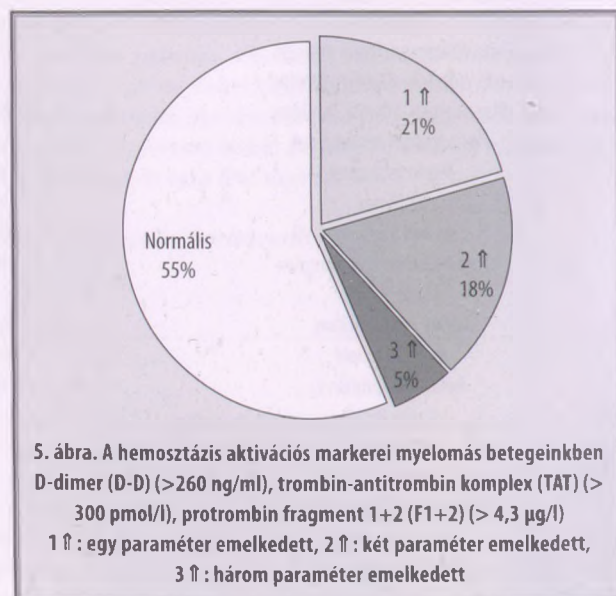
PAI-1-koncentráció abszolút értéke jóval meghaladta az MGUS-ban mért értéket (4. ábra).

A hemosztázis aktivációs markereit vizsgálva a myelomás betegek 45%-ában, az MGUS betegek 33%-ában találtuk a három vizsgált paraméter valamelyikének emelkedett szintjét (D-dimer, trombin-antitrombin komplex, protrombin fragment 1+2). A betegek 21%-ában egy, 18%-ában kettő, míg 5%-ában mind a három fenti paraméter egyidejűleg emelkedett volt (5. ábra).

Az egyéb, trombólizishajlamot fokozó rendellenességek közül heterozigóta Leiden-mutáció 5%-ban, heterozigóta protrombingén-mutáció 2%-ban, anti-foszfolipid antitest 14%-ban fordult elő.

Megbeszélés

Gondozásunk, kezelésünk alatt álló 11 MGUS- és 49 myelomás beteg véralvadási paramétereit vizsgáltuk. A



beteg egy része remisszióban lévő, vagy stabil betegséggű volt, nem igényelt kemoterápiát, más részük thalidomid- vagy bortezomibalapú kemoterápiában részesült, előfordult dexametazon-monoterápia is.

Betegeinket, a trombóziskockázat felmérését követően, minden esetben egyéni mérlegelés alapján részesítettük tromboprofilaxisban, kis molekulatömegű heparin, K-vitamin-antagonista vagy/és thrombocytá-ggregációt gátló alkalmazásával. Gyakorlatunkban a thalidomidkezelés önmagában is az antikoaguláció javallatát képezte. A következetesen alkalmazott tromboprofilaxisnak köszönhetően betegeink között VTE egyetlen esetben fordult elő.

A vizsgálatok során myelomás betegekben emelkedett von Willebrand-faktor antigén szintet mutatunk ki, az MGUS-betegek vWf antigén szintje is magasabb volt a normálnál, de nem érte el a myelomás betegek értékét. Minél nagyobb IPSS-sel rendelkezett a beteg, annál magasabb volt a vWf antigén szintje. Az alkalmazott kemoterápia tovább fokozta a vWf antigén szintjének emelkedését, különösen a dexametazon és a thalidomid kombinációk mellett észleltünk nagy értéket. A bortezomib némiképp csökkentette a dexametazon vWf-szintet emelő hatását.

Az emelkedett vWf-szint igen gyakran magasabb fVIII-szinttel jár együtt, vizsgálatunk során ezt nem tapasztaltuk. A vWf antigén emelkedett szintjét az endothelaktiváció jeleként értékeljük.

A fibrinolízisben is kimutatható volt eltérés. Myelomás betegeinken emelkedett PAI-1-szint volt észlelhető, ami hipofibrinolízisre utal.

A hemosztázis aktivációs markerei közül a pro-trombin fragment 1+2-t, a trombin-antitrombin komplexet, valamint a D-dimert vizsgáltuk. Megállapítottuk, hogy a myelomás betegek 45%-ában az előbbiekből közül legalább egy paraméter kórosan emelkedett.

A FV gén Leiden (FV-R506Q) mutációja, a pro-trombin G20210A mutáció nem volt gyakoribb, mint az átlagnépességben. Az antifosfolipid antitestek előfordulása (14%) meghaladta az egészségeseken előforduló rátát (10%).

Vizsgálati eredményeink alátámasztják, hogy myeloma multiplexben összetett hemosztáziszavar figyel-

hető meg. Mind a véralvadás aktivációja, mind a fibrinolízis csökkent volta, csakúgy, mint az antifosfolipid antitestek gyakoribb előfordulása a trombózis kialakulásának irányába tolja el a hemosztázis egyensúlyát. A fokozott trombózishajlam kifejezettebben érvényesül a súlyosabb betegekben. A kemoterápia tovább fokozza a trombózis kialakulásának kockázatát.

A bortezomib alkalmazása ebből a szempontból is jelentős, mivel, szemben az immunmodulátor szerekkel és a kortikoszteroidokkal, nem fokozza a trombóziskésztséget.

Eredményeink klinikai jelentősége, hogy a rizikó mértékének megfelelően, egyénre szabott tromboprofilaxis alkalmazása szükséges, ennek segítségével a tromboembóliás események kialakulása jelentősen csökkenthető.

Irodalom

1. **Eby C:** Pathogenesis and management of bleeding and thrombosis in plasma cell dyscrasias. *Br J Haematol* 2009; **145:** 151-163.
2. **Gieseler F:** Pathophysiological considerations to thrombophilia in the treatment of multiple myeloma with thalidomide and derivatives. *Thromb Haemost* 2008; **99:** 1001-1007. Review. Erratum in: *Thromb Haemost* 2008; **100:** 171.
3. **Lim W, Crowther MA, Eikelboom JW:** Management of antiphospholipid antibody syndrome: a systematic review. *JAMA* 2006; **295:**1050-1057.
4. **Musallam KM, Dahdaleh FS, Shamseddine AI:** Incidence and prophylaxis of venous thromboembolic events in multiple myeloma patients receiving immunomodulatory therapy. *Thromb Res* 2009; **123:** 679-686.
5. **Palumbo A, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, International Myeloma Working Group:** Prevention of thalidomide- and lenalidomide-associated thrombosis in myeloma. *Leukemia* 2008; **22:** 414-423.
6. **Zangari M, Elice F, Fink L, Tricot G:** Hemostatic dysfunction in paraproteinemias and amyloidosis. *Semin Thromb Hemost* 2007; **33:** 339-349.
7. **Zangari M, Fink LM, Elice F, Zhan F, Adcock DM, Tricot GJ:** Thrombotic events in patients with cancer receiving antiangiogenesis agents. *J Clin Oncol* 2009; **27:** 4865-4873.

Levelezési cím: Dr. Gadó Klára
SE ÁOK, I. Belgyógyászati Klinika
1083 Budapest, Korányi Sándor u. 2/a.
E-mail: gadok@freemail.hu

ERŐ ÉS VÉDELEM

Terápiás lépésváltás
a hipertónia
kezelésében¹

EXFORGE®
amlodipine besylate/valsartan

NOVARTIS

1114 Budapest, Bartók Béla út 43-47.
Tel.: 457-8500, Fax: 457-6600

EXF18/10JUL

Exforge 5 mg/80 mg, 5 mg/160 mg, 10 mg/160 mg filmtabletta

Egy filmtabletta 5 mg/80 mg vagy 5 mg/160 mg vagy 10 mg/160 mg amlodipint és valsartant tartalmaz.

Terápiás javallatok – Esszenciális hipertónia kezelése. Az Exforge olyan betegek kezelésére javasolt, akiknek a vérnyomását amlodipin vagy valsartan monoterápiával nem lehet megfelelően kontrollálni.

Adagolás – Az Exforge ajánlott adagja napi egy tablettát.

Ellenjavallatok – A készítmény hatóanyagaival, dihidropiridin-származékokkal vagy bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység. Súlyos májkárosodás, biliaris cirrhosis vagy kolesztázis. Súlyos veseelégtelenség (GFR < 30 ml/perc/1,73 m²) és dializált betegek esetében. Terhesség.

Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések – Nátrium- és/vagy volumendepléció esetén az Exforge kezelés megkezdése előtt ezen állapot rendezése, illetve a kezelés megkezdésekor szoros orvosi felügyelet javasolt. Enyhe-középsúlyos mértékben beszűkült vesefunkció esetén nem szükséges módosítani az Exforge adagját. Nincsenek adatok az Exforge alkalmazásáról kétoldali veseartéria szűkületben, illetve szoliter vese esetén egyoldali

veseartérszűkületben, szénvedő betegek Exforge kezeléséről. Enyhe-középsúlyos mértékben beszűkült májfunkció, vagy epeút-elzáródásban szénvedő betegek Exforge kezelése különös óvatosságot igényel. Más értágítók alkalmazásához hasonlóan, különös óvatosság szükséges az aorta vagy mitrális billentyű szűkítése, illetve obstruktív hipertrófiás kardomiopátia esetén. A tervezett terhességet megelőzően, illetve a terhesség megállapításakor a beteget át kell állítani megfelelő alternatív kezelésre. 18 éves kor alatt alkalmazása nem ajánlott.

Gyógyszerkölcshatások és egyéb Interakciók – Amennyiben valsartan kezeléssel egyidejűleg a kálium-szintet befolyásoló gyógyszert rendelnek a betegnek, a plazma kálium-koncentrációjának monitorozása javasolt.

Nemkívánatos hatások, mellékhatások – A leggyakrabban megfigyelt nemkívánatos események: nasopharyngitis, influenza, fejfájás, oedema, gyengeség, kipirulás, szédülés, tachycardia, orthostatikus hypotonia, köhögés, torokfájás, hasmenés, hányinger, hasi fájdalom, constipatio, erythema, izületi duzzanat, fájdalom, hátfájás. Ritka mellékhatások, melyek súlyosak lehetnek: túlérzékenység. Klinikai vizsgálatokban az amlodipin, ill. a valsartán monoterápia mellett jelentett nemkívánatos események, melyek súlyosak lehetnek: gastritis,

zsinórvá hinyerplásta, gynecomastia, leukopenia, myalgia, hepatitis, thrombocytopenia, vasculitis, nedtrőpénia. Mo klinikai vizsgálatokban NYHA III-IV stádiumú szívelégtelen amlodipin a pulmonális oedema kockázatát növelte.

Megjegyzés – A forgalomba hozatali engedély első kiadásának 2007.01.17., száma(1): EU/1/06/370/001-039.

A feltüntetett árak és támogatások forrása: a www.oep.hu szakmai oldalak/gyogyszer/végleges publikus gyógyszerforgalomban információért kérjük, hogy olvassa el a gyógyszer érvényben lévő alkalmazási előírását (2010. május 25.) is!

Kiszárlás	Fogy. ár	Támogatás	Térítési díj
Exforge 5/80 mg	6092 Ft	3351 Ft	2741 Ft
Exforge 5/160 mg	7618 Ft	4190 Ft	3428 Ft
Exforge 10/160 mg	7618 Ft	4190 Ft	3428 Ft

Az árak hatálybalépésének időpontja: 2010. július 1.

1. Orvosok Lapja Szakmai interjú rovat; 2008. január, 31. oldal

A MAGYAR HYPERTONIÁS NÉPESSÉG GYÓGYSZERES KEZELÉSÉNEK GYAKORLATA NÉGY ÉV TÁVLATÁBAN (2005–2009)

Dr. Kékes Ede,⁽¹⁾ Dr. Kiss István,⁽²⁾ Dr. Pál László,⁽³⁾ Dr. Schanberg Zsolt⁽³⁾ az „Éljen 140/90 alatt” Program Munkabizottsága* nevében

(1) IMS Kft., Budapest

(2) Fővárosi Önkormányzat Szent Imre Kórház Dél-Budai Nephrologiai Központ és Semmelweis Egyetem Geritáriai Tanszéki Csoport, Budapest

(3) Novartis Hungária Kft., Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS: Az elmúlt négy év alatt a hipertonia gyógyszeres kezelésének gyakorlatában a monoterápia háttérbe szorult, és 2009-ben már csak a kezelések 13%-ában használták. Egyre kiterjedtebben alkalmazták a kombinált kezelést, és ezzel is magyarázható, hogy a célérték elérésének arányszáma nemzetközi mércével is megfelelő szintre (43%) emelkedett. Megnőtt az alkalmazott gyógyszerek száma is. Ez gyakran abban nyilvánul meg, hogy a szabad kombináció mellett fix kombinációkat is alkalmaztak, így tovább bővítették a kombinációt a terápiás siker érdekében. A szerzők azt is sikernek tartják, hogy 2009-ben már a helyesen választott fix kombinációval önmagában sikerült a célértéket elérni a betegek 26–27%-ában. A gyógyszeres családok közül a RAAS-gátlók (ACE-inhibitor és ARB) dominanciája érvényesült.

Kulcsszavak: Éljen 140/90 Hgmm alatt, hipertonia, monoterápia, fix gyógyszer-kombináció, szabad kombináció

Kékes E, Kiss I, Pál L, Schanberg Zs, On behalf of Working Group of “Live under 140/90 mmHg”: THE PRACTICE OF DRUG TREATMENT IN THE HUNGARIAN HYPERTENSIVE POPULATION DURING THE LAST FOUR YEARS (2005–2009)

SUMMARY: During the last years the monotherapy of the antihypertensive drug treatment showed a significantly decreasing trend, and in 2009 its incidence was only 13%. The combined therapy was applied extensively and it was more commonly included the fixed drug combinations as well. By this fact it has been explicable that the blood pressure target value had achieved 43%, it is an important level by international standard. There was also a significant increase in the number of applied drugs. Behind of this phenomenon we observed free and fixed combinations together. Solely the good selected fixed drug combination caused successful target value in the 26–27% of patients in 2009. Among the drug family the dominance of RAAS inhibitors (ACE inhibitor and angiotensine receptor blockers) was prevailed.

Key words: Live under 140/90 mmHg, hypertension, monotherapy, fixed drug combination, free combination

Magy Belorv Arch. 2010; 63. 327–333.

A hipertonia és a kardiovaszkuláris betegség

2005-ben a kardiovaszkuláris betegségek 17,5 millió halált okoztak világszerte, 3,3-szer többet, mint az AIDS, tuberculosis és malária együttesen. Európában a felnőtt lakosság körében a szív- és érrendszeri betegségek a korai váratlan halálozások legfőbb okai. Az Egyesült Államokban egy év alatt (2004) 869 700 beteg halt meg kardiovaszkuláris és cerebrovaszkulá-

ris események miatt.^{8,10,29} A helyzetet súlyosbítja, hogy a kardiovaszkuláris események nagyobb mértékben érintik az alacsony és közepes jövedelmű országok lakosságát. Míg a „gazdagabb” országokban – a felmérések és becslések alapján – a 2000-ben rögzített 5 millió kardiovaszkuláris (CV) eredetű halál 2020-ra 6 millióra emelkedik, addig az alacsony átlag-jövedelmű országokban 10 milliőről 19 millióra növekszik.^{9,34}

* Az „Éljen 140/90 alatt” Program Munkabizottsága: Alföldi Sándor, Barna István, de Châtel Rudolf, Farsang Csaba, Kékes Ede, Kiss István, Pál László, Schanberg Zsolt

1. táblázat. Terápiás lépések hypertoniás betegek kezelésében

- A kardiovaszkuláris rizikó csökkentése
- Az egyedileg megszabott célvérnyomás elérése
- A nem gyógyszeres és gyógyszeres kezelés meghatározása
- A szövődmények kialakulásának megakadályozása, a kialakult szövődmények eredményes befolyásolása
- A társbetegségek kezelése
- A folyamatos és rendszeres vérnyomás-ellenőrzés

A magas vérnyomás kiemelkedő szerepet játszik a szív- és érrendszeri események kialakulásában. A hypertonia jelentőségére utal, hogy a WHO felmérése alapján a világon 7,6 millió váratlan halál kialakulása függ össze a magasvérnyomás-betegséggel. A hypertonia felelős a stroke 54%-áért, az ischaemiás szívbetegség 47%-áért, a hypertoniás eredetű szív- és vesekárosodás 75%-áért, az egyéb kardiovaszkuláris események 25%-áért. Azok csoportjában, akikben a magas vérnyomás egyéb rizikófaktorokkal (kóros lipidértékek, túlsúly, dohányzás, fizikai inaktivitás) társul, a stroke vonatkozásában 70–75%-ra, ischaemiás szívbetegségben 80–90%-ra emelkedik a magas vérnyomás gyakorisága.³⁵

A társbetegségeknek (szív-, agy-, vese-, cukorbetegség, metabolikus szindróma) nagy a népegészségügyi jelentősége, mert a hypertonia-betegséghez társultan rontják az életkilátásokat és csökkentik a munkaképes egyének számát. Nem véletlen, hogy Giles¹¹ 2005-ben a Hypertension Writing Group nevében a magasvérnyomás-betegséget progresszív kardiovaszkuláris betegségnek nevezte, melyben a korai jelzők (markerek) már akkor is kórosak, mikor még a betegség, illetve a vérnyomás tartós emelkedése ki sem alakult. Itt a szervkárosodások kialakulására is utal, ami

2. táblázat. Adatfelvétel a Magyar Hypertonia Regiszterbe (HYPREG-HU) – betegszámok

2005. év	2007. év	2009. év
42 097 beteg	18 903 beteg	33 535 beteg

3. táblázat. Társbetegségek előfordulási aránya hypertoniás betegekben (HYPREG-HU)

Kardiovaszkuláris betegség	37,92%
Cerebrovaszkuláris betegség	18,01%
Perifériás artériás szűkület	15,38%
Diabetes mellitus	30,48%
Metabolikus szindróma	19,93%
Vesebetegség	7,33%

szorosan összefügg az Európai és a Magyar Hypertonia Társaság koncepciójával, amely szerint a szervkárosodások és a társbetegségek együttesen szabják meg a hypertoniás beteg valódi rizikóstatusát és a terápia helyes irányvonalát.

A Magyar Hypertonia Regiszter (HYPREG-HU) több mint 65 000 beteg adatainak elemzésén alapul. Már 2006-ban kimutatható volt, és közzétük a Regiszter adatai alapján, hogy a magyar hypertoniás népességben halmozottan jelentkeznek a kardiovaszkuláris rizikófaktorok (hyperlipidaemia, visceralis obesitas, kóros családi előzmény stb.) és jelentős a diabetes mellitus, valamint a metabolikus szindróma előfordulása. Emiatt a teljes magyar hypertoniás népesség nagy vagy nagyon nagy többletkockázattal rendelkezik.^{19,20}

Az Éljen 140/90 Hgmm alatt mozgalom keretében kezdettől fogva az az alapelv vezérelt bennünket, hogy a szervkárosodások és társbetegségek által megszabott rizikóstatus határozza meg a gyógyszeres kezelés irányvonalait és a kezelés stratégiáját. Az eltelt 5 év lehetőséget nyújtott arra, hogy a magasvérnyomás-betegséget kezelő orvosok számára olyan irányvonalat és ehhez társuló képzést adjunk, melyben kiemelt szerepet kapott a kardiovaszkuláris kockázat értékelése, és ehhez igazítottuk a nem gyógyszeres és gyógyszeres kezelési menetrendjét (1. táblázat).

A közlemény a gyógyszeres kezelés menetrendjét, változási és átalakulási folyamatait az idő függvényében mutatja be a magyarországi adatok alapján.

Eredmények

A hypertoniás népesség

A gyógyszeres kezelés elemzése során három évben (2005, 2007 és 2009) végeztünk felmérést. A kezelőorvosok által rendelkezésre bocsájtott adatlapok olyan nagy adathalmazt jelentettek (2. táblázat), amelynek segítségével megbízható statisztikai elemzést tudunk végezni.

Az általunk ellenőrzött magyar hypertoniás népesség felmérése arra utal, hogy igen gyakori a társbetegségek jelenléte. A betegek 39,2%-ában egy, 21,9%-ában kettő, 9,3%-ában három és 3,1%-ában négy társbetegséget regisztráltak. A társbetegségek előfordulási arányát a 3. táblázat mutatja.

A célérték elérése

Az „Éljen 140/90 Hgmm alatt” mozgalom keretében jelentős sikereket értünk el a hypertonia kezelésében. A kezelt hypertoniás betegekben a diasztolés célértéket 64–68%-ban, a szisztolés célértéket 47,6%-ban, a teljes 140/90 Hgmm alatti célértéket pedig 43,9%-ban érték el a kezelőorvosok 2007-ben. A mozgalom első két éve alatt a 130/80 Hgmm-s célérték elérése is kismértékű, de szignifikáns növekedést mutatott (4. táblázat). A szisztolés vérnyomás átlagértéke 2005-ben

4. táblázat. A vérnyomás-célérték elérési arányának változása 2005–2007 között

Vérnyomás		2005	2007
Szisztolés	<140 Hgmm	42,5%	47,6%*
Diasztolés	<90 Hgmm	64,65	68,7%*
Szisztolés/diasztolés	<140/90 Hgmm	38,8%	43,9%*
Szisztolés	<130 Hgmm	18,5%	20,8%*
Diasztolés	<80 Hgmm	17,7%	19,7%*
Szisztolés/diasztolés	<130/80 Hgmm	8,3%	9,1%*

* A változások szignifikánsak $p < 0,05 - 0,01$ között

141,7 Hgmm, míg 2007-ben 139,3 Hgmm volt, azaz 140 Hgmm alá csökkent.²¹

A kezelési stratégia változása

A mozgalom 2.-3. évétől egyenletesen és folyamatosan csökkent a nem kezelték száma, és szignifikánsan kisebb lett a monoterápiában részesülő hipertóniás betegek aránya is. A változás trendje szignifikáns ($p < 0,01$), 2009-ben megfigyeltük, hogy a társbetegség jelenléte (2009 T csoport) szignifikánsan megnöveli a kombinált kezelés arányát (5. táblázat).

Már az első két év alatt növekedett az alkalmazott gyógyszerek száma (6. táblázat).

A kombinációs kezelés formái

A kombinációban részt vevő gyógyszer-családok megoszlását a 7. táblázatban foglaltuk össze. A diuretikumok aránya egyre növekedett a megfigyelés éve alatt, a béta-blokkoló helyzete nem változott. A legnagyobb növekedést az angiotenzinreceptor-blokkolók és a kalciumantagonisták esetében figyeltük meg. A kalciumantagonisták közül az amlodipint alkalmazták csaknem kizárólagosan.

A kombinációkon belül már 2005-ben megindult a fix kombinációk terjedése. 2005–2007 között

8. táblázat. A hipertónia kezelésében alkalmazott fix kombinációk összetétele

	2005	2007	2009
ACEI+ HCT	16,8	10,9	23,0
ACEI+ indapamid	0	2,8	9,0
ARB + HCT	32,8	32,9	14,0
ACEI+ amlodipin	0	0	9,0
ARB + amlodipin	0	0	19,0

ACEI: ACE-inhibitor, HCT: thiazid, ARB: angiotenzinreceptor-blokkoló

5. táblázat. A gyógyszeres kezelés mértéke és formája

	2005	2007	2009	2009 T
Nem kezelt	15,20%	7,00%	10,00%	7,20%
Monoterápia	21,00%	20,90%	19,70%	13,40%
Kombinált terápia	63,70%	72,10%	70,30%	79,40%

2009 T: társbetegséggel rendelkező hipertóniások

6. táblázat. Az alkalmazott gyógyszerek száma az antihipertenzív gyógyszer szedők között

	2005	2007
Egy gyógyszer	21,00%	20,90%
Kettő gyógyszer	29,50%	31,00%
Három gyógyszer	22,50%	24,90%
Négy gyógyszer	11,80%	15,90%

a RAAS-gátlókat thiaziddal kombinálták, 2007-ben megjelent az ACEI + indapamid kombináció. 2007–2009 között nagy változás ment végbe, mert az ACEI, illetve ARB mellé amlodipint adtak, és 2009-ben ez már domináns fix kombinációvá vált (8. táblázat).

2009-ben részletesebben elemeztük a kezelési gyakorlatot. A gyógyszerrel nem kezelték száma egyre

7. táblázat. A kombinációban részt vevő fő gyógyszer-családok százalékos aránya százalékosan

	2005	2007	2009
Diuretikum	33,8	36,2	56
Béta-blokkoló	42,6	43,3	46
Kalciumantagonista	34,8	40,3	51
ACE-inhibitor	56,5	59,3	52
Angiotenzinreceptor-blokkoló	13	18,4	31

9. táblázat. Monoterápia és kombinált kezelés aránya az összes hipertóniás betegnél, illetve társbetegség jelenlétében

	Összes hipertóniás	Hypertóniás társbetegséggel
Nem kezelt	10,0%	7,2%
Monoterápia	19,7%	13,4%
Szabad kombináció	40,2%	43,0%
Fixet is használtak	13,5%	15,8%
Csak fix is elég	26,6%	27,8%

csökkent. A kombinált kezelés során 3–5 szert is alkalmaztak a kezelőorvosok, e kombinált kezelés során gyakran (40% felett) használtak fix kombinációt. 26–27%-ra tehető azon betegek aránya, akiknél egy fix kombináció is elegendőnek bizonyult a célérték elérésében (9. táblázat).

Megbeszélés

Ma a hipertonia kezelését csak komplex módon lehet megvalósítani. Az INTERHEART tanulmány azt igazolta, hogy a világ bármely régiójában érvényes összefüggés áll fenn a legfontosabb rizikótényezők és a CV események, illetve a halálozás között. *Jusuf* egymással szorosan összefüggő tényezőnek tartja a magas vérnyomást, a cukorbetegséget, a hyperlipidaemiát, az abdominális elhízást, dohányzást, fizikai inaktivitást és bizonyos szocio-ökonómikus tényezőket.³² Ez egyúttal arra utal – más megközelítésben –, hogy a hipertonia kezelését sem lehet korlátozni a szisztolés és diasztolés érték csökkentésére, hiszen a tényezők nem önmagukban, hanem egymással társultan jelentkeznek. *Emberston* több mint egy millió egyénen

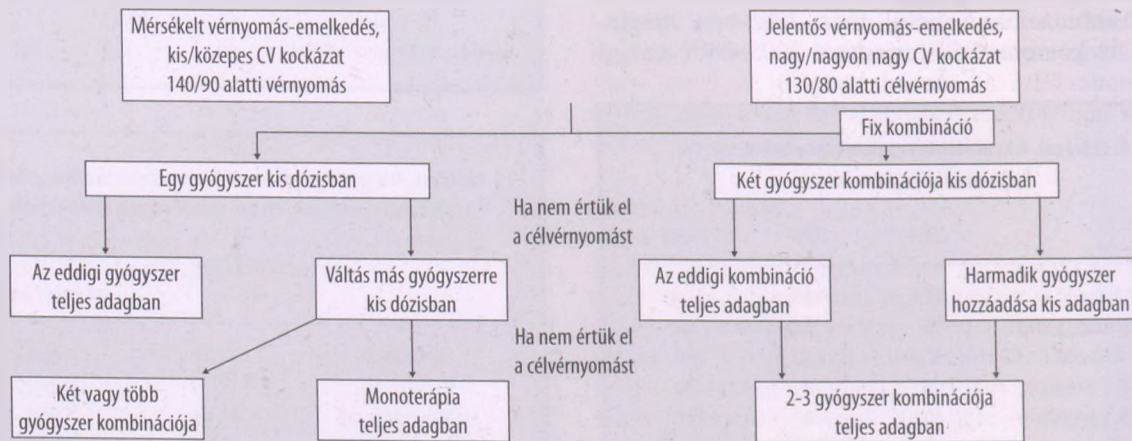
végzett vizsgálat révén bizonyította, hogy a hipertonia-betegséghez igen nagy százalékban társulnak egyéb rizikófaktorok. A hipertonia, a hyperlipidaemia és a dohányzás társulása a leggyakoribb.⁷ Megfigyelték azt is, hogy a más rizikófaktorokkal, társbetegségekkel szövődött hipertonia-betegségben duplájára nő a CV események megjelenésének kockázata, ha a beteget nem kezelik.²⁵

Napjainkban az általánosan elfogadott kezelési stratégia két alapvető tételre támaszkodik:

1. A hipertonia hathatós kezelése a célvérnyomás elérése érdekében mindenképpen kombinált antihipertenzív kezelést kíván. Nem véletlen, hogy már a ma érvényes irányelvekben is a kombinációk kiemelt szerepét hangsúlyozzák a nagy kockázatú vagy több rizikófaktorral rendelkező hipertóniás egyének kezelésében.¹³ *Mancia* 2009-ben²⁴ az európai irányelvek újraértékelésénél aláhúzta, hogy magas CV kockázatú hipertóniás betegeknél (beleértve a cukorbetegséget és a metabolikus szindrómát is) mindenképpen 2-3 gyógyszer adására van szükség, és ebbe a stratégiába – gyakorlati szempontok

10. táblázat. A célérték elérésének aránya kombinált kezelés alkalmazásakor a nemzetközi vizsgálatok eredményei alapján

Vizsgálat	Létszám	Egy gyógyszer	Két gyógyszer	<140/90 Hgmm	<140 Hgmm	<90 Hgmm	Kombinált
ALLHAT	33357	D/CA/ACEi	BB	66%	67%	92%	63,0%
LIFE	4605	ARB	D	49%			85,1%
	4588	BB	D	46%			84,6%
VALUE	7649	ARB	D	56%	58%	88%	48,0%
	7596	CA	D	62%	64%	94%	41,0%
INVEST	11267	CA	ACEi		65%	88%	82,7%
	11309	BB	D		64%	88%	83,7%
ASCOT	9639	CA	ACEi	60%			78,0%
	9618	BB	BB	60%			78,0%



1. ábra. Az MHT szakmai irányelve az antihipertenzív gyógyszeres kezelés elkezdésére

miatt – feltétlenül beletartoznak a fix gyógyszer-kombinációk is.

Az utóbbi évtizedekben végzett öt legnagyobb létszámú hypertoniás vizsgálatban látható (10. táblázat), hogy a célérték elérése érdekében a betegek milyen nagy százalékában alkalmaznak kombinált kezelést.^{2,5,6,15,27}

A mozgalom keretében tartottuk magunkat a MHT (az ESH irányelve alapján készített) terápiás javaslatához (1. ábra) a gyógyszeres kezelés elindítására. Ebben megfogalmaztuk, hogy jelentős vérnyomás-emelkedés vagy nagy CV kockázat esetében mindenképpen kombinált kezeléssel kell indulni, és már ebben a fázisban alkalmazhatunk fix kombinációkat.¹

2. A kombinált kezelés következő formája a fix kombinációk alkalmazása: Az európai és hazai irányelvek egyaránt hangsúlyozzák, hogy a nagy vagy nagyon nagy kockázatú hypertoniás betegek kezelésében azonnal a kezelés első lépésében lehet és kell is használni a fix kombinációkat. A fix kombináció sikerét hypertonia-betegségben egyértelműen igazolták. Ez nemcsak abban nyilvánult meg, hogy kisebb adagokkal és kevesebb mellékhatással nagy vérnyomás-csökkentést lehetett elérni, hanem jelentősen megnőtt a betegek kezelési formához történő ragaszkodása. Ez azt jelentette, hogy hosszan tartó kezelésnél megbízhatóan tudták a vérterápiás gyógyszer-szintjét tartani. *Bangalore* munkacsoportja³ négy hypertoniás vizsgálat adatait egyesítette (11925/6317 beteg), és bizonyította a fix dózisú kombináció előnyét a szabad gyógyszer-kombinációval szemben. A gyógyszer-bevételi compliance szignifikánsan jobb (26%) volt a fix dóziskombinációk esetében (relatív rizikó 0,76, 95%-os CI: 0,71–0,81, $p \leq 0,0001$).

Hazai megfigyeléseink igazolják, hogy az „Éljen 140/90 alatt” program/mozgalom képes volt elérni – kiterjedt oktatási programja segítségével –, hogy a hypertonia kezelési stratégiáját, illetve az irányelvekben és a nemzetközi gyakorlatban végbemenő változásokat a kezelőorvosok kövessék:

1. A legjellemzőbb változás a monoterápia háttérbe szorulása volt, mely 2009-ben 13% körüli értékre csökkent.
2. Egyre kiterjedtebben alkalmazták a kombinált kezelést, és ezzel is magyarázható, hogy a célérték elérésének arányszáma nemzetközi mércével is megfelelő szintre (43%) emelkedett. Egy évtizeddel régebben a célértéket csak a betegek 25–28%-a érte el.²¹ 2008-ben *Kékes és Kiss*¹⁸ megfogalmazták, hogy a hazai gyakorlatban is csak akkor lehet megfelelő mértékben a célértéket elérni a hypertoniás betegekben, ha követjük a nemzetközi gyakorlatot,^{31,23} és bátran alkalmazzuk a kombinált kezelést, kiemelten a nagy rizikójú betegekben.

3. A másik helyes tendencia a fix kombinációk kiterjedt alkalmazása volt, ami lehetővé tette, hogy megbízhatóbban – kevesebb mellékhatással – tudjuk biztosítani a hatóanyagok egyenletes vérszintjét. A fix kombinációk alkalmazásával tovább erősödhet a beteg-együttműködés, a terápiahűség, az adherencia.

4. Feltűnően megnőtt az alkalmazott gyógyszerek száma is. Hasonló tendenciát látunk világszerte.^{18,4} Ez gyakran abban nyilvánul meg, hogy a szabad kombináció mellett fix kombinációkat is alkalmaztak, így tovább bővítették a kombinációt a terápiás siker érdekében. Azt is sikernek tartjuk, hogy 2009-ben már a helyesen választott fix kombinációval önmagában sikerült a célértéket elérni a betegek 26–27%-ában.

5. Érdekes volt megfigyelnünk a kombinációkban szereplő gyógyszer-családokat. A nemzetközi trendeknek megfelelően a RAAS-gátlók dominanciája itt is érvényesült. Ezt nem tartjuk meglepőnek, hiszen számos alapvizsgálat és metaanalízis igazolta, hogy az ACE-gátlóknak és angiotenzinreceptor-blokkolóknak kiemelt szerepük van a kardiovaszkuláris prevencióban.^{28,22} Mindenesetre feltűnő, hogy 4 év alatt az ARB alkalmazásának aránya 13%-ról 31%-ra emelkedett. Ennek egyik oka – véleményünk szerint – az árcsökkenés és a generikus készítmény(ek) megjelenése. Hazánkban nem csökkent a béta-blokkolók és a diuretikumok alkalmazásának aránya sem. Előbbit megmagyarázza a hypertonia-betegség kialakulásában is szerepet játszó szimpatikus idegrendszeri aktivitás csökkentésének szükségessége, valamint a két modern, vazodilatátor hatású béta-blokkoló (carvedilol, nebivolol) elérhetősége és egyre kiterjedtebb használata.¹⁷ Utóbbi azt jelzi, hogy mind a fix, mind a szabad kombinációban egyre nagyobb mértékben alkalmaznak diuretikumot.

6. A fix kombinációk formáinál 2005–2007 között az ACEI + thiazid, illetve ARB + thiazid kombinációk domináltak. 2008–2009-ben egyre növekvő számban használták a kezelőorvosok az ACEI + kalciumantagonista, illetve az ARB + kalciumantagonista fix kombinációkat. Utóbbiakban csaknem 100%-ban az amlodipin szerepelt. Ez a változás teljes mértékben követte az európai irányzatot, hiszen az ACCOMPLISH vizsgálat¹⁴ óta tudjuk, hogy a RAAS-gátlás kombinálása kalciumantagonistával azért hasznosabb a thiazidokkal való kombinációnál, mert azonos vérnyomáscsökkentés mellett, mintegy 20%-kal kisebb lesz a kardiovaszkuláris események előfordulása. *Gradman* 2010-es összefoglalójában¹² mindkét kombinációt a kiemelten javasolt kategóriába sorolja (RAAS-gátló + thiazid, illetve kalciumantagonista), míg a béta-blokkoló/diuretikum, illetve kalciumantagonista/diuretikum kombinációkat elfogadhatónak tekinti.

Amikor *Wald és Law* a 2000-es évek elején meghirdették a polipill stratégiát a kardiovaszkuláris prevencióban,³³ egy új, agresszív kezelési elvet javasoltak, amelynek sok támogatója és ellenzője van a mai napig. *Sleigh*³⁰ 2006-ban korrekten összefoglalta az előnyöket és hátrányokat. A hypertóniás betegek kockázati felmérése alapján²⁶ biztosan mondhatjuk, hogy a magasvérnyomás-betegség igen gyakran társul hyperlipidaemiával, és ez igaz a hazai hypertóniás népességre nézve is. Egyre kiterjedtebben érvényesül – elméleti megközelítés alapján –, hogy a hypertóniás betegekben az antihypertenzív kezelést ki kell egészíteni lipidcsökkentő, sőt thrombocytáaggregációt gátló kezeléssel is. Ezzel tudjuk csak elérni azt az alapcélkitűzést, hogy a célvérnyomás elérése mellett a szervkárosodásokat, a kardiovaszkuláris szövődményeket minél nagyobb mértékben el tudjuk kerülni. Erre hazánkban az OPAL program fogalmazott meg összefoglaló célkitűzést.¹⁶

Irodalom

1. A hypertonia betegség felnőttkori és gyermekkori kezelésének szakmai és szervezeti irányelvei. A Magyar Hypertonia Társaság állásfoglalása és ajánlása. Szerk.: Kiss I. Hypertonia és Nephrologia 2009; **13**(S2): 81-168.
2. **The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group:** Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. JAMA 2002; **288**: 2981-2997.
3. **Bangalore S, Kamalakkannan G, Parkar S, Messerli FH:** Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis. Am J Med 2007; **120**: 713-719.
4. **Calhoun DA, Lacourcière Y, Chiang YT, Glazer RD:** Triple antihypertensive therapy with amlodipine, valsartan, and hydrochlorothiazide: a randomized clinical trial. Hypertension 2009; **54**: 32-39.
5. **Dahlöf B, Devereux RB, de Faire U, Wachtell K, Rokkedal J, Papademetriou V, Nieminen MS, Smith G, Gerds E, Boman K, Bella JN:** The Losartan Intervention For Endpoint reduction (LIFE) in Hypertension Study. Am J Hypertens 1997; **10**: 705-713.
6. **Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, Östergren J:** Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required in the Anglo-Scandinavian cardiac Outcomes Trial – Blood pressure lowering Arm. (ASCOT BPLA: a multicentre randomised controlled trial. Lancet 2005; **366**: 895-906.
7. **Emerson JR, Whincup PH, Morris RW, Walker M:** Re-assessing the contribution of serum total cholesterol, blood pressure and cigarette smoking to the aetiology of coronary heart disease: impact of regression dilution bias. Eur Heart J 2003; **24**: 1719-1726.
8. European Society of Cardiology and European Heart Network, European Health Heart Charter www.heartcharter.eu; accessed 23 October 2008.
9. **Ezzati M, Lopez AD, Rodgers A, Hoorn SV, Murray CJL:** Comparative Risk Assessment Collaborating Group Selected major risk factors and global and regional burden of disease. Lancet 2002; **360**: 1347-1360.
10. **Fuster V, and Voûte J:** MDGs: chronic diseases are not on the agenda. Lancet 2005; **366**: 1512-1514.
11. **Giles TD, Berk BC, Black HR, Cohn JN, Kostis JB, Izzo JL, Weberet MA:** Expanding the definition and classification of hypertension. J Clin Hypertens (Greenwich) 2005; **7**: 505-512.
12. **Gradman AH, Basile JN, Carter BL, Bakris GL:** Combination therapy in hypertension. J Am Soc Hypertens 2010; **4**: 42-50.
13. Guidelines for the Management of Arterial Hypertension 2007. J Hypertens 2007; **25**: 1105-1187.
14. **Jamerson KA, on behalf of the ACCOMPLISH investigators:** Avoiding cardiovascular events in combination therapy in patients living with systolic hypertension. American College of Cardiology 57th Annual Scientific Session; March 31, 2008; Chicago, USA.
15. **Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, Brunner HR, Ekman S, Hansson L, Hua T, Laragh J, McInnes GT, Mitchell L, Plat F, Schork A, Smith B, Zanchetti A:** Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. Lancet 2004; **363**: 2022-2031.
16. **Kékes E (MHT Metabolikus munkacsoport):** A kombinált antihypertenzív és antilipid kezelés a mindennapi gyakorlatban. Hypertonia és Nephrologia 2009; **13**: 3-10.
17. **Kékes E:** Beszéljünk őszintén a hypertoniabetegség bétablokkolóval történő kezeléséről. Kardiovaszkuláris prevenció és rehabilitáció 2010; **3**: 21-31.
18. **Kékes E, Kiss I:** A célérték elérésének nehézségei hypertonia betegségben. Új kezelési stratégia. Hypertonia és Nephrologia 2008; **12**: 113-122.
19. **Kékes E, Schanberg Zs, Kiss I:** „Éljen 140/90 Hgmm alatt”. A Magyar Hypertonia Társaság programja. Háziorvos Továbbképző Szemle 2005; **10**: 654-662.
20. **Kékes E, Schanberg Zs, Pál L, deChâtel R, Farsang Cs, Kiss I:** Kardiovaszkuláris rizikó a magyarországi hypertóniás betegekben. Az MHT „Éljen 140/90 alatt” mozgalmanak első eredményei. Háziorvos Továbbképző Szemle 2006; **11**: 27-33.
21. **Kékes E, Schanberg Zs, Pál L, Kiss I:** Az „Éljen 140/90 alatt” mozgalom két éve eredményekben I. A célérték elérése a hypertóniás populációban. Háziorvos Továbbképző Szemle 2008; **13**: 55-60.
22. **Kunz R, Friedrich C, Wolbers M, Mann JFE:** Meta-analysis: Effect of monotherapy and combination therapy with inhibitors of the renin angiotensin system on proteinuria in renal disease. Ann Intern Med 2008; **148**: 30-48.
23. **Mancia G, Pessina AC, Trimarco B, Grassi G:** Blood pressure control according to new guidelines targets in low- to high-risk hypertensives managed in specialist practice. J Hypertens 2004; **22**: 2387-2396.

24. **Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E:** Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens* 2009; **27**: 2121-2158.
25. National Health and Nutrition Examination Survey NHANES 1999-2002 USA Mensah G. NHANES. Eighteenth Annual Scientific Meeting and Exposition of the American Society of Hypertension. May 14-17, 2003, New York, NY.
26. **Neaton JD:** Serum cholesterol, blood pressure, cigarette smoking and death from coronary heart disease. Overall finding and differences by age for 316.099 white men MRFIT study. *Arch Intern Med* 1992; **152**: 56-64.
27. **Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, Marks RG, Kowey P, Messerli FH, Mancia G, Cangiano JL, Garcia-Barreto D, Keltai M, Erdine S, Bristol HA, Kolb HR, Bakris GL, Cohen JD, Parmley WW:** A calcium antagonist vs a non calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST). *JAMA* 2003; **290**: 2805-2816.
28. **Progress Collaborative Group:** Effects of perindopril-based blood pressure lowering regimen on cardiac outcomes among patients with cerebrovascular disease. *Eur. Heart J* 2003; **24**: 475-484.
29. **Rosamond W:** Heart disease and stroke statistics – 2008 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2008; **117**: 25-146.
30. **Sleight P, Pouleur H, Zannad F:** Benefits, challenges, and registerability of the polypill. *Eur Heart J* 2006; **27**: 1651-1656.
31. **Struijker-Boudier HAJ, Ambrosioni E, Holzgreve H, Laurent S, Mancia G, Ruilope LM, Waeberés B:** The Need for Combination Antihypertensive Therapy to Reach Target Blood Pressures: What Has Been Learned From Clinical Practice and Morbidity-Mortality Trials? *Int J Clin Pract* 2007; **61**: 1592-1602.
32. **Yusuf S, Hawken S, Öunpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, McQueen M, Budaj A, Pais P, Varigos J, Lisheng L, on behalf of the INTERHEART Study Investigators:** Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; **364**: 937-952.
33. **Wald NJ, Law MR:** A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. *BMJ* 2003; **326**: 1419.
34. **World Health Organization:** Priority Medicines for Europe and the World. http://archives.who.int/prioritymeds/Hague_Meeting/Nov24_Regulatory_approaches.ppt; accessed 11 November 2008.
35. **World Health Organization:** The World Health Report 2003: Shaping the Future. Geneva: World Health Organization, 2003.

Levelezési cím: Dr. Kékes Ede
 IMS Kardiológia
 1035 Budapest, Vihar u. 29.
 E-mail: ede.kekes@yahoo.com



AKTIL® DUO

otthonos

amoxicillin + klavulánsav

a légúti fertőzések gyógyításában

Aktillal aktívan



RICHTER GEDEON



a Sandoz csoport

1103 Budapest, Gyömrői út 19-21. Operatív Marketing Osztály: 431 5326 www.richter.hu
Gyógyszerbiztonsági Osztály: 505 7032 drugsafety@richter.hu

Aktil® Duo Hatóanyag: 625 mg filmtabl.: 500 mg amoxicillinum (amoxicillinum trihydricum formájában), 125 mg acidum clavulanicum (kalium clavulanicum formájában). 1000 mg filmtabl.: 875 mg amoxicillinum (amoxicillinum trihydricum formájában), 125 mg acidum clavulanicum (kalium clavulanicum formájában). Szuszp.: 400 mg amoxicillinum (amoxicillinum trihydricum formájában), 57 mg acidum clavulanicum (kalium clavulanicum formájában)/5ml. **Javallat:** Aktil érzékeny mikroorganizmusok okozta fertőzések: légúti, fül-orr-gégécsatorna, húgyúti, bőrfertőzések. Húgy-ivarszervi fertőzések. Bőr és lágyrészfertőzések. Fogászati fertőzések. Egyéb fertőzések. **Mellékhatások:** allergiás reakciók, gasztrointesztinális tünetek. **Figyelmeztetés:** Nem adható együtt disulfirammal, methotrexattal. **Ellenjavallat:** penicillin érzékenység. **Adagolás:** felnőtt és gyermek > 12 év (>40ttkg) 2x625 mg. Súlyos fertőzés: 2x1000 mg. Enyhe és közepesen súlyos fertőzés: gyermek: 3 hó-2 év 45mh/ttkg/nap/két részre osztva. 2-6 év (13-21 ttkg) 2x5ml. 6-12 év (22-40ttkg) 2x10ml max 45mg/ttkg/nap. Felnőtt: max 2x625 mg (amoxicillinre számítva) Alkalmazás: Szuszp.: étkezés kezdetekor. **Alkalmazási előiratok engedély számai:** 17619/55/2003, 9109/41/2003 **Kiszerezés-rendelhetőség-Fogyasztás-támogatás-fizetendő ár:** Filmtbl. 500 mg/125 mg: 21x + V 2386 Ft / 591 Ft 1795 Ft. Filmtbl. 875 mg/125 mg mg: 14x + V 2366 Ft / 585 Ft / 1781 Ft. Por 457 mg/5ml: 8,75g + V 931 Ft / 743 Ft. Por 457 mg/5ml: 17,5g + V 1624 Ft / 376 Ft / 1248 Ft. További részletes információt az alkalmazási előirat tartalmaz! Az esetleges változások a www.oep.hu honlapon tekinthetők meg. Lezárás dátuma: 2010.09.20.

AZ INFEKCIÓK JELLEGZETESSÉGEI CUKORBETEGSÉGBEN

Dr. Keresztes Katalin

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, I. Belgyógyászati Klinika, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS: A cukorbeteg fertőzések iránti fogékonysága fokozott, a fertőző betegségekkel összefüggő halálozások pedig magasabb az átlagnépességhez képest. A fokozott fertőzéshajlam és a rossz prognózis is egyértelmű összefüggésben van a hyperglykaemiával. A hyperglykaemia károsítja a neutrofil granulocyták működését; a kemotaxis, a fagocytosis, az adherencia és a baktériumölő hatás is romlik. Ennek következtében a cukorbetegben egyes fertőzések gyakoribbak, míg mások súlyosabb lefolyásúak, és vannak olyan, egyébként ritka fertőzések, amelyek szinte kizárólag cukorbetegben fordulnak elő. Ezeknek a fertőzéseknek korai felismerése és kezelése meghatározó a túlélés szempontjából. A normoglykaemiára törekvő anyagcsere-vezetés a fertőzések megelőzése, súlyosságuk csökkentése és a halálozás mérséklése terén is alapvető jelentőségű. A szerző a diabeteses betegek fertőzéseinek klinikai és mikrobiológiai jellegzetességeit, prognózisát és terápiás irányelveit tekinti át.

Kulcsszavak: diabetes mellitus, hyperglykaemia, fertőző betegségek

Keresztes K: SPECIAL CHARACTERISTICS OF INFECTIONS IN DIABETES MELLITUS

SUMMARY: Diabetic patients have increased susceptibility to infectious diseases, and diabetes is associated with increased mortality of infections compared to the general population. The increased susceptibility to infections as well as the poor prognosis are most strongly related to hyperglycaemia. Hyperglycaemia is associated with abnormalities in neutrophil function, such as impaired chemotaxis, phagocytosis, adherence and bacterial killing. In consequence, many specific infections are more common in diabetic patients, while others occur with increased severity and some, otherwise rare infections occur almost exclusively in diabetic patients. Survival of these infections is dependent on early diagnosis and treatment. Near-normoglycaemic control is essential to prevent infections and to reduce their severity and mortality. The author reviews clinical and microbiological characteristics, outcome and treatment guidelines of infections in diabetic patients.

Key words: diabetes mellitus, hyperglycaemia, infectious diseases

Magy Belorv Arch. 2010; 63. 335–344.

A cukorbetegség és a fertőzések között kétirányú kapcsolat van: egyrészt cukorbetegben fokozott a fertőzések iránti fogékonyság, másrészt a fertőzés az egyik leggyakoribb oka a szénhidrát-anyagcsere felborulásának, a diabeteses ketoacidosis kialakulásának. A fertőzések iránti fokozott hajlam következménye, hogy cukorbetegben egyes fertőzések gyakrabban lépnek fel és/vagy súlyosabb lefolyásúak, mint az átlagnépességben. A cukorbeteg közel fele fertőző betegség miatt évente legalább egyszer orvoshoz fordul, vagy kórházba kerül.²⁷ Körükben jelentősen gyakoribbak a légúti, a húgyúti fertőzések, a posztoperatív sebfertőzések, a bőr- és mély lágszöveti fertőzések, az osteomyelitis és az arthritis. Másrészt vannak olyan, egyébként ritka fertőzések, amelyek elsősorban cukorbetegben fordulnak elő (1. táblázat). Még tovább növeli a kockázatot a diabeteses szövődmények jelenléte, amelyek kedveznek a kórokozók meglepedésének és szaporodásának. Diabeteses ketoacidosisban kórokozóvá válnak az egyébként apatogén *Mucor* spe-

ciesek, az érszövődmények ischaemiás hatása pedig az anaerob kórokozók meglepedésének kedvez.³⁰ Hemodializált cukorbetegben igen gyakori az arterio-venosus fisztula *Staphylococcus aureus* fertőzése, ami gyakran sepsisbe megy át. Emellett a folyama-

1. táblázat. Elsősorban cukorbetegben előforduló, ritka fertőzések

- Emphysematosus pyelonephritis
- Vesepapilla-nekrózis
- Vesecarbunculus
- Emphysematosus cholecystitis
- Malignus otitis externa
- Rhinocerebrális mucormycosis
- Nekrotizáló fasciitis
- Fournier-gangréna
- Pyomyositis

tos ambuláns peritoneális dialízis kapcsán is gyakori a *Staphylococcus aureus* infekció (kimenet és „alagút” fertőzés, peritonitis); e fertőzések száma egyenesen arányos az orrban előforduló *S. aureus* hordozással.

A cukorbetegség fokozott fertőzeshajlamát elsősorban a természetes, nem-antigénspecifikus védekezés károsodása, a fagocytafunkció hyperglykaemiával összefüggő csökkenése határozza meg. Évtizedek óta ismert, hogy a hyperglykaemia csökkenti a granulocyták „ölő” hatását. A hyperglykaemia mértékével arányosan csökken a granulocyták adherenciája, kemotaktikus és baktericid aktivitása is. A fagocyták működését már a mérsékelt hyperglykaemia is károsítja. A krónikus hyperglykaemiával összefüggő oxidatív stressz és a glikált végtermékek folyamatos stimulust jelentenek a fagocytasejtek számára, amit az aktivált macrophagok által termelt gyulladásos citokinek még tovább fokoznak. Az ennek következtében kimerült, „kiégett” fagocytasejtek kevésbé tudnak védekezni a kórokozók ellen.³⁰

A fagocytafunkció károsodása az extracellulárisan szaporodó baktériumok elleni védekezés csökkenéséhez vezet. Ennek megfelelően a cukorbetegségben gyakoribb vagy súlyosabb lefolyású fertőzések kórokozói elsősorban az extracellulárisan szaporodó aerob és anaerob baktériumok, de a gombafertőzések is gyakoribbak az egészséges népességhez képest. Ezzel szemben az intracellulárisan szaporodó kórokozók (a *M. tuberculosis* kivételével) és a vírusok (kivétel a hepatitis C-vírus) okozta betegségek nem gyakoribbak vagy súlyosabbak, mint az átlagnépességben. A fagocyták funkciózavarával összefüggő leggyakoribb kórokozókat a 2. táblázat foglalja össze. A közelmúltban az adaptív, specifikus immunválasz károsodásának szerepe is felmerült, mivel egyes *in vitro* vizsgálatokban a mononukleáris sejtek csökkent citokintermelését mutatták ki.^{8,34}

A cukorbetegség a fertőzésekkel összefüggő halálozás kockázatát is jelentősen növeli: cukorbetegségben a fertőző betegségek halálozása 2-4-szeres a nem cukorbetegséghez képest. *Benfield és mtsai* nagyszámú

beteg 7 éves követésével igazolták, hogy a cukorbetegség és a hyperglykaemia a tüdőgyulladás, a húgyúti és a bőrfertőzés okozta kórházi kezelések független kockázati tényezője. Minden 1 mmol/l-es vércukorszint-emelkedés 6–10%-kal növeli az említett fertőzések és a sepsis kockázatát. A húgyúti fertőzés miatt kórházba került cukorbetegség körében a felvétel követő 28 napon belül a nem cukorbetegséghez képest 3,9-szer nagyobb volt a halálozás kockázata.² Régóta ismert, hogy kritikus állapotú betegekben a hyperglykaemia a halálozás önálló kockázati tényezője. A közelmúltban hazai szerzők intenzív osztályon kezelt gyermekekben is szoros összefüggést találtak a vércukorszint-emelkedés mértéke, tartama és a halálozás, valamint a sepsis előfordulása között.²⁰

Közösségben szerzett pneumonia

Cukorbetegségben a pneumóniával összefüggő hospitalizáció kockázata 25–75%-kal nagyobb az átlagnépességhez képest, és független összefüggést mutat a diabetes típusával, a 10 évnél hosszabb diabetes-tammal és a glikált hemoglobinnal (HbA_{1c}) értékével. Az 1-es típusú cukorbetegség körében közel 4,5-szeres a kórházi kezelést igénylő pneumonia relatív kockázata a nem cukorbetegséghez képest, ami a 2-es típusú betegek között csak 1,2-szeres. Ennek hátterében felmerül, hogy az 1-es típusú cukorbetegség abszolút inzulinhiánya miatt nem érvényesülhet az inzulin anti-inflammatorikus hatása.¹⁴ Hosszabb diabetes-tam esetén a microangiopathiával összefüggő pulmonális károsodás – főként a diffúziós kapacitás csökkenése – magyarázza a súlyosabb, kórházi kezelést igénylő pneumonia nagyobb kockázatát.⁶ Hét mmol/l alatti HbA_{1c} esetében 22%-kal, míg 9 mmol/l feletti HbA_{1c}-nél 60%-kal nő a hospitalizáció relatív kockázata a nem cukorbetegséghez képest. *Kornum és mtsai* nagy esetszámú populációs vizsgálata igazolta, hogy a kórházi felvételkor mért vércukorérték a pneumóniával összefüggő halálozás független kockázati tényezője. Tizennégy mmol/l feletti felvételi vércukor esetén a korábban nem ismert cukorbetegség 30 napos halálozása közel kétszeres, az ismert 2-es típusú cukorbetegségé pedig közel másfélszeres a 14 mmol/l alatti értékkel érkezőkhöz képest. A felvételi vércukor minden 1 mmol/l-es növekedése jelentősen – a korábban nem ismert cukorbetegségben 4,1%-kal, az ismert diabetesesek esetében pedig 3,2%-kal – növeli a pneumóniával összefüggő 30 napos halálozást.¹³

A légúti fertőzések kóroki megoszlása hasonló a nem cukorbetegség légúti megbetegedéseiseihez, de egyes kórokozók (*Streptococcus pneumoniae*, *Legionella* fajok, influenzavírusok) cukorbetegségben súlyosabb lefolyású pneumóniát okoznak, és prognózisuk is kedvezőtlenebb a nem cukorbetegséghez képest. Fontos kiemelni, hogy a *Streptococcus pneumoniae* okozta invazív fertőzéseket az elérhető vakcinák jelentősen csökkentik. Az influenza halálozását főként a szövődmény-

2. táblázat. A károsodott fagocytafunkcióval összefüggő leggyakoribb kórokozók cukorbetegségben

Baktériumok	Gombák
<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Candida</i> speciestek (spp.)
Koaguláz-negatív <i>Staphylococcus</i>	<i>Aspergillus</i> spp.
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Fusarium</i> spp.
<i>Streptococcus pyogenes</i>	<i>Trichosporon</i> spp.
<i>Streptococcus agalactiae</i>	<i>Zygomycetes</i> spp.
Enterococcusok	<i>Rhizopus</i> spp.
<i>Escherichia coli</i>	<i>Mucor</i> spp.
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Cryptosporidium</i> spp.
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	

ként jelentkező bakteriális pneumonia határozza meg, ami cukorbetegben gyakoribb és súlyosabb lefolyású. Mindezek alapján az influenza és pneumococcus elleni oltás, valamint az idős cukorbetegnek *Haemophilus influenzae* B elleni oltása egyértelműen javasolt.³¹

A cukorbeteg tuberculosiskockázata háromszoros a nem cukorbetegkének,³⁷ emellett a *Staphylococcus aureus*, a Mucoraceae fajok és a Gram-negatív bélbaktériumok is jóval gyakrabban okoznak pulmonális infekciót, mint az átlagnépességben. A *Staphy-*

lococcus aureus fertőzés különösen az influenza szövődményeként kialakuló tüdőgyulladásban gyakori, és fontos, hogy a területen szerzett fertőzéseket is egyre gyakrabban methicillin-rezisztens *Staphylococcus aureus* (MRSA) okozza. A területen szerzett (CA: community-acquired) MRSA leukocidin virulenciafaktora egyértelmű összefüggésbe hozható a nekrotizáló tüdőgyulladással.^{5,32} A Pantón-Valentine-leukocidin gén mindössze a methicillin-érzékeny *S. aureus* izolátumok 2%-ából mutatható ki, míg csaknem min-

3. táblázat. A diabeteses betegek területen szerzett pneumóniájának empirikus antibiotikumkezelése

A fertőzés súlyossága	Terápiás lehetőségek	Hatóanyag átlagos dózisa és az alkalmazás módja
Enyhe, otthon kezelhető fertőzések	Béta-laktám + makrolid vagy légúti fluorokinolon	Amoxicillin/klavulánsav 2×2 g per os, cefuroxim 2×500 mg per os + azithromycin 1×500 mg per os, clarithromycin 2×500 mg per os vagy moxifloxacin 1×400 mg per os, levofloxacin 1×500 mg per os
Területen szerzett pneumonia miatt általános kórházi osztályos kezelést igénylő beteg	Béta-laktám + makrolid vagy légúti fluorokinolon	Amoxicillin/klavulánsav 3×1,2 g iv., ampicillin/sulbactam 4×1,5 g iv., a javulást követően 2×2 g amoxicillin/klavulánsav per os, cefotaxim 3×1-2 g iv., ceftriaxon 1×2 g iv., a javulást követően 3×500 mg cefuroxim, 2×200 mg cefixim per os + azithromycin 1×500 mg iv., a javulást követően azithromycin 1×500 mg per os, clarithromycin 2×500 mg per os vagy moxifloxacin 1×400 mg iv., majd 1×400 mg per os levofloxacin 1-2×500 mg iv., majd 1-2×500 mg per os
Általános kórházi osztályos kezelést igénylő pneumonia, ha aspiráció feltételezhető	Béta-laktám vagy lincosamid vagy légúti fluorokinolon	Amoxicillin/klavulánsav 3×1,2 g iv., ampicillin/sulbactam 4×1,5 g iv., a javulást követően 2×2 g amoxicillin/klavulánsav per os vagy clindamycin 4×600 mg iv., majd 4×600 mg per os vagy moxifloxacin 1×400 mg iv., majd 1×400 mg per os
Súlyos, intenzív osztályos kezelést igénylő pneumonia, ha <i>P. aeruginosa</i> nem jön szóba	Béta-laktám + makrolid vagy béta laktám + légúti fluorokinolon	Cefotaxim 3×1-2 g iv., ceftriaxon 1×2 g iv., ampicillin/sulbactam 4×1,5 g iv., ertapenem 1×1 g iv. + azithromycin 1×500 mg iv. vagy a fenti béta-laktámok + levofloxacin 2×500 mg iv., moxifloxacin 1×400 mg iv.
Súlyos, intenzív osztályos kezelést igénylő pneumonia, ha <i>P. aeruginosa</i> szóba jön	béta-laktám + fluorokinolon vagy béta-laktám + aminoglikozid + makrolid	Piperacillin/tazobactam 3×4,5 g iv., cefepim 2×2 g iv., imipenem 3×1 g iv., meropenem 3×1 g iv. + ciprofloxacín 2×400 mg iv., levofloxacin 2×500 mg iv. vagy a fenti béta-laktámok + amikacin 1×15 mg/tskv iv. + azithromycin 1×500 mg iv.
Súlyos, intenzív osztályos kezelést igénylő pneumonia, ha felmerül CA-MRSA lehetősége	Glikopeptid vagy oxazolidinon	Vancomycin 2×1 g iv. vagy linezolid 2×600 mg iv.

den olyan esetben igazolható, amikor a CA-MRSA a tüdőben nekrotizáló fertőzést okoz. Gram-negatív bélbaktériumok jelenlétére elsősorban neuropathiás cukorbeteg aspirációja esetén kell gondolnunk, ahol vegyes baktériumflóra, anaerob kórokozók jelenléte is gyakori. Cukorbetegben *Streptococcus agalactiae* okozta tüdőgyulladás és sepsis is előfordulhat, ami a nem cukorbeteg felnőttekben rendkívül ritka. Nephropathiás, dializált betegekben tüdőaspergillozis előfordulására is számítanunk kell.³⁰

A pneumonia súlyossága a kezelés módját (ambuláns vagy kórházi) és az empirikus antibiotikumválasztást is meghatározza. Emiatt a diagnóziskor a súlyosságot is célszerű valamely nemzetközileg elfogadott kockázatbecslő rendszer (például a CURB-65) segítségével értékelni.^{18,32} A CURB-65 rendszerben a confusio, uraemia (BUN > 7 mmol/l), respiráció (légzésszám > 30/min), szisztolés vérnyomás < 90 Hgmm (blood pressure) és 65 év feletti életkor egyes összetevőire 1-1 pontot adva a következő súlyossági fokozatok különíthetők el: 0-1: enyhe, otthon kezelhető, 2: közép súlyos, kórházban kezelendő, 3 vagy nagyobb pontszám: súlyos, többnyire intenzív osztályos kezelést igénylő pneumonia.¹⁸ Az empirikus antibiotikumkezelés megkezdésekor mindenképp vegyük figyelembe, hogy az ajánlásoknak megfelelő antibiotikumválasztással 30%-kal csökkenthető a kórházi halálozás, 27%-kal a sepsis és 21%-kal a veseelégtelenség relatív kockázata az ajánlásokat nem követő antibiotikus kezeléshez képest.¹⁹

A cukorbeteg területen szerzett tüdőgyulladásának súlyossága alapján az empirikus antibiotikumkezelésben a következőket érdemes szem előtt tartanunk:^{18,32}

- Az enyhe, otthon kezelhető esetekben elsőként béta-laktám antibiotikum (amoxicillin/klavulánsav, cefuroxim) javasolt makroliddal (clarithromycin, azithromycin) kiegészítve.
- Első antibiotikumként légúti fluorokinolon (levofloxacin, moxifloxacin) is választható, főként azokon a területeken, ahol gyakoribb a penicillinrezisztens pneumococcusok előfordulása, illetve penicillin- és/vagy cephalosporinallergia áll fenn.
- Kiemelendő, hogy a 2. generációs fluorokinolonok (ciprofloxacin, ofloxacin, pefloxacin) nem tartoznak az otthon szerzett pneumonia elsőként választandó szereik közé, mivel *Streptococcus pneumoniae* elleni aktivitásuk nem kielégítő.
- A kórházi kezelést igénylő betegeknek kezdeti kezelésként parenterális béta-laktám (amoxicillin/klavulánsav, ampicillin/sulbactam, cefuroxim, ceftriaxon) és makrolid, vagy légúti fluorokinolon adható. Kiemelendő, hogy a kombinált béta-laktám és makrolid kezelés a béta-laktám-monoterápiához képest a halálozást is csökkenti.
- Törekedni kell a szekvenciális vagy az átkapcsoló (switch) terápiára: néhány nap után, illet-

ve a beteg állapotának javulásával át lehet térni az orális antibiotikumkezelésre. A szekvenciális terápia során a parenterális készítménnyel azonos orális formára történik a váltás, az átkapcsoló kezeléskor pedig a parenterálisan alkalmazottól eltérő, de azonos antibakteriális spektrumú és jó biológiai elérhetőségű orális antibiotikumra váltunk. A gyakorlatban átkapcsoló kezelésként legtöbbször az iv. ceftriaxonról vagy cefotaximról per os cefiximre térhetünk át.

- Amennyiben a kórelőzményben aspiráció feltételezhető, elsőként amoxicillin/klavulánsav, ampicillin/sulbactam vagy clindamycin adása javasolt. Penicillinallergiában clindamycin vagy moxifloxacin választható.
- Az otthon szerzett súlyos, intenzív osztályos kezelést igénylő pneumonia kezelését meghatározza, hogy *Pseudomonas aeruginosa*, illetve CA-MRSA kóroki szerepe felmerül-e.

A diabeteses betegek területen szerzett pneumóniájának súlyosság szerinti antibiotikumkezelését a 3. táblázat foglalja össze.

Húgyúti fertőzések

Diabeteses betegekben a húgyúti infekciók háromszor gyakoribbak és súlyosabb lefolyásúak, mint az átlagnépességben.^{2,16} Jellemző, hogy a fertőzés az esetek 60–80%-ában a felső húgyutakat is érinti. A diabetes fennállása önmagában mintegy négyszeresére növeli a pyelonephritis kialakulásának valószínűségét és a bacteriaemia kockázatát. A pyelonephritis gyakran kétoldali, súlyosabb a lefolyása, a bacteriaemia pedig duplájára növeli az akut veseelégtelenség valószínűségét. Az igen nagy halálozású emphysematosus pyelonephritis, akut papilla-nekrózis, renalis- és perinephricus abscessus szinte kizárólag cukorbetegekben fordul elő.⁸ Gyakorlati szempontból fontos, hogy a húgyúti fertőzések Gram-negatív metasztatikus infekciók forrásai lehetnek. Ezek között az endophthalmitis, a főként csigolyákat érintő osteomyelitis, a szzeptikus arthritis, a tályogok és a Gram-negatív pneumonia a leggyakoribb.¹⁰

Diabetesben a károsodott fagocytafunkció mellett fokozódik az *E. coli* adherenciájának mértéke az uroepitelhez, csökken a citokinek szekréciója és kisebb mértékben expresszálódik a neutrofil granulocyták felszínén az interleukin-8-at megkötő CXC-receptor-1.^{3,8,25} Ezek a tényezők az urogenitális neuropathia talaján kialakuló neurogén hólyaggal együtt magyarázzák a diabeteses betegek húgyúti fertőzések iránti fokozott hajlamát. Az urininfekció fő kockázati tényezője a tünetmentes bakteriuria, ami cukorbeteg nőkben és cukorbeteg gyermekekben is 2–4-szer gyakoribb, mint az átlagnépességben.^{8,24} A tünetmentes (aszimptomatikus) bakteriuria (ASB) az 1-es típusú betegek 21%-ában, míg a 2-es típusúak 29%-ában fordul elő. Az ASB gyakorisága az aktuális vércukor

és a HbA_{1c} szintjétől függetlenül a diabetes fennállásának időtartamával és súlyosságával összefüggésben.^{3,16} Követéses vizsgálatok igazolták, hogy ASB esetén jelentősen gyakrabban lép fel tünetekkel járó húgyúti fertőzés, mint ASB hiányában,^{16,23} de az ASB nem növeli a szövődmények kockázatát, és nem vezet a vesefunkció romlásához.^{8,21} Ráadásul az ASB eradikációját célzó kezeléssel nem előzhető meg a tünetes húgyúti infekciók kialakulása,³ ezért nem javasolt a cukorbeteg ASB-irányú szűrése és az ASB antibiotikumkezelése.^{8,21} Egyedüli kivételt képeznek ez alól a diabeteses terhesek, akiknél a tenyésztés eredményétől függően amoxicillin/klavulánsav vagy 3. generációs cephalosporin (pl. cefixim) javasolt az ASB kezelésére.^{10,30} A húgyúti fertőzések további kockázati tényezői nőkben az előzetes antimikrobás kezelés és a makrovaszkuláris szövődmények, férfiakban pedig az obesitas és a prostatabetegség.²³

A kórokozók többnyire a húgyúti fertőzésekben megszokott kórokozók közül kerülnek ki, megoszlásuk azonban eltérő lehet. Leggyakoribb az *E. coli*, de a nem cukorbeteghez képest lényegesen nagyobb arányban fordul elő *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Enterococcus* speciesek, és esetenként az e körképben egyébként ritka kórokozók – pl. B csoportú streptococcusok, *Staphylococcus epidermidis* – is találkozunk. Idősebb betegekben, különösen katéterezéshez kapcsolódóan a *Pseudomonas aeruginosa* okozta fertőzések is gyakoribbak.³ Az ASB és a tünetes húgyúti infekciók közötti érdekes különbség, hogy a kórokozók megoszlása jelentős különbséget mutat. Míg a tünetekkel járó húgyúti fertőzések 80–90%-ában *E. coli* tenyészhető ki, addig ASB-ben az *E. coli* mellett jelentős arányban Gram-pozitív kórokozók is előfordulnak.²⁴ A legismertebb *E. coli* virulenciafaktorok – a hemolizin és az adhezinek közül az 1-es típusú és a P-fimbria – kisebb mértékben exprezeálódnak ASB-ben, mint pyelonephritisben.³⁶ Glycosuriás betegekben nem ritka a tünetmentes candiduria, amihez főként állandó katétert viselő betegekben gyakran enyhe cystitis csatlakozhat. A *Candida albicans* mellett a nem *albicans* speciesek – főleg a *Candida glabrata* és *Candida tropicalis* – is gyakoriak.¹⁰

Tekintve, hogy a diabetes infekcióra hajlamosító alapbetegségnek tekinthető, a cukorbeteg húgyúti fertőzéseit a komplikált fertőzések közé kell sorolni.⁸ Ennek megfelelően a kezelés megkezdése előtt kötelező a vizelet mikrobiológiai vizsgálata, majd az empirikus terápiát a tenyésztés eredménye alapján minél hamarabb módosítani kell. Kiemelendő, hogy a szénhidrát-anyagcsere rendezése és a tenyésztés eredményére támaszkodó, megfelelően adagolt antibiotikumkezelés a prognózist is javítja. A felső húgyutak gyakori érintettsége és a relapszus veszélye miatt a nem cukorbetegéknél javasoltnál hosszabb időtartamú kezelésre van szükség: az alsó húgyúti infekciókban (cystitisek, urethritisek) 7–10 napos, pyelonephritisben pedig legkevesebb 10–14 napos kezelés

javasolt. Utóbbi esetben a kezelést célszerű intravénás készítménnyel kezdeni. A terápia megválasztásakor a következő szempontokat érdemes figyelembe venni:^{8,10,15,16,22}

- A súlyosabb kórlefolyás lehetősége miatt a kezelést nem célszerű olyan antibiotikummal kezdeni, amivel szemben a kórokozó várható rezisztenciája 10% felett van. A hazai adatok alapján (4. táblázat) a leggyakrabban izolált *E. coli* törzsek több mint 20%-a rezisztens Sumetrolimra, ampicillinre és tetracyclinre, ezért cukorbetegekben ezek a szerek nem ajánlottak.
- Sajnos az utóbbi években hazánkban a fluorokinolonok és az amoxicillin/klavulánsav elleni rezisztencia is jelentősen megemelkedett, ami a betegpopulációtól függően 14–23% között van. Emiatt e szerek alkalmazásakor szoros kontrollra és az antibiogram alapján esetleg antibiotikumváltásra van szükség.
- Az *E. coli* törzsek cukorbetegekben megfigyelt hólyagsejtekbe történő inváziója miatt előnyben részesítendő az antibiotikumok – cefixim, amoxicillin/klavulánsav, fluorokinolonok –, amelyek a vizeleten kívül a húgyúti szövetekben is nagy koncentrációt érnek el.
- Jelenleg a leghatékonyabb, szájon át adható antibiotikumnak a 3. generációs cephalosporinok bizonyulnak; a cefiximmal szemben az izolált kórokozók mindössze 5,7%-a rezisztens.
- A közösségben szerzett húgyúti infekciók kórokozói között egyre gyakrabban izolálnak olyan enterobaktériumokat (főként *E. colit*), amelyek egy új típusú, széles spektrumú béta-laktamázt, az ún. CTX-M enzimet termelnek. Az új típusú béta-laktamázt termelő törzsek gyakran rezisztensek a béta-laktámokon kívül más antibiotiku-

4. táblázat. Az *E. coli* antibiotikumrezisztenciája Magyarországon az Országos Epidemiológiai Központ 2009-es adatai alapján²²

Antibiotikum	Rezisztencia (%)
Ampicillin	50,8
Amoxicillin/klavulánsav	14,6
Cefuroxim	6,0
Cefotaxim	5,2
Ceftriaxon	6,6
Ceftazidim	6,8
Cefixim	5,7
Ofloxacin	22,4
Ciprofloxacín	21,1
Levofloxacin	22,7
Norfloxacin	21,5
Sumetrolim	26,6
Tetracyclin	32,5
Gentamicin	5,4

mokra – főként a fluorokinolonokra és aminoglikozidokra – is. Az új típusú béta-laktámzt termelő törzs esetén carbapenemkezelés indokolt.

- Enterococcus-fertőzésben aminopenicillin választandó aminoglikoziddal kombinálva (pl. 3×2 g ampicillin és naponta 1×3 mg/tskg gentamicin iv.), figyelve az utóbbi készítmény nephrotoxicus hatására.

Diabetesre jellemző súlyos veseszövődmények

A prognózis javítása érdekében nagyon fontos, hogy a képző vizsgálatok (ultrahang, CT) segítségével korán felismerjük a cukorbetegre jellemző súlyos veseszövődményeket. E szövődmények általában csak az egyik vesét érintik; kialakulásukra a súlyos, 3–5 napon belül nem javuló általános állapot, az antibiotikum adására ennyi időn belül nem reagáló láz, a fokozódó derék- és lágyéktáji fájdalom, veseelégtelenség és sepsis kialakulása hívhatja fel a figyelmet.

Az emphysematosus pyelonephritisek 80%-át cukorbetegben észlelték, hajlamosító tényező a nagy lokális glukózkoncentráció és a microangiopathia. A kórképet a baktériumok gáztermelése jellemzi, a kórokozó leggyakrabban *E. coli*, ritkábban Klebsiella, Proteus törzsek mutathatók ki. Az igen magas halálozás (a 80%-ot is meghaladja, ha a gázképződés túllépte a vesetokot) önmagában antibiotikumkezeléssel nem csökkenthető 50% alá, a kellő időben végzett nephrectomia és antibiotikumkezelés együttesen 20%-ra csökkenti. Az emphysematosus pyelonephritisek kb. 21%-ában vesepapilla-nekrózis is kialakul. Erre a súlyos, antibiotikumra nem reagáló fertőzésekben kialakuló vesefunkció-csökkenés, akut anuria hívhatja fel a figyelmet; a betegek 15%-a dialízisre szorul. A renális corticalis abscessusokat az esetek 90%-ában hematogén úton szóródó *S. aureus* okozza, míg a cortico-medullaris tályogok nagyrészt a pyelonephritis szokásos kórokozói által kiváltott felszálló fertőzés következményei. A perirenalis abscessusok egyaránt lehetnek hematogén, lymphogen terjedés, vagy az intrarenalis tályogok vesetokon történő áttörésének következményei. A megfelelő antibiotikus kezelés mellett a tályogok képzővel (UH vagy CT) vezérelt vagy sebészi drenázsa szükséges.¹⁰

Empirikus kezelésként fluorokinolonok, 3. vagy 4. generációs cephalosporinok, carbapenemek és piperacillin/tazobactam választható, de az empirikus terápiát a tenyésztés eredménye alapján minél hamarabb módosítani kell. Az antibakteriális kezelés időtartama egyedi elbírálást igényel, de gyakran 4–6 hét is lehet. A kezelés befejezése után 2–4 héttel kontroll vizelettenyésztés szükséges.^{16,31}

Bőr- és lágyrész-fertőzések

Diabetesez betegekben 21–32%-ra tehető a bőrfertőzések gyakorisága, és több mint háromszor gyakrab-

ban igényelnek bőrfertőzés miatt kórházi kezelést, mint a nem cukorbeteg.² A bőr- és lágyrész-fertőzések akár súlyos sepsis kiindulási forrásai is lehetnek, ezért időben elkezdett, megfelelő kezelésük alapvető jelentőségű.

Diabetesben a száraz, repedezett bőr kedvező feltételeket teremt a bőr tranzienis flórája okozta fertőzéseknek. Gyakoribbak a gombás bőrfertőzések is, amelyek közül kiemelendő a kután mucormycosis, amely mélyre terjedő gangrénát okozhat. A diagnózis bőrbiopsiával állítható fel, kezelésében pedig az iv. amphotericin mellett nagyon fontos a megfelelő sebtisztítás. Cukorbetegben az orbánc és annak szövődményes (bullosus, phlegmonosus) formái is gyakoribbak. Tekintve, hogy a kórokozó leggyakrabban *Streptococcus pyogenes*, a penicillinkezelést azonnal el kell kezdeni (penicillinrezisztens *Streptococcus pyogenes* törzset eddig még nem izoláltak). Az erysipelason kívül a cellulitis is gyakoribb, amit a *Staphylococcus aureus* mellett az e kórképben egyébként szokatlan *Streptococcus pneumoniae* is okozhat. A *S. pneumoniae* okozta cellulitis rossz prognózisú, 10–23%-os halálozással járó kórkép, amelyben gyakoriak a helyi bullosus, szuppuratív és nekrotikus szövődmények. A halálozás csökkentése a korai felismeréstől, az időben elkezdett antibiotikus és sebészi kezeléstől várható.⁹ A pyomyositis nagyon súlyos, főként *Staphylococcus aureus* okozta fertőzés, amely leggyakrabban fiatal, rosszul kezelt cukorbetegben észlelhető csekély traumát követően. A kórokozó hematogén úton jut el a kisebb izombevérvésekhez. Figyelemfelkeltő tünet az izomfájdalom és a láz, a duzzanat és beolvadás csak később jelenik meg. A diagnózis MRI és az aspirációs biopsziával nyert genny bakteriológiai vizsgálata alapján állítható fel. Kezelése a staphylococcus ellen hatékony antibiotikum adása mellett sebészi drenálást is szükségessé tesz.³⁰

A nekrotizáló fasciitis főként cukorbetegeket érintő, 30–40%-os halálozással járó kórkép, ami a kórokozók alapján két típusba sorolható. Az 1-es típusban polimikrobás a fertőzés, aerob (streptococcusok, enterobaktériumok) és anaerob (*Clostridium perfringens*, Bacteroides) kórokozók egyidejű jelenlétével. A 2-es típusban *S. pyogenes* a kórokozó, egyedül vagy staphylococussal együtt. Leggyakrabban a végtagokon, a hasfalon vagy a perineumon fordul elő. Igen ritka, a perineumra, a scrotumra és a penisre lokalizált polimikrobás nekrotizáló fasciitis forma a Fournier-gangréna, ami főként elhízott, 2-es típusú cukorbetegben fordul elő. A Fournier-gangréna sebészi betegség, ami a megfelelő antibiotikus kezelés mellett minden esetben műtéti beavatkozást igényel.³⁵ A nekrotizáló fasciitis jellemzője, hogy gyorsan terjed a fasciák mentén a subkután szövetekben, kezdetben megkíméli a bőrt és az izmokat, később a kután véredények thrombosisa miatt nekrotizál a bőr, haemorrhagiás bulla, gangréna, fekély alakul ki, és „mosogatólézserű” genny ürül. A gázképződés miatt az esetek

felében krepitáció tapintható, és a natív röntgenfelvételen gázképződés látszik. Bakteriológiai vizsgálathoz a lézió nekrotikus közepéből célszerű mintát venni, az eredmény megérkezéskor kezdeti kezelésként carba-penem antibiotikum javasolt.³⁰ Polimikrobás esetben kombinált kezelés: cefalosporin + aminoglikozid + clindamycin javasolt, míg a 2-es típusban nagy dóziszú penicillin + clindamycin adása szükséges. Az antibiotikus kezelés mellett nagyon fontos az azonnali, radikális sebészi beavatkozás, ami csökkenti a halálozást. Kiegészítő kezelésként hiperbárikus oxigén, granulocita-colonia stimuláló faktor és esetleg nagy dóziszú immunglobulin adása is hasznos lehet.³¹

A diabeteses láb fertőzései

A lábfertőzések a cukorbetegség leggyakoribb és legsúlyosabb szövődményei közé tartoznak, amelyek gyakran tesznek szükségessé kórházi kezelést és jelentősen növelik az amputáció kockázatát. A cukorbetegség láb fertőzések iránti kifejezett fogékonysága elsősorban a neuropathiával, a perifériás érbetegséggel és a fagocytafunkció károsodásával magyarázható. A kialakult gyulladási folyamat kiterjedése alapján a diabeteses láb fertőzést klinikailag három súlyossági fokozatba sorolhatók, ami egyben a kezelés módját (ambuláns vagy kórházi) és az antibiotikumválasztás szempontját is meghatározza (5. táblázat). Az enyhe

fertőzések biztonsággal kezelhetők ambulánsan, míg az általános tünetekkel kísért, súlyos, mélyre terjedő fekélyek hospitalizációt igényelnek, különösen akkor, ha csont- vagy ízületi érintettség is fennáll. Fekély hiányában, de több lábközép- vagy lábtőcsontot, illetve a bokaízületet érintő csontfolyamat esetén is megfontolandó a kórházi kezelés.²⁹ Gyakorlati szempontból nem lehet eléggé hangsúlyozni, hogy a fertőzés klasztrikus tünetei neuropathiás láb esetén gyakran hiányoznak.¹²

A középsúlyos-súlyos lágyrész-fertőzésben szenvedő betegek harmadánál-kétharmadánál osteomyelitis is kialakul, míg a csontokat, ízületeket elérő mély fekélyek esetén közel 100%-os gyakorisággal kell számolnunk. Fontos, hogy a lábat ért szúrt sérüléseket követően a csontot ért közvetlen befertőződés miatt nagyobb az akut osteomyelitis veszélye. A körtörténetben szereplő, régóta váladékozó fekély is fel kell, hogy vesse a háttérben zajló osteomyelitis gyanúját. Kiemelendő, hogy az osteoneuroarthropathia részjelenségeként jelentkező osteolysis radiológiailag azonos képet mutathat az osteomyelitisszel, az elkülönítés ilyen esetekben a klinikai képen alapszik.

Míg az enyhe infekciót többnyire monobakteriális fertőzés (*Staphylococcus aureus* vagy *Streptococcus*) okozza, addig a középsúlyos és súlyos infekciók jellegzetesen polimikrobás természetűek, ezért gyógykezelésüket széles spektrumú antibiotikummal

5. táblázat. A diabeteses lábfertőzések klinikai jellemzői és súlyosság szerinti empirikus antibiotikumkezelése

A fertőzés súlyossága	Klinikai jellemzők	Kezdeti antibiotikumkezelés
Enyhe	Lokalizált, felülettes cellulitis Fekély nincs, vagy csak felülettes Nem érinti a bőr teljes rétegét Minimális gennyképződés Csontérintettség nincs Általános tünet nincs	Amoxicillin/klavulánsav 3×375 mg – 3×625 mg per os vagy Amoxicillin/klavulánsav 2×1 g per os Clindamycin 4×300 mg per os Doxycyclin 2×100 mg per os
Közepesen súlyos	A láb vagy a bokák cellulitise, lymphangitis A fekély a bőr teljes rétegét érinti Mélyre terjedő fekély Csontérintettség van Általános tünetek vannak	Amoxicillin/klavulánsav 3×1,2 g iv. Ciprofloxacin 2×200-400 mg iv. + Clindamycin 3-4×600 mg iv. vagy Ciprofloxacin 2×200-400 mg iv. + Metronidazol 2-3× 500 mg iv. Levofloxacin 1×500 mg iv. vagy per os + Clindamycin 3-4×600 mg iv. vagy Levofloxacin 1×500 mg iv. vagy per os + Metronidazol 2-3× 500 mg iv.
Súlyos	Proximális cellulitis vagy lymphangitis Penetráló fekély Kiterjedt szövetelhalások Sepsis általános tünetei	Moxifloxacin 1×400 mg iv. Ampicillin /sulbactam 3-4×1,5-3 g iv. Cefuroxim 3×750-1500 mg iv. Ceftazidim 2×1-2 g iv. Piperacillin/tazobactam 3×4,5 g iv. Imipenem/cilastatin 3×1 g iv. Vancomycin 2×1 g iv. + Ciprofloxacin 2×200-400 mg iv. + Metronidazol 2-3× 500 mg iv. Tigecyclin iv. 100 mg teltő dózis, majd 2×50 mg iv.

kell kezdeni. Utóbbiakban egyidejűleg vannak jelen Gram-pozitív és Gram-negatív, aerob és anaerob kórokozók, de gombák jelenlétére is számítani kell. Az aerob Gram-pozitív baktériumok közül a *Staphylococcus* fajok, a *Streptococcus*ok és *Enterococcus*ok a leggyakoribbak. A kórházi ellátással összefüggő meticillin-rezisztens *Staphylococcus aureus* (MRSA) fertőzések mellett cukorbetegekben is egyre gyakoribb a területen szerzett MRSA (community-acquired-MRSA: CA-MRSA) infekció. A kórházi eredetű MRSA-tól eltérően a területen szerzett MRSA törzsekre jellemző a Pantón-Valentin-leukocidin (PVL) jelenléte. Ez a citotoxin felelős a súlyos CA-MRSA fertőzésekben kialakuló leukocytadestrukciónak és a bőr-lágyrész nekrotizációjának. Ennek az exotoxinnak a jelenlétében a CA-MRSA fertőzés nagyon súlyos, nekrotizáló fasciitist és sepsist okozhat. A hazai mikrobiológusok már 2008-ban felhívták a figyelmet, hogy hazánkban újabb PVL-termelő MRSA törzsek jelentek meg, emiatt a bakteriológiai mintavétel a járóbeteg-szakellátásban is elengedhetetlen.³³ A *Streptococcus*ok közül a cukorbeteg láb fertőzéseiben számolnunk kell súlyos, invazív *Streptococcus agalactiae* infekciókkal is, ami nekrotizáló fasciitishoz és toxikus sokk szindrómához vezethet.²⁸ Az aerob Gram-negatív kórokozók közül az *E. coli*, az *Enterobacter*, *Proteus* és *Klebsiella* fajok a leggyakoribbak. A diabeteses betegek láb fertőzéseinek legjellemzőbb anaerob kórokozói a *Bacteroides* fajok, az anaerob *Streptococcus*ok, de kiterjedt szövetelhalás, nekrotizáció esetén *Clostridium*ok előfordulásával is számolni kell.⁴

Tekintve, hogy az időben elkezdett antibiotikus kezelés legalább olyan nagy jelentőségű, mint a kórokozó azonosítása, a cukorbeteg láb fertőzéseinek kezdeti antibiotikus kezelése empirikus, de a kezelés folytatásakor, valamint a kezdetben intravénás antibiotikummal kezelt betegek orális antibiotikumra való átállításakor törekedni kell a bakteriológiai diagnózisra (mély szövetből nyert minta tenyésztése!) alapuló, célzott antibiotikus kezelésre. A krónikus fekélyek esetében kialakuló nagy tömegű baktérium biofilm miatt a hagyományos mikrobiológiai tesztek eredménye is kétséges lehet, ezért ezekben az esetekben molekuláris biológiai vizsgálatok, PCR (polymerase chain reaction) elvégzése is indokolt. Ezek a módszerek a kórokozó azonosítása mellett a virulenciafaktorok és rezisztenciagének gyors meghatározására is alkalmasak, így lehetőséget adnak a korai, célzott antibiotikus kezelés bevezetésére.⁷

Az empirikus antibiotikus terápia elkezdésekor a következő szempontokat érdemes figyelembe venni:^{1,12,17,28}

- Az enyhe, ambulánsan ellátható fertőzések kezelésére a *Staphylococcus*okkal és *Streptococcus*okkal szemben hatékony amoxicillin/klavulánsav vagy clindamycin választandó.
- MRSA elleni hatékonysága miatt az enyhe fertőzésekben doxycyclin is választható, figyelem-

be kell azonban venni, hogy ennek *Streptococcus pyogenes* elleni aktivitása nem kielégítő.

- Az amoxicillin/klavulánsav a közepesen súlyos fertőzések kezelésére is alkalmazható, mivel a *Staphylo-* és *Streptococcus*okon kívül a Gram-negatív és az anaerob kórokozók (köztük a *Bacteroides fragilis*) szemben is megfelelő védelmet nyújt.
- Penicillinallergiás betegek esetében valamelyik fluorokinolon és a clindamycin vagy metronidazol kombinációjával érhetünk el hasonló védőhatást. Az orálisan adott fluorokinolonok és clindamycin biológiai hatásosulása és csontokba való penetrációja is nagyon jó.
- A ciprofloxacint ne alkalmazzuk egymagában, mert az aerob *Streptococcus*okkal szemben csak marginális a hatása, és az anaerobokkal szembeni aktivitása sem jelentős.
- A légúti fluorokinolonok közül a levofloxacin előnye, hogy közepesen súlyos fertőzésekben szájon keresztül is adható, mivel orális adagolásakor a szérumszint és szöveti szint megegyezik a parenterális adás során mérttel. Hatékony a diabeteses láb leggyakoribb Gram-pozitív és Gram-negatív kórokozóival szemben, az anaerobok elleni hatékonysága viszont vitatott. Emiatt közepesen súlyos fertőzésekben clindamycinnel vagy metronidazzal kombinálandó.
- A moxifloxacin közepesen súlyos és súlyos fertőzésekben monoterápiában is alkalmazható. A szekenciális moxifloxacinkezelés hatékonysága megegyezik az intravénás piperacillin/tazobactam + orális amoxicillin/klavulánsav kezelés hatékonyságával.
- Kórházban kezelt, mélybe törő fertőzések esetén az ampicillin/sulbactam, továbbá a piperacillin/tazobactam kombináció hatásspektruma kellően széles a *S. aureus*, a *Streptococcus*ok és a legtöbb anaerob lefedéséhez.
- Az ampicillin/sulbactam az *enterococcus*okkal szemben nyújtja a legjobb védelmet, és főként az akut talpi fekélyek esetében javasolható. Makacs infekcióban szenvedő, illetve előzőleg már kiterjedt antibiotikumkezelésben részesült betegekben inkább a piperacillin/tazobactam kombinációt részesítsük előnyben a nozokomialis Gram-negatív pálcákkal szemben mutatott fokozott aktivitásuk miatt.
- MRSA-fertőzés gyanújakor ma is a vancomycin az elsőként választandó szer, fluorokinolonnal és metronidazzal kombinálva.
- A tigecyclin monoterápiában is hatásos a súlyos, MRSA-t is tartalmazó polimikrobás fertőzések kezelésére. A tigecyclin az utóbbi években megjelent, vancomycinre mérsékelten érzékeny és vancomycinrezisztens MRSA törzsek esetén is megfelelő választás.
- Nefrotoxicitásuk miatt az aminoglikozidok lehetőleg kerülendők, különös tekintettel arra, hogy

a tályogok belső környezetét is jellemző savas közegben inaktiválódnak és minimális a csontokba történő penetrációjuk.

A diabeteses lábfertőzések klinikai jellemzőit és súlyosság szerinti empirikus antibiotikus kezelését az 5. táblázat foglalja össze.

Az antibiotikus kezelés időtartama az enyhe és közepes súlyos fertőzésekben általában 7–14 nap; súlyos, életveszélyes fertőzésekben pedig a beteg állapotának stabilizálódásától függően 2–6 hét. Osteomyelitis fennállásakor hosszabb időtartamú, legalább 6–8 hetes kezelésre van szükség, de a terápia akár egy évig is elhúzódhat. Az antibiotikus kezelés csak akkor lesz hatásos, ha az megfelelő sebességel társul. Kiemelendő ugyanakkor, hogy aktív sebészi eljárások csak megfelelő perifériás keringés mellett végezhetőek jó gyógyulási eséllyel. Minden konzervatív kezelés, de különösen a kórházi kezeléseknél nagyon fontos a végtag nyugalomba helyezése, főként akkor, ha a bokaízület is érintett.^{12,29}

Elsősorban cukorbeteggekben előforduló, ritka fertőzések

Az előzőekben már részletezett súlyos vese-, bőr- és légzőszervi-szövődmények mellett a malignus otitis externa, a rhinocerebrális mucormycosis és az emphysematosus cholecystitis tartozik még az igen nagy halálozási, az esetek több mint felében cukorbeteggekben előforduló kórképek közé.

A malignus otitis externa a külső hallójárat *Pseudomonas aeruginosa* okozta ritka, invazív, életveszélyes fertőzése. Jellemzője a többnyire láz nélkül jelentkező erős fájdalom, fülfolyás és halláscsökkenés. A nem-invazív otitis externától a nekrotikus szövetszétés és a kórokozó kimutatása alapján lehet elkülöníteni. Sokszor annak ellenére később ismerik fel, hogy kontrasztos MR-vizsgálattal korán kimutatható a szöveti tovaterjedés és a csontérintettség. Terápiája a nekrotikus szövettermelés sebészi eltávolítása mellett lokálisan és szisztémásan adott *Pseudomonas* elleni antibiotikus kezeléssel (ceftazidim, carbapenem) áll. Amennyiben a kórokozó nem rezisztens rá, nagy dózisu (napi 1200–1500 mg) ciprofloxacinnal kezelhető. Tekintve, hogy a kezelés ideje legalább 4–6 hét, a ciprofloxacinnak a szekvenciális terápiában is fontos szerepe lehet.³¹

A rhinocerebrális mucormycosis a *Mucor* és *Rhizopus* csoportba tartozó gombák okozta súlyos, nekrotizáló fertőzés, aminek halálozása kezelt esetekben is elérheti az 50%-ot. Legfontosabb kockázati tényezője a diabeteses ketoacidosis. Az orrnyálkahártyáról és a sinusokból kiinduló folyamat invazív módon terjed, környezetét destruálja, jellegzetes fekete orr- vagy szemváladékozást, arc- és fejfájást, letargiát okoz. A fekélyes váladék mellett jellegzetes tünete az orrnyálkahártyán vagy a lágyszájpadon kialakuló nekrotikus fekély. A folyamat gyorsan terjed az orbitára, esetleg

a koponyaüregbe, aminek agyidegérzékenység, ophtalmoplegia, sinus cavernosus thrombosis, intracerebrális tályog és infarktus lehet a következménye.¹¹ A diagnózishoz szöveti biopszia, az orrváladék mikrobiológiai vizsgálata, CT- vagy MR-vizsgálat szükséges. Terápiája antifungális kezeléssel és sebészi beavatkozásból áll, kiegészítésként a hiperbárikus oxigénkezelés is hasznos lehet. Az antifungális szerek közül csak az átlagosnál nagyobb dózisu (1–1,5 mg/tskg/nap) amphotericin adása jön szóba.²⁶

Az emphysematosus cholecystitis az epehólyagfal ischaemiája talaján kialakuló, főként cukorbeteg férfiakban előforduló, gázképző baktériumok (*Clostridium*ok, *E. coli*) által okozott kórkép. Epekő csak az esetek felében mutatható ki, az epeúti obstrukciót a gyulladásoedema okozza. Tünetei megegyeznek az akut cholecystitisével, de a progresszió gyorsabb. Az epehólyagfal elhal és perforál (feltehetően az arteria cystica elzáródása következtében), a halálozás 15%. A gáztartalmú epehólyag jellegzetes ultrahangképe miatt diagnosztikájában alapvető a hasi ultrahang. Terápiájában az azonnali cholecystectomy a legfontosabb, amit carbapenem vagy piperacillin/tazobactam kezeléssel javasolt kiegészíteni.³¹

Összefoglalva, a cukorbeteggek fertőzések iránti fogékonysága fokozott, és körükben a fertőző betegségekkel összefüggő halálozás is nagyobb az átlagnépességhez képest. A normoglykaemiára törekvő anyagcsere-vezetés és az időben elkezdett, ajánlásoknak megfelelő antibiotikus kezelés meghatározó a túlélés szempontjából.

Irodalom

1. Bader MS: Lábfertőzések diabetesben. Orvostovábbképző Szemle 2008; 15: 53-63.
2. Benfield T, Jensen JS, Nordestgaard BG: Influence of diabetes and hyperglycaemia on infectious disease hospitalisation and outcome. Diabetologia 2007; 50: 549-554.
3. Brown JS, Wessels H, Chancellor MB, Howards SS, Stamm WE, Stapleton AE, Steers WD, Van Den Eeden SK, McVary KT: Urologic complications of diabetes. Diabetes Care 2005; 28:177-185.
4. Citron DM, Goldstein EJC, Merriam CV, Lipsky BA, Abramson MA: Bacteriology of moderate-to-severe diabetic foot infections and in vitro activity of antimicrobial agents. J Clin Microbiol 2007; 45: 2819-2828.
5. David MZ, Daum RS: Community-associated methicillin-resistant Staphylococcus aureus: epidemiology and clinical consequences of an emerging epidemic. Clin Microbiol Rev 2010; 23: 616-687.
6. Falguera M, Pifarre R, Martin A, Sheikh A, Moreno A: Etiology and outcome of community-acquired pneumonia in patients with diabetes mellitus. Chest 2005; 128: 3233-3239.
7. Fisher TK, Wolcott R, Wolk DM, Bharara M, Kimbriel HR, Armstrong DG: Diabetic foot infections: a need for innovative assessments. International Journal of Lower Extremity Wounds 2010; 9: 31-36.



ratiopharm

20 mg filmtabletta
Hatóanyag: szimvesztatin

Tramadol-ratiopharm®
50 mg kemény kapszula
Hatóanyag: tramadol-hidroklorid

30 db
Hatóanyag: ramipril

Pirabene 1200 mg
filmtabletta
Hatóanyag: piracetám

60 db
Hatóanyag: furoszemid

40 mg tablettá
Hatóanyag: furoszemid

40 mg tablettá
Hatóanyag: amlodipin

4 mg retard tablettá
Hatóanyag: doxazozin

30 db
Hatóanyag: klavulánsav és amoxicillin

Betahistin-ratiopharm®
16 mg tablettá
Hatóanyag: betahisztin-dihidroklorid

40 mg tablettá
Hatóanyag: furoszemid

Omeprazol-ratiopharm®
20 mg kemény kapszula
Hatóanyag: omeprazol

Pantoprazol-ratiopharm®
40 mg gyomornedv-ellenálló tablettá
Hatóanyag: pantoprazol

30 db kapszula
Hatóanyag: klavulánsav és amoxicillin

Bilobene-ratiopharm (Orvosi füstike száraz kivonat)
Hatóanyag: Bilobene

Quetiapin-ratiopharm (quetiapin)

Spirom 50 mg tablettá
Hatóanyag: spironolakton

Loratadin-ratiopharm

Pantoprazol-ratiopharm®
40 mg gyomornedv-ellenálló tablettá
Hatóanyag: pantoprazol

30 db kapszula
Hatóanyag: klavulánsav és amoxicillin

Íme a ratiopharm narancs csapata!

- Terápiás egyenértékűség
- Kiváló minőség
- Versenyképes árak
- Széles gyógyszerpaletta
- Átlátható nevezéktan

ratiopharm
Jobbulás jobb árakon

A MŰVÉSZET GYÓGYÍT

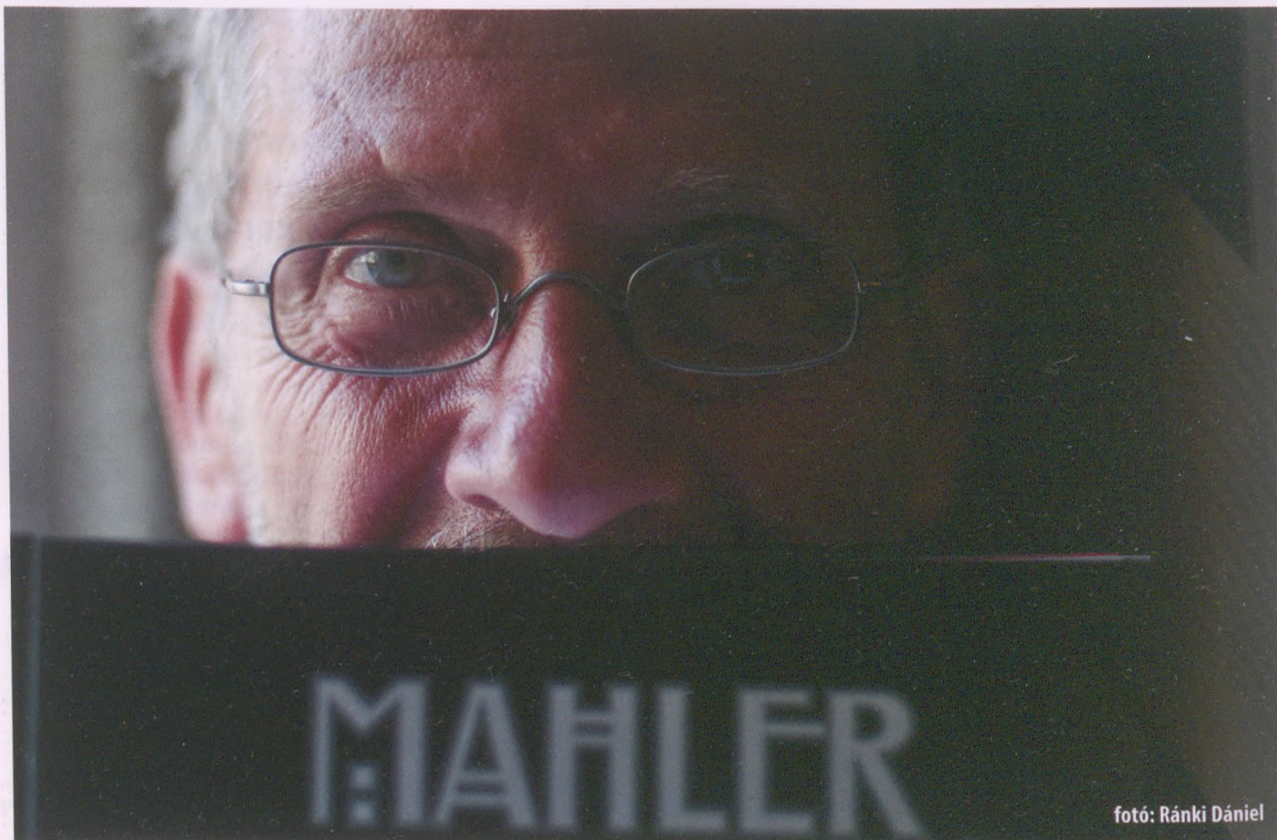
Ránki Júlia rovata

A világ legnagyobb Mahler-gyűjteménye – Mahler Discography by Péter Fülöp

Gustav Mahlernek világszerte megszámlálhatatlan rajongója van. Lelkesült és hozzáértő profi zenészek és civilek ők, akik vagy interpretálják, vagy kutatják, vagy csak hallgatják műveit, és mindenképpen elfogultak iránta. A legállhatatosabb Mahler-rajongó kétségkívül Fülöp Péter. Hogy honnan tudom? Ha másból nem, abból, hogy a világon a legnagyobb Mahler-lemezgyűjtemény az övé. Évtizedek rendszerző munkája, szívós kutatás és elképesztő szorgalom az alapja ennek a kollekciónak. És akkor még nem beszéltünk a szerelemről. Arról ugyanis nagyon nehéz lenne, mert inkább a zene, semmint a szavak birodalmába tartozó téma.

2010. július 7-én a Kanadában élő Fülöp Péter Budapesten mutatta be gyűjteményének speciális összefoglalóját: az általa készített új Mahler-diszko-

gráfiát. Azért ezt az időpontot választotta, mert ez a nap Gustav Mahler születésének 150. évfordulója. A magyar nyilvánosság az osztrákhhoz képest csak halványan kap jelzést erről és a következő évről, amikor 2011. május 18-án halálának 100. évfordulója lesz. Bár van évek óta Mahler-ünnep Fischer Iván irányításával a MŰPA-ban, ahol a Fülöp féle Mahler-gyűjtemény ritka darabjai is láthatók egy vitrinben, de sem ez, sem a hivatalos magyar „Mahler év” (amely érthetetlen párosításban az Erkel–Mahler-emlékév nevet viseli) nem érzékelteti azt a szakmai, zenetörténelmi érdeklődést, amely a világban tapasztalható. Pedig... pontosabban, talán azért, mert Mahlernek már életében sem volt szerencséje Budapesttel. Itt van azonban egy civil, végzettségét tekintve mérnök ember, aki egy fiatalkori élmény hatása alatt egyedül megtette



fotó: Ránki Dániel

azt, amit senki más: összegyűjtötte az összes fellelhető Mahler-felvételt, és a tudósokat is segítve minden adatot leírva közreadja az eddigi legteljesebb diszkográfiát. Gyönyörű könyv, 600 oldal. (Tervezője Flohr János.)

De hogy kezdődött ez a történet? 1973-ban Mahler IV. szimfóniáját hallgatta a Zeneakadémia közönsége. Ott ült Fülöp Péter is, aki a régi, mondjuk így, polgári szokásokat követve, koncert előtt felkészült. Meghallgatta a művet, olvasott hozzá. Zenei képzettség nélkül is lehet ezt, de ő már akkor is gyűjtött lemezeket, tehát természetes gesztussal ment a boltba, és Melodia-kiadásban, David Ojsztrahhal kapta meg a felvételt. A hatás egy életre szól. Azonnal úgy érezte, mindent hallania kell, ami Mahler. De a hetvenes években Mahler még nem volt annyira népszerű, mint ma, Magyarországon a lemezek nehezen is lettek volna megszerezhetőek. De az a vágya, hogy az összes szimfóniát otthon hallgathassa, annyira erős volt, hogy nem adta föl. Nem sokkal később megtalált egy amerikai kiadványt a Mahler-lemezekről, amely mindössze 48 oldalas volt. A VI. szimfóniából 11 felvételt említettek benne, míg ma 137 van. Ha másból nem, ebből megítélhetjük Mahler népszerűségének növekedését a világban. A nyolcvanas évek elejétől Dave Canfield, egy amerikai lemezgyűjtő cég vezetője segítette a gyűjtő munkát, és 1985-ben a Kanadában élő Román Zoltán segítségével megjelent az első diszkográfia.

1989-ben, jelentős saját gyűjteménnyel a lakásban, Fülöp Péter úgy döntött, itthon belevág a lemezküldő üzletbe, és megnyitotta a Dob utcai Concerto hanglezmezboltot. Innentől már minden a lemezekről szól, persze nem csak Mahler-felvételekről, hiszen az üzlet lett a család megélhetési forrása. Mahler-szenvedélye semmit nem csökkent, minden elébe kerülő lemez a magángyűjteménybe került. 1993-ban a család a vállalkozással együtt Kanadába települt és Mikrokosmos néven jelentős céggé fejlődött Észak-Amerikában. Az egygel korábbi diszkográfia 15 éve jelent meg Ame-

rikában a Kaplan Foundation támogatásával és 1500 példányban el is fogyott. Abban 1100 felvétel szerepelt. A most megjelent könyvben 2774 felvételtől vannak adatok: valamennyi 78-as és LP, a CD-k, lézerlemezek és a DVD-k, csak a CDR formátumban kapható kalózmások nem kerültek bele.

Mérnöki agy kell ahhoz, hogy át lehessen látni és rendszerezni mindezt. Négy fő rész van: a bevezető Román Zoltán tanulmánya. Ezt követi a felsorolás művenként, időrendben. Ezután jön az előadók szerinti bontás, a harmadik a gyártók szerinti regiszter. A negyedik fejezet igazi ritkaság még a diszkográfiai módszerek között

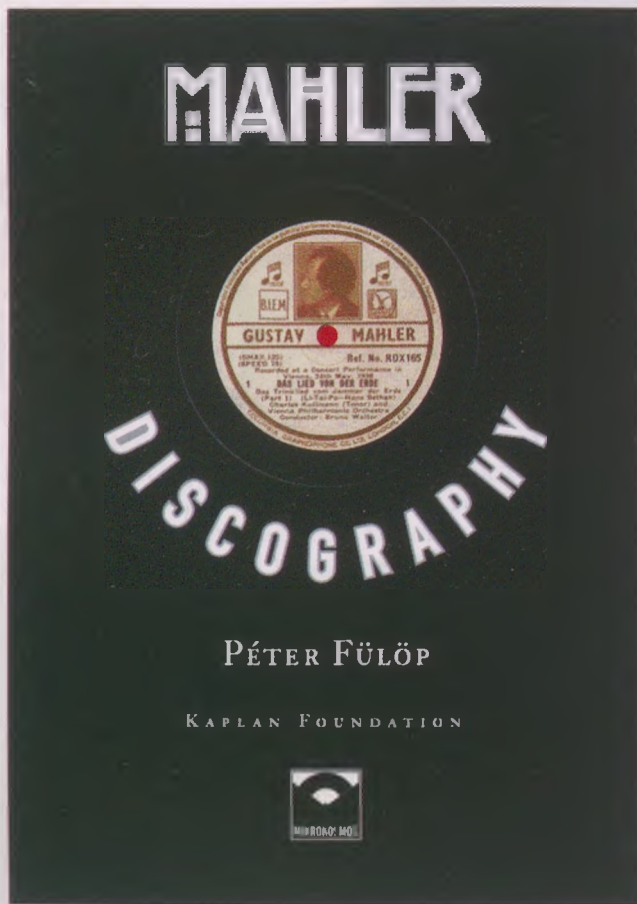
is: azt mutatja, hogy a különböző felvételek mennyi ideig tartanak. Például ebből tudhatjuk, hogy Mahler II. szimfóniájánál 12 perc hosszúságú különbség is előfordul. Bár nem a tempo a legfontosabb ismérve egy hangfelvételnek, hiszen lehet gyorsan is jól és lassan is rosszul előadni egy-egy művet, de kellett a stopper ehhez a fejezethez Fülöp Péter kezébe.

A saját kiadású diszkográfia melléklete egy CD, a legritkább Mahler-lemeze: a IV. szimfónia felvétele Paul van Kempen vezényletével 1949-ben készült, 1952-ben jelent meg Hollandiában, nagyon kis példányszámban, 78-as lemezen, ami akkor már túlhaladott technika volt. Vannak rajta technikai hibák is. A

lemez gyakorlatilag eltűnt, de egy holland könyvtárban előkerült és ebből készült a CD-másolat.

A nagy kérdés ezek után a gyűjtemény sorsa: Fülöp Péter az utóbbi időben nagyon komolyan keresi annak a lehetőségét, hogy létrejöjjön egy Mahler-hangarchívum. Helyet keres a világ legnagyobb kollektívója számára valahol a világban, ahol a felvételeket meg lehet hallgatni, össze lehet hasonlítani, kutatni és továbbfejleszteni. Természetesen nem szeretné sorsára hagyni a lemezeket, saját magát is odaképezli abba az archívumba. Hogyan is lehetne másképp? Fülöp Péternél valószínűleg senki nem tud többet a Mahler-lemezekről.

Ránki Júlia



Ideális thrombohaemorrhagiás egyensúly

- Testsúlyra és rizikóra illesztett adagolás
- Hatékonyság kevesebb szövődménnyel^{1,2}



Fraxiparine®
nadroparin

FRAXIPARINE rövidített alkalmazási előírás:

Hatóanyag: INJEKCIÓK: 1900 AXa NE (0,2 ml), 2850 AXa NE (0,3ml), 3800 AXa NE (0,4 ml), 5700 AXa NE (0,6 ml), 7600 AXa NE (0,8 ml) és 9500 AXa NE (1,0 ml) nadroparin-kalcium előretöltött fecskendőként. **TÖBBADAGOS INJEKCIÓ:** 47500 AXa NE (5 ml) nadroparin-kalcium üvegenként. **Javallatok:** Tromboembóliás megbetegedések megelőzése, kezelése. Haemodialysis alatt az alvadék képződés megelőzése. Instabil angina és non-Q myocardialis infarctus kezelése kis dózisú acetilszalícilsav egyidejű adása mellett. **Ellenjavallatok:** Fraxiparine túlérzékenység. Fraxiparine kezelés mellett kialakult thrombocytopenia, haemo stasis zavaraival összefüggő aktív vérzés (kivéve a heparinnal nem kapcsolatos DIC). Vérzésre hajlamosító szervkárosodások. Akut infektiv endocarditis (kivéve mechanikus műbillentyű). Akut agyi vérzéses katasztrófák. 3 éves kor alatti gyermekeknek és terhesekeknek nem alkalmazhatók a Fraxiparine Multi többadagos injekciók, mivel benzilalkoholt tartalmaznak. Súlyos veseelégtelenségben (kreatinin clearance 30 ml/perc alatt) a terápiás dózis adása. **Adagolás és alkalmazás:** **PREVENCIÓ:** Általános sebészet: 2–4 órával a beavatkozás előtt, majd napi 1x0,3 ml sc., min. 7 napig. Ortopéd sebészet: a beteg testtömege alapján műtét előtt és után 12 órával ill. ezt követően 3 napig 1x38 NE/ttkg (0,2–0,4 ml) sc., majd napi 1x57 NE/ttkg (0,3–0,6 ml) sc. A kezelés időtartama legalább 10 nap. **TROMBOEMBÓLIÁS MEGBETEGEDÉSEK TERÁPIÁJA:** a beteg testtömege alapján 85 NE/ttkg (0,4–1,0 ml) sc. naponta kétszer. **HAEMODYALYSIS:** 65 NE/ttkg (0,3–0,6 ml) a dializáló kör artériás szárába. Fokozott vérzésveszély vagy progresszív vérzéses rendellenesség veszélye esetén az adagot csökkenteni kell.

INSTABIL ANGINA ÉS NON-Q MYOCARDIALIS INFARCTUS: a Fraxiparine-t sc. naponta 2x (12 óránként) napi 75–325 mg per os adott acetilszalícilsavval együtt kell alkalmazni. A kezdő adag iv. bolusban 86 NE/kg, melyet 86 NE/kg sc. Fraxiparine injekció követ. Az átlagos kezelési idő 6 nap. A dózist a testtömeghez kell illeszteni. Súlyos vesekárosodás esetén profilaktikus alkalmazásnál az adagot 25–33%-kal kell csökkenteni, míg a nadroparin terápiás alkalmazása ellenjavallt. Közepesen súlyos vesekárosodás esetén a thromboembolia és haemorrhagia egyéni kockázatát figyelembe véve az adag 25–33%-kal csökkenthető mind terápiás, mind profilaktikus alkalmazásnál. **Mellékhatás:** vérzések, thrombocytopenia, suffusio vagy haematoma (előfordulása inkább, mint heparin alkalmazása esetén), a beadás helyén bőrcrosis, eosinophilia, túlérzékenységi reakciók, Se-transaminase értékek emelkedése, priapismus, hypoadosterionismus, esetleg osteoporosis (hosszú ideig tartó adagolás esetén). **Figyelmeztetés:** Im. nem adható. Thrombocytaszám observatio! A kezelés előtt, az első hónapban heti 2 alkalommal, majd ezt követően heti 1 alkalommal. Ezen kívül alvadási paraméterek ellenőrzésére nincs szükség. Májelégtelenség, veseelégtelenség, artériás hipertonia, a chorio-retina vascularis rendellenességei, az anamnézisben szereplő peptikus ulcus, vagy egyéb, vérzésre hajlamosító szervkárosodás esetében fokozott ellenőrzés szükséges! A plazma K⁺-szintet nagy rizikójú betegeknek monitorozni kell. Terhesség: haszon-kockázat mérlegelése. Szoptatás alatt adása nem javasolt. **Kiadhatóság:** korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött, szakorvosi kórházi diagnózist követő járóbeteg-ellátásban alkalmazható gyógyszer (J). **Alkalmazási előírás ellenőrzésének dátuma:** 2009. december 2.

A Fraxiparine® kiszárazásenkénti térítési díja emelt, indikációhoz (4.a, 4.b, 4.c, 4.d, 4.e)* kötött, 90%-os támogatás esetén:

	Kiszárazás	Bruttó fogyasztói ár	Támogatás mértéke	Beteg térítési díja
Fraxiparine 1900 NE 0.2 ml injekció	10x0.2 ml	3467 Ft	2827 Ft	640 Ft
Fraxiparine 2850 NE 0.3 ml injekció	10x0.3 ml	5112 Ft	4240 Ft	872 Ft
Fraxiparine 3800 NE 0.4 ml injekció	10x0.4 ml	6663 Ft	5653 Ft	1010 Ft
Fraxiparine 5700 NE 0.6 ml injekció	10x0.6 ml	9549 Ft	8144 Ft	1405 Ft
Fraxiparine 7600 NE 0.8 ml injekció	10x0.8 ml	12078 Ft	9278 Ft	2800 Ft
Fraxiparine 9500 NE 1 ml injekció	10x1 ml	13730 Ft	11598 Ft	2132 Ft

* www.oep.hu, 2010. július 1.

Referenciák:

1. Simonneau G et al. J Thromb Haemost 2006; 4:1693–1700.
2. Albanese C et al. Curr Therap Res 1992; 51(3):469–475.

Alkalmazás előtt kérjük, olvassa el a teljes alkalmazási előírást!
További információért forduljon képviselőtünkhöz.
1124 Budapest, Csörsz u. 43. MOM Park, Gesztenyes Torony
Tel.: (06-1) 225-5300 • Fax: (06-1) 225-5302 • www.gsk.hu

TISZTELETTEL ÉS SZERETETTEL KÖSZÖNTJÜK A MAGYAR THROMBOSIS ÉS HAEMOSTASIS TÁRSASÁG X. JUBILEUMI KONGRESSZUSÁN!

A hagyományoknak megfelelően ezúttal is a jól ismert és kedvelt helyszínen, az alsópáhoki Kolping Hotelban van ismét együtt a magyar véralvadáskutatók és -gyógyítók nagy többsége, hogy számot adjon az eltelt időszakban végzett munkájáról és felvázolja jövőbeni terveit. Korábbi döntésünknek megfelelően, a hagyományt kissé módosítva a jelen konferenciára három évvel az előző után kerül sor. Célunk volt, hogy időben ne ütközzön a nemzetközi seregszemplével, elkerüljük az esetleges ismétléseket, hiszen, hála istennek, az utóbbi években egyre többen jutnak ki Társaságunk tagjai közül a Nemzetközi Thrombosis és Haemostasis Társaság kongresszusaira is, és nemcsak mint hallgatók. A nemzetközi vérkeringésbe jutásunk egyik bizonyítéka az is, hogy a jelen konferencián két olyan világszerte elismert tekintély fogadta el meghívásunkat, mint *Henri Bounameaux* professzor Genfből és *Satya Kunapuli* professzor Philadelphiából. Mindkét személyiség és az általuk vezetett műhelyek meghatározók ma a világ véralvadás-tudományában.

Társaságunk a magyar hemosztazeológia legkiválóbb művelőinek elismerésére három évvel ezelőtt emlékérmét alapított. A Laki Kálmán-emlékérmét – Győrfi Sándor szobrászművész alkotását – eddig négy jeles személyiségnek: *Fésűs László*, *István Lajos* (sajnos posztumusz), *Machovich Raymund* és *Sas Géza* professzoroknak adta Társaságunk. A jelenlegi, jubileumi kongresszuson a Magyar Thrombosis és Haemostasis Társaság által adományozható legmagasabb díjat ugyancsak a nemzetközi tudományos életben a magyar haemostasis kutatás és klinikum rangjáért sokat és sikeresen fáradozó, meghatározó szerepet betöltő személyiségek kapják: *Losonczy Hajna* és *Muszbek László* professorok.

Hálás köszönet illeti szponzorainkat nagyvonalú támogatásukért, amellyel tudományos munkánkat és a jobb betegellátást folyamatosan elősegítették.

A kongresszus szervezésében, ill. a technikai előkészületekben szakszerű segítséget kaptunk *dr. Farkas Péter* úrtól, valamint az Intellimed Kft.-től. Köszönjük *Szathmári Miklós* professzor úrnak, a Magyar Belorvosi Archivum főszerkesztőjének, hogy megtisztelve Társaságunkat ezúttal is rangos folyóirata ad otthont a munkáink összefoglalóinak. A nyomdai munkáknak a rövid határidő ellenére igényes kiviteléért *Guti Péter* úrnak és a Tudomány Kiadónak mondunk köszönetet. Házigazdáinknak, *Bíró Péter* úrnak és *Farkasné Borsai Eszter asszonynak*, az alsópáhoki Kolping Hotel munkatársainak a családi és kényelmes körülményeket köszönjük.

A 2005. évi kongresszusunk anyagát megjelentető Magyar Belorvosi Archivumban szerepeltettük az akkori, 3. Magyar Antithromboticus Irányelv – még formálódó – anyagát. A jelen számban a már kiforrott és megjelent (Magyar Közlöny, Orvosi Hetilap, illetve zsebkönyv) 4. Antithromboticus Irányelv rövid összefoglalóját mellékeljük, ezzel is elősegítve annak implementációját, minél szélesebb kör számára hozzáférhetőségét. A Szerkesztőbizottság az Irányelv alkalmazása kapcsán felmerülő bármely észrevételt örömmel vesz, a jövőbeni kiadás(ok) még jobbá és hasznosabbá tétele érdekében.

Az MTHT vezetősége nevében köszönjük Mindenkinek, aki előadásával, poszterével, észrevételeivel, kritikájával és jelenlétével hozzájárul kongresszusunk sikeréhez.

A fenti gondolatok jegyében kívánunk mindnyájunknak hasznos és kellemes ittlétet.

Alsópáhok, 2010. szeptember 30.

Dávid Marianna
az MTHT titkára

Pfliegler György
a MTHT elnöke

SZPONSZORAINK

A kongresszus főszponzora

NOVO NORDISK KFT.

Kiemelt támogatók

**BAYER HUNGÁRIA KFT.
GLAXOSMITHKLINE KFT.**

Támogatók

**BAXTER HUNGARY KFT.
BIOGENIX KFT.
BIOTEST HUNGÁRIA KFT.
PLAZMED KFT.
SANOFI-AVENTIS ZRT.
SIEMENS ZRT.**

TUDOMÁNYOS PROGRAM

2010. szeptember 30., csütörtök

- 14:30–14:40 **A KONGRESSZUS MEGNYITÁSA**
Pfliegler György, az MTHHT elnöke
- 14:40–15:55 **ELŐADÁSOK**
Üléselnök: *Muszbek László*
- 14:40–14:55 **VON WILLEBRAND-FAKTOR PROTEOLÍZISÉNEK FOKOZÓDÁSA NYÍRÓERŐK HATÁSÁRA**
Wohner Nikolett, Kovács András Péter, Machovich Raymund, Kolev Kraszimir
Semmelweis Egyetem, Budapest, Orvosi Biokémia Intézet
- 14:55–15:10 **ROTÁCIÓS THROMBELASTOGRAPHIA ALKALMAZÁSA A FAMILIÁRIS THROMBOPHILIA DIAGNÓZISÁBAN**
Tóth Orsolya, Nagy Ágnes, Mózes Réka, Réger Barbara, Losonczy Hajna, Dávid Marianna
PTE, ÁOK, Pécs, I. Belgyógyászati Klinika, Hematológiai Tanszéki Csoport,
- 15:10–15:25 **ELMÉLETI MODELL A XIII-AS VÉRALVADÁSI FAKTOR AKTÍV KONFORMÁCIÓJÁNAK (FXIII-A2*) ÉS DINAMIKUS TULAJDONSÁGAINAK ÉRTELMEZÉSÉRE**
Komáromi István,⁽¹⁾ Muszbek László^(1,2)
MTA-DE, Haemostasis, Thrombosis és Vaszkuláris Biológiai Kutatócsoport,⁽¹⁾ DEOEC, Debrecen, Klinikai Kutató Központ⁽²⁾
- 15:25–15:40 **VÉRZÉSCSILLAPÍTÁS VÉSZHELYZETBEN**
Mikos Borbála
MRE Bethesda Gyermekkorháza, Budapest, Gyermek-Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Osztály
- 15:40–15:55 **LIPOPOLISZACHARID HATÁSA A VÉRLEMEZKE-AKTIVÁCIÓRA**
Kappelmayer János, Bekéné Debreceni Ildikó, Vida András, Nagy Béla jr., Antal-Szalmás Péter
DEOEC, Debrecen, Klinikai Biokémiai és Molekuláris Patológiai Intézet
- 15:55–16:15 Szünet
- 16:15–18:00 **ELŐADÁSOK**
Üléselnök: *Dávid Mariann*
- 16:15–16:30 **FRAKCIONÁLATLAN HEPARIN ÉS AZ APTI – EGY ELFELEJTETT PROBLÉMA VISSZAKÖSZÖN**
Héri Mónika, Szén Levente, Vajda Zoltán
Diagon Kft., Budapest, Haemostasis Részleg
- 16:30–16:45 **LAPAROSZKÓPOS RADIKÁLIS PROSTATAELTÁVOLÍTÁS ÉS A THROMBOSIS RIZIKÓFAKTORAI**
Hársfalvi Jolán,⁽¹⁾ Benyó Mátyás⁽²⁾
DEOEC, Debrecen, Klinikai Kutató Központ,⁽¹⁾ Urológiai Klinika⁽²⁾

- 16:45–17:00 **ANTIFOSZFOLIPID ANTITESTRE POZITÍV BETEGEK ELSŐDLEGES ÉS MÁSODLAGOS TROMBOPROFILAXISA**
Domján Gyula,⁽¹⁾ Várnai Katalin,⁽²⁾ Kicsi Dóra,⁽³⁾ Bekő Gabriella,⁽²⁾ Satori Anna,⁽²⁾ Paksi Melinda,⁽¹⁾ Gadó Klára^(1,3)
 Semmelweis Egyetem, ÁOK, Budapest, I. Belklinika,⁽¹⁾ Központi Laboratórium,⁽²⁾ Szent Rókus Kórház, Budapest, Belgyógyászati Rehabilitációs Osztály⁽³⁾
- 17:00–17:15 **FIATAL (23 ÉVES) FÉRFI ESETE FÜL-ORR-GÉGÉSZETI MŰTÉT UTÁNI ELHÚZÓDÓ VÉRZÉS KAPCSÁN**
Dombi J. Péter,⁽¹⁾ Nemes László,⁽²⁾ Valasinyószki Erika,⁽¹⁾ Erős Melinda,⁽¹⁾ Égi Eszter⁽¹⁾
Hamvas József,⁽¹⁾ Fain András,⁽³⁾ Lehőcz Irma⁽³⁾
 Szent Borbála Kórház, Tatabánya, Hematológia,⁽¹⁾ Fül-Orr-Gégészeti Osztály,⁽³⁾ ÁEK, Országos Haemophilia Központ, Budapest⁽²⁾
- 17:15–17:30 **ORÁLIS ANTIKOAGULÁNS KEZELÉS MONITOROZÁSA KÓRHÁZI KÖRNYEZETBEN. MEGBÍZHATÓ A BETEG-KÖZELI MÓDSZERREL (POCT) VÉGZETT INR-MEGHATÁROZÁS?**
Ajzner Éva
 Szabolcs-Szatmár-Bereg Megyei Jósa András Oktatókórház Központi Laboratóriuma, Nyíregyháza
- 17:30–17:45 **SZERZETT GÁTLÓTESTES HAEMOPHILIA: KLINIKAI TAPASZTALATAINK TIZENKÉT ESET KAPCSÁN**
Árokszállási Anita, Rázsó Katalin, Oláh Zsolt, Ilonczai Péter, Boda Zoltán, Schlammadinger Ágota
 DEOEC, Debrecen, II. Belklinika, Haemostasis Tanszék
- 17:45–18:00 **CLOPIDOGREL HATÁSÁNAK VIZSGÁLATA KÜLÖNBÖZŐ LABORATÓRIUMI MÓDSZEREKKEL ISCHAEMIÁS STROKE-ON ÁTESETT BETEGEKBEN**
Bagoly Zsuzsa,⁽¹⁾ Sarkady Ferenc,⁽¹⁾ Magyar Tünde,⁽²⁾ Kappelmayer János,⁽³⁾ Pongrácz Endre,⁽⁴⁾ Csiba László,⁽²⁾ Muszbek László⁽¹⁾
 DEOEC, Debrecen, Klinikai Kutató Központ,⁽¹⁾ Neurológiai Klinika,⁽²⁾ Klinikai Biokémiai és Molekuláris Patológiai Intézet,⁽³⁾ Megyei Kórház, Szolnok⁽⁴⁾
- 20:00– Társas vacsora a Kolping szálló főépületének éttermében, borkóstolóval, zenével, tánccal

2010. október 1., péntek

- 9:00–10:15 **ELŐADÁSOK**
 Üléselnök: *Losonczy Hajna*
- 9:00–9:15 **HEREDITAER HAEMORRHAGIÁS TELEANGIECTASIA (OSLER–WEBER–RENDU-KÓR) TERÁPIÁS LEHETŐSÉGEI – KEDVEZŐ TAPASZTALATAINK DDAVP-VEL**
Kovács Erzsébet,⁽¹⁾ Németh Hajnalka,⁽¹⁾ Urbán Krisztián,⁽¹⁾ Takács Emőke,⁽¹⁾ Fazakas Ferenc,⁽²⁾ Péter Mózes,⁽³⁾ Pásztor Éva,⁽³⁾ Pfliegler György⁽¹⁾
 DEOEC, Debrecen, Belgyógyászati Intézet, II. Belklinika, Ritka Betegségek Tanszék,⁽¹⁾ Klinikai Kutató Központ,⁽²⁾ Radiológiai Klinika⁽³⁾
- 9:15–9:30 **AZ V-ÖS FAKTOR LEIDEN-MUTÁCIÓJA FIBRINOLÍZIST GÁTLÓ HATÁSÁNAK BOKÉMIAI HÁTTERE**
Koncz Zsuzsa,⁽¹⁾ Bagoly Zsuzsa,⁽¹⁾ Orosz Adrienn,⁽¹⁾ Mezei Zoltán András,⁽¹⁾ Oláh Zsolt,⁽²⁾ Muszbek László⁽¹⁾
 DEOEC, Debrecen, Klinikai Kutató Központ,⁽¹⁾ II. Belklinika⁽²⁾

Nagyobb szabadság az inhibitoros betegeknek

- A **FEIBA** hatékonyan alkalmazható a **hosszú távú profilaxisra**^{1,2,3,4,5,6}
- A **FEIBA** bizonyítottan hatékony az **on-demand kezelésre**^{7,8,9,10,11}
- A **FEIBA** nélkülözhetetlen az **inhibitor terápiában**¹¹



• 500 Egység/20ml és FEIBA NF 1000 Egység/20ml por és oldószer oldatos injekcióhoz.

Porampullánként: FEIBA NF 500 Egység/20ml por és oldószer oldatos injekcióhoz: 500 FEIBA Egység inhibitor ellenes faktor-komplex. FEIBA NF 1000 Egység/20ml por és oldatos injekcióhoz: 1000 FEIBA Egység inhibitor-ellenes faktor-komplex. A FEIBA NF por (javarészt aktiválatlan) II., IX. és X. alvadási faktorokat, továbbá aktivált VII. faktort is tartalmaz. A FEIBA NF por (javarészt aktiválatlan) II., IX. és X. alvadási faktorokat, továbbá aktivált VII. faktort is tartalmaz. A FEIBA NF por (javarészt aktiválatlan) II., IX. és X. alvadási faktorokat, továbbá aktivált VII. faktort is tartalmaz. A FEIBA NF por (javarészt aktiválatlan) II., IX. és X. alvadási faktorokat, továbbá aktivált VII. faktort is tartalmaz. **JA:** vérzés megelőzése és kezelése VIII. faktor inhibitor megjelenésével szövődött A haemophiliában, IX. faktor megjelenésével szövődött B haemophiliában és veleszületetten nem haemophiliás, azonban VIII., XI., vagy XII. faktor elleni szerzett inhibitorokat hordozó betegek esetében. **AD:** A FEIBA NF adagja általában 50-100 egység/ttkg. Az egyszeri adag nem haladhatja meg a 100 Egység/kg-ot; napi dózisként legfeljebb 200 Egység/kg adható. Műtéti vérzések esetén a napi adag betartásával 50-100 Egység/kg adható legfeljebb 6 óránként. Monoterápiaként, hetente háromszor adható FEIBA NF 50-100 Egység/kg dózisban. **EL:** A következő esetekben között csak abban az esetben adható FEIBA NF, ha - pl. rendkívül magas inhibitor miatt - a megfelelő alvadási faktor koncentrációjának adása minden bizonnyal hatástalannak bizonyulna. **MH:** Gyakori: túlérzékenységi reakciók. **Ritka:** urticaria. **Rendkívül ritka:** anafilaxia, tromboembólia szövődmények. **Szórványos:** A maximális napi dózist meghaladó adagok alkalmazása és/vagy hosszan tartó kezelés során és/vagy tromboembóliás szövődményekre vonatkozó tényezők egyidejű fennállása esetén elenyésző gyakorisággal észlelték miokardiális infarktus bekövetkezését. **Farmakoterápiás besorolás:** aktivált protrombin komplex VIII. faktort tartalmazó plazmafrakciók közömbösítésére. **ATC kód: B02B D03.** Osztályozás: II./2 csoport (Sz). **A forgalomba hozatali engedély jogosultja:** Baxter Hungary Kft., Budapest. **A forgalomba hozatali engedély száma:** OGYI-T-1804/01 (FEIBA NF 500 Egység/20ml por és oldószer oldatos injekcióhoz) OGYI-T-1804/02 (FEIBA NF 1000 Egység/20ml por és oldószer oldatos injekcióhoz). Kérjük, hogy felírás előtt olvassa el az érvényben levő alkalmazási előírást. Az árakról kérjük, tájékozódjon a www.cep.hu weboldalon!

FEIBA a Baxter International Inc. védjegyzett márkaneve.

1. Lessinger C, et al. Haemophilia 2007; 1-7. 2. Ewing N, et al. J Thromb Haemost 2005; 3 (Suppl. 1): abstract P2036; 3. Valentino L, et al. Presented at: XXVI International Congress of the World Federation of Hemophilia; October 17-21, 2004; Bangkok, Thailand; 4. Escuriola-C, et al. J Thromb Haemost 2003; ISSN:1740, 3340. 5. Hilgartner M, et al. Haemophilia 2003; 9:261-268; 6. Kreuz W, et al. Annals of Hematology 2001; 80 (Suppl. 1): abstract 138; 7. Négrier C, et al. J Thromb Haemost 1997; 77:1113-1119; 8. Hilgartner MW, et al. Transfusion 1990; 30:1019-1021; 9. Hilgartner MW, Knatterud GL and The FEIBA Study Group. Blood 1983; 61:36-40; 10. Sjamsodin LJM, et al. The New England Journal of Medicine 1981; 305:717-721; 11. Astermark J, et al. Blood 2007; 109(2):546-551

Baxter

Baxter Hungary Kft.

1138 Budapest, Népfürdő u. 22.

Tel.: +36-1-202-1980; Fax: +36-1-202-1970

www.baxter.com

- 9:30–9:45 **UTAZÁSI THROMBOSIS – AHOGY MA LÁTJUK**
Sándor Tamás
 Semmelweis Egyetem, Budapest, II. Sebészeti Klinika
- 9:45–10:00 **GÁTOLT FIBRINOLÍZIS VÖRÖSVÉRTEST-TARTALMÚ FIBRINBEN**
Kolev Kraszimir,⁽¹⁾ Wohner Nikolett,⁽¹⁾ Szabó László,⁽²⁾ Machovich Raymund⁽¹⁾
 Semmelweis Egyetem, Budapest, Orvosi Biokémiai Intézet,⁽¹⁾ MTA, Budapest, Kémiai Kutató Központ⁽²⁾
- 10:00–10:15 **VÉNÁS THROMBOEMBOLIA KOCKÁZATI KÉRDŐÍV KÓRHÁZBAN KEZELT SEBÉSZETI ÉS NEM-SEBÉSZETI BETEGEK RÉSZÉRE**
Dávid Marianna,⁽¹⁾ Losonczy Hajna,⁽¹⁾ Udvardy Miklós,⁽²⁾ Boda Zoltán,⁽³⁾ Blaskó György,⁽⁴⁾ Tar Attila,⁽⁵⁾ Pfliegler György⁽⁶⁾
 PTE KK, Pécs, I. Belgyógyászati Klinika,⁽¹⁾ DEOEC, Debrecen, Belgyógyászati Intézet, II. Belklinika, Hematológiai Tanszék,⁽²⁾ DEOEC, Debrecen, Belgyógyászati Intézet, II. Belklinika, Haemostasis Tanszék,⁽³⁾ DEOEC, Debrecen, Gyógyszerügyi Management Tanszék,⁽⁴⁾ sanofi-aventis Zrt.,⁽⁵⁾ DEOEC, Debrecen, Belgyógyászati Intézet, II. Belklinika, Ritka Betegségek Tanszék⁽⁶⁾
- 10:15–10:30 Szünet
- 10:30–12:00 **REFERÁTUMOK**
 Üléseelnökök: *Kappelmayer János és Pfliegler György*
- 10:30–11:00 **THE NEW ANTICOAGULANTS: WHERE DO WE STAND IN 2010?**
Bounameaux, Henri
 Division of Angiology and Haemostasis, Department of Internal Medicine, University Hospital, Geneva, Switzerland
- 11:00–11:30 **ASPIRINREZISZTENCIA – MÍTOSZ VAGY REALITÁS?**
Muszbec László,⁽¹⁾ Bereczky Zsuzsanna,⁽¹⁾ Kovács Emese,⁽¹⁾ Katona Éva,⁽¹⁾ Balogh László,⁽²⁾ Homoródi Nóra,⁽²⁾ Édes István⁽²⁾
 DEOEC, Debrecen, Klinikai Kutató Központ,⁽¹⁾ Kardiológiai Intézet⁽²⁾
- 11:30–12:00 **REGULATION AND FUNCTION OF NOVEL CLASS OF PKC ISOFORMS IN PLATELETS**
Kunapuli, Satya P.
 Sol Sherry Thrombosis Research Center, Department of Physiology, Temple University Medical School, Philadelphia, PA 19140 USA
- 12:00–13:15 Ebéd (a központi épület ebédlőjében)
- 13:15–15:00 **ELŐADÁSOK**
 Üléseelnök: *Kolev Kraszimir*
- 13:15 –13:30 **P2Y12 RECEPTOR ÁLTAL MEDIÁLT FOKOZOTT THROMBOCYTAAKTIVÁCIÓ VIZSGÁLATA HYPERCHOLESTERINAEMIÁS EGEREKBE**
Nagy Béla jr.,⁽¹⁾ Jin, Jianguo,^(1,3) Reilly, Michael P.,⁽⁴⁾ Kunapuli, Satya P.^(1,2,3)
 Temple University School of Medicine, Philadelphia, PA, Department of Physiology,⁽¹⁾ Pharmacology,⁽²⁾ Sol Sherry Thrombosis Research Center,⁽³⁾ Thomas Jefferson University, Philadelphia, PA, Cardeza Foundation for Hematologic Research⁽⁴⁾
- 13:30–13:45 **AZ ENDORSE 2-HUNGARIA VIZSGÁLAT EREDMÉNYEI: AZ AKUT KÓRHÁZI BETEGEK VÉNÁS THROMBOEMBOLIA KOCKÁZATÁNAK ÉS PROFILAXISÁNAK ISMÉTELT HAZAI FELMÉRÉSÉRE**
Losonczy Hajna,⁽¹⁾ Tar Attila⁽²⁾ és az ENDORSE magyar vizsgálói
 Pécsi Tudományegyetem, Pécs, Klinikai Központ, I. Belgyógyászati Klinika,⁽¹⁾ sanofi-aventis Zrt., Budapest⁽²⁾

ORÁLIS Xarelto naponta egyszer

Új korszak a trombózisprofilaxisban

KIMAGASLÓ HATÉKONYSÁG

88%

Relatív kockázatcsökkenés súlyos DVT/PE-re elektív csípőprotézis műtéteknél az enoxaparinhoz képest¹

MEGNYUGTATÓ BIZTONSÁG

alacsony – enoxaparinhoz hasonló – vérzési arányok¹

INJEKCIÓ NÉLKÜL

ényelmes otthoni kezelés a betegek

Alomjegyzék:
Wiksson BI, Borris LC, Friedman RJ et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. Engl J Med. 2008;358(26):2765-2775.

Használati előírát
10 mg filmtabletta ATC kód: B01AX06 **Hatóanyag:** 10 mg rivaroxaban filmtablettánként. **Terápiás javallatok:** (tromboembólia (VTE) megelőzése elektív csípő- vagy térdprotézis műtéten átesett felnőtt betegeknek). **Adagolás és használat:** Naponta egyszer 10 mg rivaroxaban szájon át. Az első adagot 6–10 órával a műtét után kell bevenni. Nagy műtéten átesett betegek esetében a kezelés javasolt időtartama 5 hét. Nagy térdműtéten átesett betegek esetén a kezelés javasolt időtartama 2 hét. **Ellenjavallatok:** A készítmény hatóanyagával vagy bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység; klinikailag jelentős aktív vérzés; véralvadási zavarral és klinikailag jelentős vérzési kockázattal járó betegség; terhesség és szoptatás. **Mellékhatások:** szédülés, fejfájás, rossz közérzet, hányinger, fáradtság, emelkedett GGT, alacsony hemoglobin szintek, anaemia, orvosi beavatkozást követő vérzés. **GyK. Kiadhatóság:** Csak vényre „SZ” jelzéssel kiadható gyógyszer. **Forg. engedély jogosultja:** Bayer Schering Pharma AG 13342 Berlin, Németország. **Forg. engedély száma:** 472/001 - EU/1/08/472/008 **Forg. engedély első kiadásának / meghosszabbításának dátuma:** 2008.09.30. **További információért olvassa el a gyógyszer alkalmazási előírását!**

Alkalmazási előírát
10 mg filmtabletta 5x: Bruttó fogyasztói ár: 7 067 Ft, TB támogatás: 90%, Térítési díj: 707 Ft
10 mg filmtabletta 10x: Bruttó fogyasztói ár: 13 241 Ft, TB támogatás: 90%, Térítési díj: 1 324 Ft
10 mg filmtabletta 30x: Bruttó fogyasztói ár: 37 937 Ft, TB támogatás: 90%, Térítési díj: 3 794 Ft

Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma

Bayer Hungária Kft., 1123 Budapest, Alkotás u. 50.
Tel: (1) 487-4100, www.bayerscheringpharma.hu

Az első ORÁLIS direkt faktor Xa inhibitor

Xarelto®
rivaroxaban

Ultramodern trombózisprofilaxis

- 13:45–14:00 **FATÁLIS KIMENETELŰ PRIMER INTRACEREBRÁLIS VÉRZÉSES STROKE ÉS A XIII. FAKTOR VAL34LEU POLIMORFIZMUSA**
Pongrácz Endre, ⁽¹⁾ Shemirani H. Amir, ^(2,3) Antalffy Bálint, ⁽⁴⁾ Ádány Róza, ⁽⁵⁾ Muszbek László^(2,6)
 Megyei Kórház, Szolnok, Neurológiai-Stroke Osztály, ⁽¹⁾ Debreceni Egyetem, Klinikai Kutató Központ, ⁽²⁾ Erzsébet Kórház, Sátoraljaújhely, Központi Laboratórium, ⁽³⁾ Diósgyőri Vasgyári Kórház, Miskolc, Kórbonctani Osztály, ⁽⁴⁾ DEOEC, Megelőző Orvostani Intézet, ⁽⁵⁾ MTA Haemostasis, Thrombosis és Vaszkuláris Biológiai Kutatócsoport⁽⁶⁾
- 14:00–14:15 **ANTITROMBIN III BUDAPEST A LEGGYAKORIBB ANTITROMBIN-DEFICIENCIA MAGYARORSZÁGON; KLINIKAI ÉS DIAGNOSZTIKAI JELLEGZETESSÉGEK**
Bereczky Zsuzsanna, ⁽¹⁾ Oláh Zsolt, ⁽²⁾ Pfliegler György, ⁽²⁾ Marján E, ⁽³⁾ Tisza Bernadett, ⁽¹⁾ Kovács B, ⁽¹⁾ Boda Zoltán, ⁽²⁾ Muszbek László⁽¹⁾
 DEOEC, Debrecen, Klinikai Kutató Központ, ⁽¹⁾ Belgyógyászati Intézet, ⁽²⁾ Jósa András Oktatókórház, Nyíregyháza, Gyermekosztály⁽³⁾
- 14:15–14:30 **ATHEROTHROMBOTICUS ISCHAEMIÁS STROKE ÉS A XIII-AS FAKTOR VAL34LEU POLIMORFIZMUSA**
Shemirani Amir H., ^(1,2) Antalffy Bálint, ⁽³⁾ Pongrácz Endre, ⁽⁴⁾ Muszbek László^(1,5)
 Debreceni Egyetem, MTA, Haemostasis, Thrombosis és Vaszkuláris Biológia Kutatócsoport, ⁽¹⁾ Erzsébet Kórház, Sátoraljaújhely, Központi Laboratórium, ⁽²⁾ Diósgyőri Vasgyári Kórház, Miskolc, Patológia Osztály, ⁽³⁾ Hetényi Gyula Kórház, Szolnok, ⁽⁴⁾ DEOEC, Debrecen, Klinikai Kutató Központ⁽⁵⁾
- 14:30–14:45 **A KETTŐS THROMBOCYTAAGGREGÁCIÓ-GÁTLÁS HATÁSOSSÁGA STENTBEHELYEZÉST KÖVETŐEN, STEMI-S BETEGEKBEN**
Skopál Judit, Dékány Gábor, Hegyesi Nikolett, Lendvai Zsuzsanna, Berta Balázs, Molnár Levente, Becker Dávid, Nagy Zoltán, Merkely Béla
 Semmelweis Egyetem, Budapest, Kardiológiai Központ
- 14:45–15:00 **ANTITROMBIN-DEFICIENS BETEGEK KLINIKAI JELLEMZÉSE ÉS GENETIKAI HÁTTERÉNEK VIZSGÁLATA**
Oláh Zsolt, ⁽¹⁾ Selmeczi Anna, ⁽¹⁾ Bereczky Zsuzsanna, ⁽²⁾ Tisza Bernadett, ⁽²⁾ Muszbek László, ⁽²⁾ Boda Zoltán⁽¹⁾
 DEOEC, Debrecen, II. Belgyógyászati Klinika, Hemosztazeológiai Tanszék, ⁽¹⁾ Klinikai Kutató Központ⁽²⁾
- 15:00–15:15 Szünet
- 15:15–17:00 **ELŐADÁSOK**
 Üléselnök: *Boda Zoltán*
- 15:15–15:30 **AZ ÚJ, SZINTETIKUS SZERINPROTEÁZ-GÁTLÓK HATÁSA A POSZTOPERATÍV VÉRVESZTESÉGRE, A VÉRALVADÁSI PARAMÉTEREKRE ÉS A CORONARIÁK VASZKULÁRIS FUNKCIÓJÁRA SZÍVMŰTÉTEK UTÁN**
Véres Gábor, ^(1,2) Radovits Tamás, ⁽¹⁾ Szabó Gábor⁽¹⁾
 Heidelbergi Egyetem, Heidelberg, Kísérleti Kutató Labor, ⁽¹⁾ Semmelweis Egyetem, Budapest, Szívsebészeti Klinika⁽²⁾
- 15:30–15:45 **THROMBOPHILIA KIMUTATÁSA EGY ÚJ GLOBÁLIS MÓDSZERREL**
Réger Barbara, ⁽¹⁾ Pótó László, ⁽²⁾ Tóth Orsolya, ⁽³⁾ Mózes Réka, ⁽³⁾ Marianne S. Andresen, ⁽⁴⁾ Ulrich Abildgaard, ⁽⁴⁾ Losonczy Hajna⁽³⁾
 PTE KK, Pécs, Laboratóriumi Medicina Intézet, ⁽¹⁾ Bioanalitikai Intézet, ⁽²⁾ I. Belgyógyászati Klinika, ⁽³⁾ Aker University Hospital, Oslo, Norway Haematological Research Laboratory⁽⁴⁾
- 15:45–16:00 **EXTRÉM TÚLSÚLYOS (184 KG) VÁRANDÓS SZÜLÉSZETI ELLÁTÁSA KÜLÖNÖS TEKINTETTEL A TROMBOPROFILAXISRA**
Horváth Boldizsár, Skapits Judit, Riba Mária
 Markusovszky Kórház, Szombathely

- 16:00–16:15 **A MECHANIKAI STRESSZ GÁTOLJA A FIBRIN OLDÁSÁT**
Varjú Imre,⁽¹⁾ Szabó László,⁽²⁾ Machovich Raymund,⁽¹⁾ Kolev Kraszimir⁽¹⁾
 Semmelweis Egyetem, Budapest, Orvosi Biokémiai Intézet,⁽¹⁾ MTA, Budapest, Kémiai Kutatóközpont⁽²⁾
- 16:15–16:30 **A TROMBOPLASZTIN LOT-VÁLTÁS JELENTŐSÉGE A KEZELT BETEGPOPULÁCIÓ INR-JELLEMZŐIRE. EGY ELHANYAGOLHATÓ KOCKÁZAT VAGY REJTETT TORZÍTÁS?**
Vajda Zoltán, Szén Levente
 Diagon Kft., Budapest, Haemostasis Részleg
- 16:30–16:45 **XIII-AS FAKTOR ALEGYSÉGEK KOMPLEX KÉPZŐDÉSE**
Katona Éva,⁽¹⁾ Péntes Daku Krisztina,⁽¹⁾ Bagoly Zsuzsa,⁽¹⁾ Csapó Andrea,⁽²⁾ Orosz Zsuzsanna,⁽¹⁾ Csapó Judit,⁽²⁾ Muszbek László^(1,2)
 DEOEC, Debrecen, Klinikai Kutató Központ,⁽¹⁾ Magyar Tudományos Akadémia, Thrombosis, Haemostasis és Vaszkuláris Biológiai Kutatócsoport⁽²⁾
- 16:45–17:00 **A 4. MAGYAR ANTITHROMBOTICUS IRÁNYELV EDDIGI TAPASZTALATAI, IMPLEMENTÁCIÓ, TERVEK**
Pfliegler György⁽¹⁾ és a 4. Magyar Antithromboticus Irányelv szerkesztői
 DEOEC, Debrecen, Belgyógyászati Intézet, II. Belklinika, Ritka Betegségek Tanszék⁽¹⁾
- 17:00–18:30 Közgyűlés
- 19:30–23:30 Gyertyafényes múzeumlátogatás a keszthelyi Festetics kastélyban, majd barokk koncert a hangversenyteremben. Ezt követően hangulatos állófogadás finom ételekkel, italokkal. (Oda- és visszautazás autóbusszokkal)

2010. október 2., szombat

- 9:00–10:30 **ELŐADÁSOK**
 Üléselnök: *Hársfalvi Jolán*
- 9:00–9:15 **AZ ÉLETMÓD SZEREPE A THROMBOEMBOLIÁS BETEGSÉGEKBE**
Forczig Mónika,⁽¹⁾ Bekő Gabriella,⁽²⁾ Domján Gyula⁽³⁾
 Semmelweis Egyetem, ÁOK, Budapest, Központi Immundiagnosztikai Laboratórium,⁽¹⁾ Központi Laboratórium,⁽²⁾ I. Belgyógyászati Klinika⁽³⁾
- 9:15–9:30 **LAPAROSZKÓPOS RADIKÁLIS PROSTATAELTÁVOLÍTÁSON ÁTESETT BETEGEK TROMBINPOTENCIÁLJA MINT A THROMBOSISKOCKÁZAT JELZŐJE**
Benyó Máttyás,⁽¹⁾ Besenyei Róbert,⁽¹⁾ Flaskó Tibor,⁽¹⁾ Hársfalvi Jolán⁽²⁾
 DEOEC, Debrecen, Urológiai Klinika,⁽¹⁾ Klinikai Kutató Központ⁽²⁾
- 9:30–9:45 **SZÜLÉSZETI-NŐGYÓGYÁSZATI ESEMÉNYEK KAPCSÁN A THROMBOSISKOCKÁZAT BECSLÉSÉNEK KÉRDŐÍVEL SZERZETT TAPASZTALATAIRÓL**
Dombi J. Péter,⁽¹⁾ Valasinyószki Erika,⁽¹⁾ Erős Melinda,⁽¹⁾ Égi Eszter,⁽¹⁾ Hamvas József,⁽¹⁾ Molnár Mihály,⁽²⁾ Varga Zsolt⁽²⁾
 Szent Borbála Kórház, Tatabánya, Hematológia,⁽¹⁾ Szülészeti-Nőgyógyászati Osztály⁽²⁾
- 9:45–10:00 **MYELOMA MULTIPLEXBEN SZENVEDŐ BETEGEINK ALVADÁSI PARAMÉTEREINEK VIZSGÁLATA**
Gadó Klára,^(1,2) Demeter Judit,⁽¹⁾ Várnai Katalin,⁽³⁾ Kicsi Dóra,⁽²⁾ Nagy Zsolt,⁽¹⁾ Bekő Gabriella,⁽³⁾ Satori Anna,⁽³⁾ Domján Gyula⁽¹⁾
 Semmelweis Egyetem, ÁOK, Budapest, I. Belklinika,⁽¹⁾ Szent Rókus Kórház, Belgyógyászati Rehabilitációs Osztály Budapest,⁽²⁾ Semmelweis Egyetem, ÁOK, Budapest, Központi Laboratórium⁽³⁾

- 10:00–10:15 **VÉRLEMEZKE-AKTIVÁCIÓ KIMUTATÁSA HEPARIN INDUKÁLTA THROMBOCYTOPENIÁBAN**
Kerényi Adrienne,⁽¹⁾ Bekéné Debreceni Ildikó,⁽¹⁾ Tóthné Bereczki Annamária,⁽¹⁾ Bereczky Zsuzsanna,⁽²⁾ Kappelmayer János⁽¹⁾
 DEOEC, Debrecen, Klinikai Biokémiai és Molekuláris Patológiai Intézet,⁽¹⁾ Klinikai Kutató Központ⁽²⁾
- 10:15–10:30 **THROMBOCYTAAKTIVÁCIÓS MARKEREK PAF INDUKÁLTA EXPRESSZIÓJÁNAK VIZSGÁLATA ÁRAMLÁSI CITOMÉTERREL**
Nagy György, Bekéné Debreceni Ildikó, Nagy Béla jr., Kappelmayer János
 DEOEC, Debrecen, Klinikai Biokémiai és Molekuláris Patológiai Intézet
- 10:30–10:45 Szünet
- 10:45–12:30 **ELŐADÁSOK**
 Üléselnök: *Blaskó György*
- 10:45–11:00 **A FXIII-SZINTEK ÉS A FXIII-A VAL34LEU POLIMORFIZMUS FIATALKORI MYOCARDIALIS INFARCTUSBAN**
Mezei Zoltán,⁽¹⁾ Balogh László,⁽²⁾ Bereczky Zsuzsanna,⁽¹⁾ Édes István,⁽²⁾ Muszbek László⁽¹⁾
 DEOEC, Debrecen, Klinikai Kutató Központ,⁽¹⁾ Kardiológiai Intézet⁽²⁾
- 11:00–11:15 **A WARFARIN METABOLIZMUSÁBAN SZEREPLŐ POLIMORFIZMUSOK KLINIKAI JELENTŐSÉGE**
Nagy Ágnes,⁽¹⁾ Mózes Réka,⁽¹⁾ Tóth Orsolya,⁽¹⁾ Dávid Marianna,⁽¹⁾ Sipeky Csilla,⁽²⁾ Melegh Béla,⁽²⁾ Losonczy Hajna⁽¹⁾
 PTE ÁOK, I. Belgyógyászati Klinika,⁽¹⁾ Humángenetikai Intézet⁽²⁾
- 11:15–11:30 **TARTÓSAN ANTIKOAGULÁLT BETEGEK VÉRZÉSES SZÖVŐDMÉNYEINEK ELEMZÉSE VKORC1 ÉS CYP2C9 POLIMORFIZMUSOK ISMERETÉBEN**
Mózes Réka,⁽¹⁾ Nagy Ágnes,⁽¹⁾ Tóth Orsolya,⁽¹⁾ Dávid Marianna,⁽¹⁾ Réger Barbara,⁽²⁾ Sipeky Csilla,⁽³⁾ Melegh Béla,⁽³⁾ Losonczy Hajna⁽¹⁾
 PTE ÁOK, I. Belgyógyászati Klinika,⁽¹⁾ PTE KK, Laboratóriumi Medicina Intézet,⁽²⁾ PTE ÁOK, Humángenetikai Intézet⁽³⁾
- 11:30–11:45 **HAEMOSTASIS GYAKORLATI PROBLÉMÁK – PROBLÉMAMEGOLDÓ ALGORITMUSOK PÁNIK HELYETT**
Szén Levente, Héri Mónika, Vajda Zoltán
 Diagon Kft. Haemostasis Részleg, Budapest
- 11:45–12:00 **KÜLÖNBÖZŐ MINTATÍPUSOK JELLEMZÉSE THROMBOCYTÁK SEJTFELSZÍNI ÉS BIOKÉMIAI VIZSGÁLATÁHOZ**
Bekéné Debreceni Ildikó, Kappelmayer János
 DEOEC, Debrecen, Klinikai Biokémiai és Molekuláris Patológiai Intézet
- 12:00–12:15 **IN MEMORIAM: MIHÁLYI ELEMÉR (1919–2010)**
Antal József
 Haemostasis Részleg, Diagon Kft., Budapest
- 12:15–12:25 Elnöki zárszó
- 12:25– Hidegbüfé (csomagolt formában is kérhető)

ORÁLIS ANTIKOAGULÁNS KEZELÉS MONITOROZÁSA KÓRHÁZI KÖRNYEZETBEN. MEGBÍZHATÓ A BETEG-KÖZELI MÓDSZERREL (POCT) VÉGZETT INR-MEGHATÁROZÁS?

Ajzner Éva

Szabolcs-Szatmár-Bereg Megyei Jósa András Oktatókórház Központi Laboratóriuma, Nyíregyháza

Az orális antikoaguláns terápia (OAT) célja a thrombosis kialakulásának megelőzése. Az OAT rendszeres monitorozást igényel: a beállítás fázisában az individuális hatás kifejlődésében mutatott nagy különbségek miatt, a tartós alkalmazás során pedig a potenciálisan felmerülő számos interferáló hatás, így a beteg táplálkozása, egyéb gyógyszeres kezelések, antibiotikus kezelés, akut betegségek orális antikoagulánsigényt változtató hatása okán. Az OAT monitorozásának tesztje a protrombinidő (PI) méréséből származtatott INR (international normalized ratio). A PI-meghatározás hagyományosan központi laboratóriumban végzett módszer, melyből többféle kalibrálási elv szerint származtatható az INR értéke. Napjainkra a betegellátás helyéhez közel végezhető (POCT) INR-meghatározási módszerek is megjelentek. A technológia jelenlegi fejlettségi szintjén a POCT és a központi laboratóriumi INR-módszerek analitikai teljesítőképessége különbözik. Míg a központi laboratóriumi INR-módszerek biológiai variabilitás alapján számított megengedett pontatlansága (bias) az INR 2–4 tartományban $\pm 5\%$, addig a POCT INR-módszerek esetén ez lényegesen nagyobb $\pm 20\%$. Ezért ahhoz, hogy INR-eredményen alapulóan helyes klinikai döntéseket hozhassunk, ismernünk kell az alkalmazott INR-metódika analitikai teljesítőképességét. A POCT INR-meghatározás biztonságos alkalmazásának további szigorú feltételei vannak: helyes teszt kivitelezés, a minőségi kontroll alkalmazásának oktatása és az eredményeket interpretálni tudó szakember elérhetőségének biztosítása. Az így alkalmazott POCT INR-meghatározás megbízható kiegészítő lehetőség lehet a tartósan antikoagulált betegek INR-ellenőrzésében mind kórházi környezetben, mind háziorvosi rendelőben.

IN MEMORIAM: MIHÁLYI ELEMÉR (1919–2010)

Antal József

Haemostasis Részleg, Diagon Kft., Budapest

Mihályi Elemér 1919-ben született Déván. Erdélyben nőtt fel, orvosi diplomát a Kolozsvári Egyetemen szerzett. A negyvenes évek elején csatlakozott Szent-Györgyi Albert kutatócsoportjához, itteni munkáját az ostrom és a szovjet fogság évei szakították meg. Szent-Györgyi csoportja tagjainak döntő többségéhez hasonlóan 1949-ben emigrált. Egy évet Svédországban dolgozott, majd 1951-ben újra csatlakozott Szent-Györgyi csoportjához Woods-Hallban. Az itt töltött évek, majd a Berkeley-n végzett kétéves kutatómunka után nyugalomba vonulásiág a National Institutes of Health munkatársaként folytatta tudományos pályafutását Bethesdában.

Kutatásai három fő területre fókuszálódtak: a fibrinképződés, fibrinszerkezet és fibrinolízis kérdéseire, a proteolízis problémáira és az izomműködés biokémiai hátterére. A fibrinszerkezet kutatásában elért eredményei évtizedekig alapul szolgáltak további véralvadási kutatásokhoz, amint ezt publikációinak magas idézettsége is (még 2006-ban is) bizonyítja.

Mihályi Elemér páratlanul alapos, innovatív – és veszedelmesen karrierambíciók nélküli kutató volt. Hogy ez mennyire igaz, mutatja, hogy a tudományos közvélemény teljesen elfeledkezett például arról, hogy elsőként Mihályi Elemér mutatta ki egy enzim proteolitikus hatását az ötvenes évek legelején. Vizsgálatait sokszor maga készítette eszközökkel végezte, többnyire egyedül, amint ezt zömében társszerzők nélkül publikált eredményei mutatják. Noha ebből úgy tűnhet, nem volt csapatjátékos, a magánéletben az Egyesült Államokba emigrált vagy átmenetileg ott tartózkodó magyarok tucatjai és egy generáció élvezhették ő és családja barátságos támogatását. Egyik alapító tagja az International Society on Thrombosis and Haemostasis szervezetnek.

53 tudományos publikáció (11 Biochemistry, 1 Nature), egy tudományos kézikönyv és angolul megjelent önéletrajza maradt utána.

Ez utóbbit, mely egyben Erdély háború előtti és alatti történetének és az emigráns létnek sokszor fájdalmas, de rendkívül informatív, számos orvostörténeti és biokémiai vonatkozású adatokat tartalmazó, bámulatos őszin-

teséggel és kitűnő stílusban megírt, kiváló, fanyar humorral fűszerezett tükre, szeretnénk megjelentetni magyarul.

SZERZETT GÁTLÓTESTES HAEMOPHILIA: KLINIKAI TAPASZTALATAINK TIZENKÉT ESET KAPCSÁN

Árokszállási Anita, Rázsó Katalin, Oláh Zsolt, Ilonczai Péter, Boda Zoltán, Schlammadinger Ágota

DEOEC, Debrecen, II. Belklinika, Haemostasis Tanszék

A szerzett gátlótestes haemophilia rendkívül ritka autoimmun betegség, amelyben az autoantitest (gátlótest) valamelyik véralvadási faktor (leggyakrabban FVIII) ellen termelődik. A sikeres gátlótest-eradikációig a fatális vérzés kockázata folyamatosan fennáll. Előadásunkban az elmúlt tíz évben klinikánkon kezelt tizenkét beteggel (9 nő, 3 férfi) szerzett tapasztalatainkat foglaljuk össze. A betegek átlagéletkora 60 (28–84) év. Alapbetegség 6 esetben nem volt igazolható, 2 betegnél postpartum alakult ki vérzékenység, 3 betegben tumor és 1 betegben autoimmun kórkép állt a háttérben. Változatos vérzésformákat észleltünk. Tíz betegben a FVIII, 1 betegben a FXIII, 1 betegben a FV ellen termelődött gátlótest. A diagnóziskor 9 esetben észleltünk <1% faktoraktivitást, 5 betegben volt kis titerű (<5 BE), 7 betegben nagy titerű a gátlótest. Az aktív vérzés kezelése során 7 betegnél FEIBA, 12 betegnél NovoSeven, 3 betegnél Octostim, 8 betegnél Exacyl, 2 betegnél thrombocytakonzentrátum, 2 betegnél friss fagyasztott plazma alkalmazása történt. Intenzív osztályos ellátásra 9, vörösvértest-konzentrátum adására 10 beteg szorult. Gátlótest-eradikáció céljából különböző protokollokat és gyógyszereket használtunk: a Budapest protokollt (szteroid, cyclophosphamid, FVIII-konzentrátum), önállóan csak szteroidot vagy csak cyclophosphamidot, szteroidot és FVIII-konzentrátumot együtt adva, cyclosporint, rituximabot, egy új, a VAD protokoll mintájára vincristint, dexametason és FVIII/VWF koncentrátumot magában foglaló kombinációt, intravénás immunglobulint és plazmaferézist. Hat betegben értünk el tartós, 1 betegben átmeneti remisziót, 1 beteg kezelése folyamatban van. Négy beteg hunyt el, 3 infekció, 1 pedig a malignus alapbetegség progressiója következtében.

CLOPIDOGREL HATÁSÁNAK VIZSGÁLATA KÜLÖNBÖZŐ LABORATÓRIUMI MÓDSZEREKKEL ISCHAEMIÁS STROKE-ON ÁTESETT BETEGEKBEN

Bagoly Zsuzsa,⁽¹⁾ Sarkady Ferenc,⁽¹⁾ Magyar Tünde,⁽²⁾ Kappelmayer János,⁽³⁾ Pongrácz Endre,⁽⁴⁾ Csiba László,⁽²⁾ Muszbek László⁽¹⁾

DEOEC, Debrecen, Klinikai Kutató Központ,⁽¹⁾ Neurológiai Klinika,⁽²⁾ Klinikai Biokémiai és Molekuláris Patológiai Intézet,⁽³⁾ Megyei Kórház, Szolnok⁽⁴⁾

A vérlemezkegátló szerek közül a clopidogrel monoterápiaként vagy aspirinnel kombinációban bizonyítottan véd a szív- és érrendszeri megbetegedésekkel szemben. Elsődleges hatása a thrombocyta P2Y₁₂ ADP receptor irreverzibilis gátlása. Világszerte mintegy 40 millió beteg részesül clopidogrelkezelésben. Klinikai adatok szerint a gyógyszert szedő betegek kb. 10–40%-a nem ad megfelelő választ a clopidogrelre („clopidogrel-rezisztencia“). Az ilyen betegek kiszűrése érdekében nagy szükség lenne a clopidogrel hatékonyságát/hatástalanságát megbízhatóan kimutató laboratóriumi módszerekre. A módszerek egy része nem specifikus a P2Y₁₂ ADP receptor gátlásra, nem standardizált, mások idő- vagy műszerigényesek, eredményük nehezen interpretálható. Az egyes módszerek klinikai értékének meghatározása és szisztemás összehasonlítása eddig még nem történt meg. Munkánk során 80, tartósan clopidogrel-monoterápián lévő, ischaemiás stroke-on átesett beteg és 62 gyógyszert nem szedő kontroll vérmintájából végeztük el a jelenleg elérhető valamennyi, clopidogrel hatásának vizsgálatára alkalmas laboratóriumi tesztet: ADP-indukálta thrombocytaaggregációt (5, ill. 20 μM), VerifyNow P2Y₁₂ tesztet (Accumetrics), a vazodilatátor stimulálta foszfoprotein (VASP) foszforilációjának mérését áramlási citometriával, ill. egy módosított ADP-aggregációs módszert. A clopidogrel non-reszponderek aránya jelentős volt, érté-

ke az egyes módszerekkel cut-off-tól függően változó mértékű (10–72%). A módszerek közül a legjobb korrelációt a P2Y₁₂ receptor gátlásra specifikus VASP-foszforiláció vizsgálata mutatta a szintén specifikus módosított thrombocytáaggregációval ($r=0,807$, $p<0,0001$; non-reszponderek aránya: 57, ill. 40%). Eredményeink alapján ajánlást szeretnénk kidolgozni a clopidogrelterápia korrekt monitorozására.

KÜLÖNBÖZŐ MINTATÍPUSOK JELLEMZÉSE THROMBOCYTÁK SEJTFELSZÍNI ÉS BIOKÉMIAI VIZSGÁLATÁHOZ

Bekéné Debreceni Ildikó, Kappelmayer János

DEOEC, Debrecen, Klinikai Biokémiai és Molekuláris Patológiai Intézet

Thrombocytáaktivációt vizsgáló in vitro kísérleteknél a minta típusa többféle lehet, attól függően, hogy az aktivációt kiváltó ágens hatását egyéb sejtek jelenlétében, plazmaközegben vagy szeparált sejtuszuspenzióban tervezzük vizsgálni. Vizsgálatainkban négy mintatípust: teljes vért, thrombocytadús plazmát (PRP), mosott thrombocytát (WP) és gélfiltrált thrombocytát (GFP) vizsgáltunk. A különböző típusú mintáknál a thrombocyták (1) alapaktiváltságát, (2) a preparálás alatt lezajló „priming” hatást és a (3) vérlemezkék TRAP általi aktiválhatóságát a sejtfelszíni P-szelektin (CD62) expressziójával jellemeztük. A GFP esetén a thrombocyták és a plazmafehérjék szétválasztásának hatékonyságát thrombocytaszám- és proteinmeghatározással ellenőriztük. A CD62-expressziót áramlási citométerrel határoztuk meg, míg az összfehérjét Pierce BCA protein assay-vel mértük. A Na-citráttal alvadást gátló teljes vérből a thrombocyták 1-2%-a mutat CD62-expressziót, míg a citrátos PRP vérlemezkéinek $5\pm 3\%$ -a aktiválódott, szemben az ACD-vel antikoagulált vérből nyert PRP-vel, ahol az aktiváció mértéke $2\pm 1\%$. ACD-vel vett vérből származó WP-ek alapaktiváltsága $40\pm 19\%$, míg GFP esetében csak $5\pm 3\%$. A GFP-mintában azonban 60 percnyi állás után már a thrombocyták 84%-a vált P-szelektin-pozitívá, tehát a nagyfokú „priming” miatt az ilyen mintákat célszerű olyan kísérletekben használni, ahol az aktivációt kiváltó ágens hatóideje rövid. Plazmamentes környezetben a GFP-k kis koncentrációjú agonista alkalmazása esetén is jól aktiválhatók, szemben a mosott thrombocytákkal, ahol a magas alapaktiváltság és a mosás során alkalmazott aktivációt gátló szerek miatt ez a változás alig mérhető. A thrombocytákat funkcionális vizsgálatokban célszerű természetes környezetükben, a teljes vérben vizsgálni, azonban a thrombocytá-biokémiai kísérletek esetén elengedhetetlen a mintapreparálás, melynek során bekövetkező változások ismeretében tervezhető a megfelelő mintatípus kiválasztása.

LAPAROSZKÓPOS RADIKÁLIS PROSTATAEALTÁVOLÍTÁSON ÁTESETT BETEGEK TROMBINPOTENCIÁLJA MINT A THROMBOSISKOCKÁZAT JELZŐJE

Benyó Máttyás,⁽¹⁾ Besenyei Róbert,⁽¹⁾ Flaskó Tibor,⁽¹⁾ Hársfalvi Jolán⁽²⁾

DEOEC, Debrecen, Urológiai Klinika,⁽¹⁾ Klinikai Kutató Központ⁽²⁾

A prostatacarcinoma (PCa) a leggyakoribb férfi rosszindulatú daganat, amely sok esetben időben felfedezhető. Kezelésében a radikális prostataeltávolítás kiemelt jelentőségű. Kevés a prospektív, randomizált, laboratóriumi eredményeken alapuló tanulmány, a tromboembólia kockázatának csökkentéséről és kezeléséről szóló irányelv az urológiai laparoszkópos műtétek vonatkozásában nem kellően alátámasztott. Célunk e beavatkozás thrombosisrizikójának felmérése a trombinpotenciál mérésére kifejlesztett teszt alkalmazásával. A teszttel a plazmához adott rekombináns szöveti faktorról trombinképződést lehet generálni, amelynek a mértéke a trombinpotenciál.

Tíz szelektált beteg perioperatív klinikai és laborparamétereit vizsgáltuk. A laparoszkópos radikális prostataeltávolítást megelőzően 1 nappal, azt követően 1 órával, 4 héttel és 10 hónappal a standard laborvizsgálatok mellett Technotrombin teszttel trombinpotenciált mértünk. A betegek profilaxisban részesültek: kis molekulás heparin (LMWH): $1\times 4000\text{--}6000$ NE/nap, 5 héten át.

Minden esetben eredményes műtétet végeztünk. Szövődményként egy betegnél tartós nyirokcsgorgás, egy esetben pedig konzervatív terápiára szanalódó szubkután abscessus jelentkezett. A szövettani vizsgálatok egy kivételével lokalizált elváltozást igazoltak (pT2a – pT3a). Nem tapasztaltunk eltérést az alap hematológiai és haemostasiológiai vizsgálatok eredményeiben. A fibrinogén- és D-dimer-értékek és a trombinpotenciál 2-3-szorosra emelkedtek műtét után. A trombinpotenciál műtét előtt 1,2-szer nagyobb értéket mutatott a műtétet követő 10. hónapban mért értékhez és a kontrollokhöz képest. A napi egyszeri LMWH-nak a beadást követően 12 órával már semmilyen hatását nem tapasztaltuk.

A trombinpotenciál a thrombosisrizikó jó indikátora, és fontos információt szolgáltat az antithromboticus kezelésről.

ANTITROMBIN III BUDAPEST A LEGGYAKORIBB ANTITROMBIN-DEFICIENCIA MAGYARORSZÁGON; KLINIKAI ÉS DIAGNOSZTIKAI JELLEGZETESSÉGEK

*Berezky Zsuzsanna,⁽¹⁾ Oláh Zsolt,⁽²⁾ Pfliegler György,⁽²⁾ Marján Erzsébet,⁽³⁾ Tisza Bernadett,⁽¹⁾ Kovács Bettina,⁽¹⁾
Boda Zoltán,⁽²⁾ Muszbek László⁽¹⁾*

*DEOEC, Debrecen, Klinikai Kutató Központ,⁽¹⁾ Belgyógyászati Intézet,⁽²⁾ Jósa András Oktatókórház, Nyíregyháza,
Gyermekosztály⁽³⁾*

Az antitrombin III (ATIII) a trombin (FIIa) és az aktív X-es faktor (FXa) fő inhibitora. Az I-es típusú ATII-deficiencia kvantitatív, a II-es típusú deficiencia pedig kvalitatív zavart jelent. Ez utóbbi deficiencia érintheti a fehérje aktívcentrumát, a heparinkötő régióját (IIHBS), de pleiotrop hatású is lehet. Az ATIII-deficiencia szűrőtesztje a FIIa- vagy FXa-gátlás heparin jelenlétében végzett mérése. A kelet-magyarországi régió ATIII-deficiens betegek és családtagjaik (24 család, összesen 62 személy) genetikai vizsgálatokor leggyakrabban, 16 család esetében a IIHBS-deficienciát okozó ATIII Budapest 3 mutáció (p.L99F) volt kimutatható. A homozigóta mutációhordozók (n=9) egy személy kivételével minden esetben igen fiatalon (életkor 0–26 év) súlyos thrombosison estek át és egyéb thrombosis kockázati tényezővel nem rendelkeztek. A 23 heterozigóta személy közül csak nyolcnál igazolódott thrombosis (átlagéletkor 32 év) és az esetek felében valamilyen addicionális rizikófaktort is azonosítottunk. A homozigóta IIHBS-deficienciát mind a FXa-, mind a FIIa-alapú funkcionális teszt jelezte, azonban a heterozigóta személyek jelentős hányadánál a FIIa-alapú teszttel az ATIII aktivitása referenciatartományon belül volt, így e módszerrel ezek a betegek nem azonosíthatók. Kifejlesztettünk egy, az ATIII progresszív aktivitását meghatározó, a IIHBS-deficienciát a többi típustól biztonságosan elkülönítő amidolitikus tesztet, ami klinikailag fontos, mivel a IIHBS típusban a thrombosis kockázat kisebb, mint a többi típusban.

THE NEW ANTICOAGULANTS: WHERE DO WE STAND IN 2010?

Bounameaux, Henri

Division of Angiology and Haemostasis, Department of Internal Medicine, University Hospital, Geneva, Switzerland

Several new anticoagulants have been developed in the past decade. Two of them have been registered by the EMEA and have been marketed at least in some European countries for the indication of thromboprophylaxis of after major orthopaedic surgery: rivaroxaban, a factor-Xa inhibitor and dabigatran etexilate, a direct thrombin inhibitor (DTI). The two drugs have been shown to be at least as efficacious and safe as the comparator standard regimen of LMWH enoxaparin administered subcutaneously (40 mg qd). Rivaroxaban even showed a superior efficacy compared to enoxaparin (both 40 mg qd or the North-American dosage of 30 mg bid), with a trend towards slightly more bleedings. Other indications under clinical investigation include treatment of acute deep vein thrombosis (DVT) or pulmonary embolism (PE), long-term secondary prophylaxis following DVT/PE, prevention of stroke and systemic embolization in patients with atrial fibrillation, treatment of acute coronary syndromes, and prevention of VTE in acutely ill hospitalized medical patients. Recently,

dabigatran etexilate (110 mg bid) with no monitoring was found to be at least as effective (and safer) than INR-monitored warfarin to prevent stroke and systemic embolization in patients with atrial fibrillation, or even more effective and equally safe at the higher dosage of 150 mg bid. The 150 mg bid unmonitored regimen was also non-inferior to the standard treatment of enoxaparin followed by warfarin in the RE-COVER study with less bleeding in the treatment of venous thromboembolism. Similarly, rivaroxaban (15 mg bid during 3 weeks followed by 20 mg od) was shown to be non-inferior to standard treatment in the EINSTEIN DVT study, with a trend towards superiority for treatment of DVT. Long-term secondary prophylaxis of recurrent VTE was also convincingly shown with rivaroxaban 20 mg od compared to placebo in patients previously given anticoagulant treatment during 6 to 12 months, with few major bleeds.

Promising preliminary data are also available regarding the factor Xa-inhibitors apixaban and edoxaban.

All these new compounds differ in some characteristics including mode of action, bioavailability, half-life, unspecific binding to plasma proteins, drug-drug interactions, proportion of renal clearance, and adverse events. Moreover, differences in study designs will impact on their future use in practice.

Contrarily to ximelagatran, a DTI that had been withdrawn from the market, there is no sign of liver toxicity nor cardiovascular events with the novel compounds. As a matter of fact, they are fulfilling many of the characteristics that are requested for an "ideal anticoagulant".

VÉNÁS THROMBOEMBOLIA KOCKÁZATI KÉRDŐÍV KÓRHÁZBAN KEZELT SEBÉSZETI ÉS NEM-SEBÉSZETI BETEGEK RÉSZÉRE

Dávid Marianna,⁽¹⁾ Losonczy Hajna,⁽¹⁾ Udvardy Miklós,⁽²⁾ Boda Zoltán,⁽³⁾ Blaskó György,⁽⁴⁾ Tar Attila,⁽⁵⁾
Pfliegler György⁽⁶⁾

PTE KK, Pécs, I. Belgyógyászati Klinika,⁽¹⁾ DEOEC, Debrecen, Belgyógyászati Intézet, II. Belklinika, Hematológiai
Tanszék,⁽²⁾ DEOEC, Debrecen, Belgyógyászati Intézet, II. Belklinika, Haemostasis Tanszék,⁽³⁾ DEOEC, Debrecen,
Gyógyszerügyi Management Tanszék,⁽⁴⁾ sanofi-aventis Zrt.,⁽⁵⁾ DEOEC, Debrecen, Belgyógyászati Intézet, II.
Belklinika, Ritka Betegségek Tanszék⁽⁶⁾

A kórházban kezelt sebészeti és belgyógyászati betegekben jelentős a vénás thromboembolia kockázata. Profilaxis nélkül, a műtét típusától függően, sebészeti beavatkozások kapcsán a betegek 15–60%-ában alakul ki mélyvénás thrombosis vagy tüdőembólia, utóbbi ma is vezető kórházi halálok. Bár a vénás thromboemboliát leggyakrabban a közelmúltban végzett műtéttel vagy traumával hozzák kapcsolatba, a szimptomás thromboemboliás események 50–70%-a és a fatális tüdőembóliák 70–80%-a nem sebészeti betegekben fordul elő.

Nemzetközi és hazai felmérések alapján a nagy kockázattal rendelkező sebészeti betegek többsége megkapja a szükséges thrombosisprofilaxist. Azonban a konszenzuson alapuló nemzetközi és hazai irányelvi ajánlások ellenére profilaxis nélkül marad a kockázattal rendelkező belgyógyászati betegek jelentős része. Vagyis a belgyógyászati betegek körében növelni kell a profilaxisban részesülők arányát.

A thrombosiskockázat felmérése fontos eszköz a vénás thromboembolia által veszélyeztetett betegek felderítésében, megkönnyíti a döntést a profilaxis elrendeléséről és javítja az irányelvi ajánlások betartását. „A thromboemboliák kockázatának csökkentése és kezelése” című 4. Magyar Antithromboticus Irányelv felhívja a figyelmet a vénásthrombosis-rizikó felmérésének szükségességére és elsőként tartalmazza a kórházban fekvő sebészeti és nem-sebészeti betegek kockázati kérdőívét. Ismertetjük a kockázatbecslő kérdőíveket és áttekintjük a kérdőívekben szereplő rizikófaktorokra vonatkozó bizonyítékokon alapuló ismereteket.

FIATAL (23 ÉVES) FÉRFI ESETE FÜL-ORR-GÉGÉSZETI MŰTÉT UTÁNI ELHÚZÓDÓ VÉRZÉS KAPCSÁN

Dombi J. Péter,⁽¹⁾ Nemes László,⁽²⁾ Valasinyószki Erika,⁽¹⁾ Erős Melinda,⁽¹⁾ Égi Eszter,⁽¹⁾ Hamvas József,⁽¹⁾ Fain András,⁽³⁾ Lehócz Irma⁽³⁾

Szent Borbála Kórház, Tatabánya, Hematológia,⁽¹⁾ Fül-Orr-Gégészeti Osztály,⁽³⁾ ÁEK, Országos Haemophilia Központ, Budapest⁽²⁾

A fiatal férfi anamnézisében kisebb műtéti beavatkozások kapcsán elhúzódó vérzések említhetők. Családi anamnézise kóros adatokat nem tartalmaz. A fiatal páciensen fül-orr-gégészeti beavatkozás előtt részletes véralvadási vizsgálatok nem történtek. Tonsillectomiát követően más intézményből vettük át. Intézetünkben is észlelt posztoperatív vérzéses klinikum kapcsán történtek elkülönítő vizsgálatok. Sürgősségi ellátására került sor észlelésünk alatt, melynek során az elvégzett vizsgálatok alapján határoztuk meg szupportálását, faktorpótlását. A páciensnél mérsékelt súlyos A-haemophilia, esetlegesen 2N (normandi típusú) von Willebrand-kórkép merült fel. A Willebrand-faktor VIII. faktort kötő képességének vizsgálata, illetve további vizsgálatok eredményeit mutatjuk be. Az eset kapcsán általánosságban is megfogalmazunk kérdéseket a Megyei Haemophilia Központ működését érintően.

SZÜLÉSZETI-NŐGYÓGYÁSZATI ESEMÉNYEK KAPCSÁN A THROMBOSISKOCKÁZAT BECSLÉSÉNEK KÉRDŐÍVVEL SZERZETT TAPASZTALATAIRÓL

Dombi J. Péter,⁽¹⁾ Valasinyószki Erika,⁽¹⁾ Erős Melinda,⁽¹⁾ Égi Eszter,⁽¹⁾ Hamvas József,⁽¹⁾ Molnár Mihály,⁽²⁾ Varga Zsolt⁽²⁾

Szent Borbála Kórház, Tatabánya, Hematológia,⁽¹⁾ Szülészeti-Nőgyógyászati Osztály⁽²⁾

Az elmúlt években a nemzetközi és a hazai tapasztalatok alapján tovább finomodtak a thrombosisprofilaxisal kapcsolatos irányelvek. Prof. dr. István Lajos úttörőmunkáját követően napjainkban elfogadott és rendszerített kérdőívek állnak rendelkezésre a thrombosiskockázat becslésre. A belgyógyászati kórképekre vonatkozó kérdőívek mellett elfogadott a sebészeti beavatkozások kapcsán használt thrombosisrizikó-becselő kérdőív.

Mintegy 60 szülészeti-nőgyógyászati eseménnyel bíró páciensnél vizsgáljuk az intézetünkben használt, speciális szülészeti-nőgyógyászati beavatkozások során felvehető kérdőívvel szerzett tapasztalatainkat.

Vizsgáljuk a szülészeti-nőgyógyászati gyakorlatban is használt, illetve használható belgyógyászati, sebészeti kérdőívekből levonható rizikóstátusz és a speciális kérdőív adatai közti összefüggéseket.

A kidolgozott speciális kérdőív a terhességek számát, a patológiás nőgyógyászati, szülészeti eseményeket, a szülés kimenetelére vonatkozó adatokat is magában foglaló kérdéseket vizsgálja.

ANTIFOSZFOLIPID ANTITESTRE POZITÍV BETEGEK ELSŐDLEGES ÉS MÁSODLAGOS TROMBOPROFILAXISA

Domján Gyula,⁽¹⁾ Várnai Katalin,⁽²⁾ Kicsi Dóra,⁽³⁾ Bekő Gabriella,⁽²⁾ Sátori Anna,⁽²⁾ Paksi Melinda,⁽¹⁾ Gadó Klára^(1,3)

Semmelweis Egyetem, ÁOK, Budapest, I. Belklinika,⁽¹⁾ Központi Laboratórium,⁽²⁾ Szent Rókus Kórház, Budapest, Belgyógyászati Rehabilitációs Osztály⁽³⁾

Kevés randomizált, kettős vak, prospektív, nagyszámú beteg adatait feldolgozó vizsgálat áll rendelkezésre az antifoszfolipid antitestre (aPL) pozitív betegek tromboprofilaxisának hatékonyságával, szükségességével kap-

csalatosan. Míg egyértelmű, hogyan járunk el az antifoszfolipid szindrómás (APS) betegek esetében, jelenleg is vitatott kérdés, hogy mit tegyünk azokkal az aPL-pozitív betegekkel, akiknek kórelőzményében thromboticus esemény nem szerepel.

Célkütyés: saját klinikai gyakorlatunk során nyert tapasztalatainkat kívántuk összevetni a szakirodalom ajánlásaival.

Módszer: a Szent Rókus Kórház és a SE I. Belklinikájának ambulanciáján az utóbbi 2 évben vizsgált betegeink adatait tekintettük át. Az aPL-meghatározásra különböző okokból került sor: thrombophilia szűrés fiatal betegek thromboticus eseményeit követően, szisztémás autoimmun betegek kivizsgálása során, szülészeti, neurológiai esemény által felmerülő APS-gyanú, thrombocytopenia, livedo reticularis, megnyúlt aPTI esetén.

Eredmény: elsődleges és másodlagos APS szekunder tromboprofilaxisaként tartós antikoaguláció alkalmazandó, VTE esetén INR 2-3, artériás történet esetén INR 3 körüli érték kívánatos. Másodlagos APS artériás thrombosisa esetén kis dózisu aspirinnal javasolt az antikoaguláció kiegészítése. Ha stroke a klinikai esemény, a kis dózisu aspirin önmagában alkalmazandó. Tartós primer profilaxis aPL-pozitív egyéneknél csak magas titerű, tartós antitest pozitívitás esetén javasolt. Amennyiben más tényező is hozzájárul a fokozott thrombosiskockázathoz, egyéni rizikóbecslés alapján átmeneti vagy tartós antikoaguláció alkalmazása is indokolt lehet.

Következtetések: bár az aPL-pozitív egyének tromboprofilaxisának hasznossága körül nincs konszenzus, magunk – elsősorban szisztémás autoimmun betegséghez társuló aPL esetén – úgy gondoljuk, hogy minden döntés egyéni mérlegelést igényel. Ebben szerepet kell játszania az egyéb thrombosisrizikót fokozó tényezők jelenlétének, az aPL tartós jelenlétének, a titer nagyságának, és a beteg terápiához való viszonyulásának egyaránt.

AZ ÉLETMÓD SZEREPE A THROMBOEMBOLIÁS BETEGSÉGEKBEN

Forczig Mónika,⁽¹⁾ Bekő Gabriella,⁽²⁾ Domján Gyula⁽³⁾

Semmelweis Egyetem, ÁOK, Budapest, Központi Immundiagnosztikai Laboratórium,⁽¹⁾ Központi Laboratórium,⁽²⁾ I. Belgyógyászati Klinika⁽³⁾

Az egészség befolyásolásában szerepet játszanak a genetikai tényezők, a nem, az életkor, komplex társadalmi-gazdasági tényezők, az életmód (táplálkozás, alkohol, dohányzás, fizikai aktivitás, stressz, drog), az egészségügyi ellátás szintje, korszerű megelőzési és kezelési módszerek alkalmazása.

A VTE gyakori és potenciálisan súlyos, fatális betegség. A pulmonális embóliák egynegyedében hirtelen halál következik be. Az MVT további szövődménye a postthromboticus szindróma, amely főleg az alsó végtagokat érinti, jelentősen rontja az életminőséget, gyakran rokkantsághoz, munkaképtelenséghez vezet. Legsúlyosabb formája, mikor megindul a szövetelhalás és kialakul a lábszárfekély, ulcus cruris.

A tanulmányban megnéztük, hogy az életmód milyen hatással van a thromboemboliás betegségek kialakulására. A haemostasisi rendellenesen megjelenő személyeket több csoportra osztottuk, és így hasonlítottuk össze életmódjukat a laboratóriumi paraméterekkel és a thromboemboliás betegségek kialakulásának kockázatával.

A megfigyelt időszakban, amikor a betegek életmódkérdőívet töltöttek ki, 243 beteg adatainak feldolgozását végeztük el, amelyből 191 nő és 52 férfi beteg volt 17 és 83 éves kor között. A betegek közül 25 éves kor alatt volt 17 (7%), 25–65 éves kor között 209 (86%), 65 év felett volt 17 (7%). A vizsgált betegek 38%-ánál szerepelt az anamnézisben valamilyen thromboemboliás esemény, 62%-ban családi halmozódást lehetett igazolni. Az életmód jelentősen befolyásolja a betegség kialakulását, súlyosságát, a szövődményeket. Nagyon nagy jelentősége van a megelőzésnek, a primer prevenciónak, a felvilágosításnak, az életmóddal, táplálkozással kapcsolatos ismereteknek, a megfelelő orvosi kezelésnek és annak, hogy az egyén képes legyen mindent megtenni saját egészségéért, azért, hogy minél teljesebb és jobb minőségű életet élhessen. Az egészséges (wellness) életmóddal kedvezően befolyásolhatjuk a thromboemboliás betegségek megelőzését és kialakulásuk esetén a várható prognózist.

MYELOMA MULTIPLEXBEN SZENVEDŐ BETEGEINK ALVADÁSI PARAMÉTEREINEK VIZSGÁLATA

Gadó Klára,^(1,2) Demeter Judit,⁽¹⁾ Várnai Katalin,⁽³⁾ Kicsi Dóra,⁽²⁾ Nagy Zsolt,⁽¹⁾ Bekő Gabriella,⁽³⁾ Sátori Anna,⁽³⁾ Domján Gyula⁽¹⁾

Semmelweis Egyetem, ÁOK, Budapest, I. Belklinika,⁽¹⁾ Szent Rókus Kórház, Belgyógyászati Rehabilitációs Osztály Budapest,⁽²⁾ Semmelweis Egyetem, ÁOK, Budapest, Központi Laboratórium⁽³⁾

A myelomás betegeken észlelhető véralvadási rendellenességek hátterében összetett patofiziológiai jelenségek állnak. Fokozott vérzékenység, még gyakrabban fokozott alvadákonyság lehet a klinikai következmény. Az alapbetegség okozta eltérések mellett, a terápia is szerepet játszik a fokozott thrombosiskészség kialakításában. A haemostatis ismerete segít a megfelelő prevenció kiválasztásában. Másfelől, az alvadási folyamat és a tumorigenezis szoros kapcsolatban áll egymással, a thrombosis-ellenes terápia szerepet játszhat az anti-myeloma terápiaiban is.

Célkitűzés: MGUS és különböző stádiumban lévő myelomás betegek haemostasisparamétereit vizsgáltuk. Kerestük a választ arra, van-e összefüggés a betegség progressziója és az alvadási paraméterek között, valamint arra is, hogy a kezelés hatására alakulnak-e ki további változások.

Módszer: 11 MGUS és 49 myelomás betegen vizsgáltuk az alvadási faktorok, természetes antikoagulánsok mennyiségét, aPL antitestek jelenlétét, a haemostasis-aktivációs markereket és thrombophiliát okozó génmutációkat, valamint a fibrinolízis eltéréseit.

Eredmény: Markáns eltérés mutatkozott a VWF vonatkozásában. Míg az MGUS-betegek 10%-ában tapasztaltunk emelkedett antigénszintet, MM-ben ez az arány 61,5% volt. A betegség progressziójával párhuzamosan emelkedett a VWF antigén szintje. A kezelésben részesülő betegek VWF antigén szintje magasabb volt, mint a kezeletlen betegeké. Gyakorlatilag minden beteg kombinációs kezelésben részesült. A bortezomibot tartalmazó kombinációk eredményezték a VWF antigén szintjének a legkisebb, a thalidomidot tartalmazók a legnagyobb mértékű növekedését. A myelomás betegek 57%-ában emelkedett PAI-1-szintet detektáltunk, a PAI-1-koncentráció abszolút értéke jóval meghaladta az MGUS-ban mért értéket. A haemostasis aktivációs markereit vizsgálva (D-dimer, trombin-antitrombin komplex, protrombin fragment 1+2) az MGUS-betegek 33%-ában, a myelomás betegek 45%-ában egy vagy több paraméter emelkedett szintjét találtuk. A kezelt betegek értékei itt is meghaladták a kezeletlenek értékeit.

Következtetések: a VWF antigén szintje összefüggést mutat a betegség progressziójával. Kezelés kapcsán további emelkedés figyelhető meg. Az alkalmazott protokolljaink közül legkevésbé a bortezomibot, leginkább a thalidomidot tartalmazó kombinációk fokozták mértékét. Myelomás betegeinken a magasabb PAI-1-koncentráció csökkent fibrinolízisre utal. A haemostasis aktivációs markereinek emelkedett volta és ezen értékeknek a kezelés hatására történő további emelkedése a preventív antikoaguláció jelentőségére hívja fel a figyelmet.

LAPAROSZKÓPOS RADIKÁLIS PROSTATAELTÁVOLÍTÁS ÉS A THROMBOSIS RIZIKÓFAKTORAI

Hársfalvi Jolán,⁽¹⁾ Benyó Mátyás⁽²⁾

DEOEC, Debrecen, Klinikai Kutató Központ,⁽¹⁾ Urológiai Klinika⁽²⁾

A malignus megbetegedések és sebészi kezelésük jelentősen emeli a vénás tromboembóliás szövődmények kockázatát. A folyamat összetevői a hiperkoagulabilitás, a vénás stasis és az endotélsejtek sérülése. A plazma trombingeneráló aktivitása (TGA) és a von Willebrand-faktor (VWF, markere az endotél-sérülésnek) lehet-e a hiperkoagulabilitás jelzője?

18 prostatacarcinomás beteg perioperatív klinikai és laboratóriumi paramétereit vizsgáltuk a laparoszkópos radikális prostataeltávolítást megelőzően 1 nappal, az követően 1 órával, 1 és 4 héttel és 10 hónappal.

A trombusképződésben részt vevő humorális és celluláris faktorok közül a műtétet követő első órában a D-dimer és a VWF mennyisége kétszeresre emelkedett. Műtét után 1 héttel mérve ezek további emelkedése mellett a fibrinogénszint és a TGA emelkedett kétszeresre. Négy hét múlva normalizálódtak az eredmények, a plazma

VWF-szintje és aktivitása kivételével, amely csak másfélszeresre csökkent. Tíz hónap múlva mérve, a TGA és a VWF is az indulási érték alá csökkent.

Eredményeinket értékelve: a műtéti eljárást követően a plazma fibrinogén, a TGA és a VWF szintjének/aktivitásának 2-3-szoros emelkedése a fokozott thrombosiskockázatot erősíti. *Haubold* (2009) szerint a TGA-szint emelkedését okozzák a mikropartikulák prostatacarcinomában, de műtét után 5 nappal a TGA normalizálódik, A VWF szerepét igazolja vénás thrombosisban *Takahashi* (2009), aki nagy mennyiségben mutatta ki a VWF-t a vénás tromboembólusokban. *Bonderman* (2008) szerint az endotél felszínén expresszáldó VWF hozzájárul a helyi, abnormális prothromboticus génextpressziós mintázat és a thrombosiskészség fenntartásához.

FRAKCIONÁLATLAN HEPARIN ÉS AZ APTI – EGY ELFELEJTETT PROBLÉMA VISSZAKÖSZÖN

Héri Mónika, Szén Levente, Vajda Zoltán

Diagon Kft., Budapest, Haemostasis Részleg

Számos előnyének köszönhetően a kis molekulású heparin (LMWH) alkalmazása széleskörűen elterjedt. A frakcionált heparin hatásmechanizmusát alapul véve, miszerint a Xa faktor gátlás mellett trombingátlás nincs, a mellékhatásként fellépő vérzés kockázata relatíve kisebb, így a monitorozás gyakorlatban nem feltétlenül szükségesnek vélt, illetve erre a célra alkalmas Xa-aktivitásmérés nehézkes, kevés laboratóriumban kivitelezhető. Ellenben a tapasztalatok szerint számos esetben szövődményként fellépő vérzés háttérében túladagolás áll.

Nem frakcionált heparinnal szemben a monitorozás nehézsége, a hosszabb féléletidő és az antidotum részleges hatása, valamint az eliminációt elsősorban befolyásoló veseműködés ellenőrzésének fontossága és mindezek mellett felsorolható számos betegségcsoport, súlyos vérzéssel járó kórképek felvetik a problémát, a frakcionált és nem frakcionált heparin alkalmazásának újragondolását.

A nem frakcionált heparin monitorozására alkalmazható, bármely laboratóriumban egyszerűen kivitelezhető véralvadási vizsgálat az aktivált parciális tromboplastinidő (APTI).

A gyártó feladata, hogy a biztonságos antikoagulálás érdekében hozzásegítse a klinikust a laboratóriumi szakemberek segítségével a terápia, ill. a megfelelő dózis megválasztásához. Ennek eszköze a heparinérzékenység, valamint az alkalmazott dózis függvényében a várható alvadási idő meghatározása.

Az előadás részletesen foglalkozik az *in vivo* heparinérzékenység és az *in vitro* heparinizáció eredményei közötti viszonyal.

Összegezve: Az APTI teszt alkalmazása és a vizsgálat eredménye igen hasznos információt jelentene a klinikus számára a biztonságos antikoagulálás tekintetében, ha a kísérő dokumentum tartalmazná a gyártó által meghatározott dózis-válasz adatokat, amely nem más, mint az alkalmazott heparinkoncentráció esetén várható alvadási idő szekundumban.

EXTRÉM TÚLSÚLYOS (184 KG) VÁRANDÓS SZÜLÉSZETI ELLÁTÁSA KÜLÖNÖS TEKINTETTEL A TROMBOPROFILAXISRA

Horváth Boldizsár, Skapits Judit, Riba Mária

Markusovszky Kórház, Szombathely

Kazuisztika: a 27 éves várandós gyermekora óta túlsúlyos. Többszöri endokrinológiai kivizsgálás sem hormonális betegséget, sem metabolikus szindrómát nem igazolt. Menstruációi regulárisak, a védekezés nélküli 4. ciklusban esett teherbe. Ekkor kb. 174 kg testtömege volt, az uxor 62 kg-os. A máshol gondozott várandóst védőnője irányította osztályunkra hypertonia miatt. Bal alszáron kezdődő thrombophlebitist észleltek. Pár napi megfigyelés után enyhe intrauterin dystress tünetei és per vias naturele szülésre alkalmatlan anatómia miatt (a méhszáj sem digitálisan sem feltárással nem hozható látótérbe) elektív sectio caesareát végeztünk heparinvédelemben. A perioperatív szakban a FX-aktivitás változását figyelve az LMWH-kezelést (Enoxaparin) kezdetben 2×1,0 ml (2× 10000 E), majd 2×1,6 ml-re végül 2×1,8 ml-re emelték, ekkor elérve a kívánt terápiás hatás alsó

tartományát. A sebgyógyulás enyhe zavarán kívül szövődménymentes a gyógyulás. A beteg kombinált (szerzett) thrombophiliában szenvedett. 120 kg testtömeg felett nincs LMWH-adagolási tapasztalat. Az extrém túlsúly, a heparin dóziskereső vizsgálatának a FX-aktivitás mérésével történő monitorozása, a heparinnak az ajánlottól eltérő adagolása (hasfal helyett felkar sc.) és a FX-aktivitás igen ingadozó, de a klinikummal jól korreláló változása miatt az eset érdeklődésre számíthat.

LIPOPOLISZACHARID HATÁSA A VÉRLEMEZKE-AKTIVÁCIÓRA

Kappelmayer János, Bekéné Debreceni Ildikó, Vida András, Nagy Béla jr., Antal-Szalmás Péter

DEOEC, Debrecen, Klinikai Biokémiai és Molekuláris Patológiai Intézet

A lipopoliszacharid (LPS) a Gram-negatív kórokozók által okozott sepsis kialakulásában szerepet játszó kulcsmolekula számos celluláris folyamatot aktivál. Hatását úgy fejt ki, hogy az LPS-kötő fehérjéhez kapcsolódik, mely ezután pl. a monocyták felszínén lévő CD14-hez kötődik, és a sejtválaszokat a TLR4/MD2 receptoron keresztül hozza létre. A thrombocyták rendelkeznek TLR4-receptorral, így kísérleteink során megvizsgáltuk, hogy milyen hatással van az LPS a thrombocytaktivációra.

A kísérleteket hígított teljes vérben és thrombocytadús plazmában (PRP) végeztük el. Salmonellából származó rövid LPS (Re LPS) thrombocytákhoz történő kötődését FITC-el jelölt LPS-el igazoltuk, mely kötődés trombinreceptor-agonista (TRAP) hatására jelentősen fokozódott. Az LPS 10 $\mu\text{g/ml}$ koncentrációban sem emelte a thrombocyták P-szelektin- (CD62) és CD63-expresszióját, míg a pozitív kontrollként használt 20 μM TRAP 90% feletti pozitivitást eredményezett a fenti markerekre. Az aktivációs markerek expressziója nem fokozódott akkor sem, ha a vérelemzést az LPS és szuboptimális TRAP-koncentrációval koaktiváltuk. Ezzel ellentétben a CD40L-expresszióban – bár az LPS mindössze néhány százalékos pozitivitást eredményezett szemben a TRAP hatására bekövetkező 33%-os értékkel – jelentős eltérést találtunk, ugyanis a CD40L-expresszió mértéke (MFI) nagyon magas volt (MFI LPS=170, MFI TRAP=35). PRP-ben elvégeztük a P-szelektin és a CD40L szolubiilis formájának analízisét ELISA-val. Mindkét paraméter esetén TRAP-aktiváció hatására emelkedést kaptunk, míg LPS-kezelés esetén nem. A thrombocytáeredetű mikropartikulák (PMP) képződését viszont az LPS a minták egy részében háromszorosra emelte, és ez a hatás 120 perc múlva érte el maximumát, ellentétben a TRAP 60 percen belül bekövetkező maximális hatásával. Eredményeink arra utalnak, hogy az LPS képes a vérelemzésekhez kötődni, és a CD40L-expresszió és fokozott PMP-képződés által hozzájárulhat a sepsis során kialakuló fokozott intravaszkuláris alvadáshoz.

XIII-AS FAKTOR ALEGYSÉGEK KOMPLEX KÉPZŐDÉSE

Katona Éva,⁽¹⁾ Péntes Daku Krisztina,⁽¹⁾ Bagoly Zsuzsa,⁽¹⁾ Csapó Andrea,⁽²⁾ Orosz Zsuzsanna,⁽¹⁾ Csapó Judit,⁽²⁾ Muszbek László^(1,2)

DEOEC, Debrecen, Klinikai Kutató Központ,⁽¹⁾ Magyar Tudományos Akadémia, Thrombosis, Haemostasis és Vaszkuláris Biológiai Kutatócsoport⁽²⁾

A plazma XIII-as faktor (FXIII) heterotetramer (A₂B₂) zimogén protranszglutamináz. A katalitikus A alegységet (FXIII-A) megakaryocyták, monocyták/macrophagok termelik, a B alegységet (FXIII-B) a máj szintetizálja. A komplex kialakulása a plazmában történik, de a kötődés kinetikája, a kapcsolódásban részt vevő struktúrák máig sem tisztázottak. Munkánk során nagy tisztaságú, izolált FXIII-A₂ és FXIII-B alegységek felhasználásával felületi plazmonrezonancia (SPR) és a FXIII-A₂B₂ komplex meghatározására alkalmas ELISA módszerek segítségével meghatároztuk a reakció disszociációs állandóját. Az ELISA, ill. SPR technikával meghatározott K_d értékek ($2,46 \times 10^{-9}$ M, ill. $2,38 \times 10^{-9}$ M) nagyon jól egyeztek, és szignifikánsan kisebbek a korábban közölt értékeknél. Az általunk meghatározott K_d-érték és az alegységek normális plazmakoncentrációja alapján kiszámítva a komplex elméleti koncentrációját azt kaptuk, hogy a FXIII-A₂ kb. 1%-a szabad formában található a plazmában. FXIII-B alegységre specifikus antitest segítségével normál humán plazmákból eltávolítottuk a FXIII-A₂B₂ és FXIII-B teljes mennyiségét, ezt követően meghatároztuk a plazmában maradt szabad FXIII-A koncentrációját. A kapott $1,38 \pm 0,55\%$ (n=12) szabad FXIII-A koncentráció jól közelíti az általunk meghatározott K_d alapján számított elméleti értéket. Az immundeplécio után plazmában maradt szabad FXIII-A trom-

binnal aktiválható, fibrinogén keresztkötés létrehozására képes. A szabad FXIII-A₂ trombinaktiváció nélkül, spontán is aktiválódhat a plazmában, ami magyarázhatja a plazma feltételezett „innate“ FXIII-aktivitását. A disszociációs állandó jól magyarázza a likvorban és a könnyben kis FXIII alegység koncentrációknál mért nagy szabad alegységfrakciót is.

VÉRLEMEZKE-AKTIVÁCIÓ KIMUTATÁSA HEPARIN INDUKÁLTA THROMBOCYTOPENIÁBAN

Kerényi Adrienne,⁽¹⁾ Bekéné Debreceni Ildikó,⁽¹⁾ Tóthné Bereczki Annamária,⁽¹⁾ Bereczky Zsuzsanna,⁽²⁾ Kappelmayer János⁽¹⁾

DEOEC, Debrecen, Klinikai Biokémiai és Molekuláris Patológiai Intézet,⁽¹⁾ Klinikai Kutató Központ⁽²⁾

A heparin indukálta thrombocytopenia (HIT) hátterében a thrombocytá 4-es faktor (PF4)-heparin komplex elleni antitestek állnak, amelyek a thrombocyták Fc receptorához kötődve thrombocytáaktivációt, thrombosit, majd thrombocytopeniát okoznak. A HIT diagnózisát score értékkel (0–8 pont) valószínűsíthetjük; a heparin-kezelés 5–10. napján kialakuló – új thrombosisal járó –, legalább 50%-os thrombocytaszám-esés igen nagy valószínűséggel HIT-re utal, ha a thrombocytopeniának nincs egyéb oka.

A heparin-PF4 komplex elleni antitestek közül csak azok okoznak HIT-et, amelyek thrombocytáaktiváló hatással rendelkeznek, ezért az antitestek kimutatására szolgáló immunológiai tesztek, partikulált gél immunoassay (PaGIA, DiaMed) és ELISA tesztek (IgG, Hyphen BioMed) mellett beállítottuk az antitest thrombocytáaktiváló hatását detektáló funkcionális tesztet is. Aramlási citometriás módszerrel vizsgáltuk heparin jelenlétében a beteg plazmájának donor thrombocytákra kifejtett aktiváló hatását, amit a fokozott annexinV-kötődéssel és P-szelektin-pozitivitással mutattunk ki.

A vizsgált 53 beteg 36%-a mutatott pozitívítást a minden izotípusú heparin-PF4 komplex elleni antitestet kimutató PaGIA teszttel, míg a klinikai tünetekkel összefüggésbe hozható IgG típusú antitestet detektáló ELISA módszerrel a betegek 17%-a volt pozitív. Ezen utóbbi betegcsoportból csak azok bizonyultak a funkcionális tesztben is pozitívnak, akik az ELISA tesztben igen magas abszorbanzával (cut off érték 2,8-szorosa) rendelkeztek. Ezen betegek score értékeinek átlaga 6,1, míg a funkcionális tesztel negatív betegeké 4,5 pont volt. A HIT diagnózisának megerősítésére alkalmas thrombocytáaktivációt detektáló funkcionális tesztel a vizsgált betegek 10%-ában kaptunk pozitívítást.

GÁTOLT FIBRINOLÍZIS VÖRÖSVÉRTEST-TARTALMÚ FIBRINBEN

Kolev Kraszimir,⁽¹⁾ Wohner Nikolett,⁽¹⁾ Szabó László,⁽²⁾ Machovich Raymund⁽¹⁾

Semmelweis Egyetem, Budapest, Orvosi Biokémiai Intézet,⁽¹⁾ MTA, Budapest, Kémiai Kutató Központ⁽²⁾

A vörösvértestek (VVT) módosítják a jelenlétükben keletkező fibrin szerkezetét. Vizsgálatainkkal megközelítettük a VVT-tartalmú fibrin litikus érzékenységét. A plazminogéntartalmú fibrin oldását szöveti típusú plazminogénaktivátorral (tPA) indítottuk, és mechanikai stabilitását követtük acélgolyók süllyedése alapján. VVT (40 v/v%) jelenléte szignifikánsan ($p=0,01$ Kolmogorov–Smirnov-teszt szerint) hosszabbítja az ilyen módszerrel mért lízisidőt (30,9-ről 37,3 percre). Hasonló tendenciát figyeltünk meg, ha a fibrinolízis sebességét konfokális mikroszkóppal követtük zöld fluoreszcens proteinnel fuzionált tPA fibrinbe történő penetrációja alapján (a VVT 10-ről 20%-ra történő emelése 8-ről 5 μm /percre csökkentette a tPA penetrációs sebességét). Litikus vizsgálataink szerkezeti hátterét pásztázó elektronmikroszkóppal közelítettük meg. A VVT mellett polimerizált fibrin szálmérete és pórusnagysága csökkent. Hasonló szerkezeti módosításokat hoztunk létre VVT-mentes fibrinben a trombinkoncentráció változtatásával, és így kiküszöbölve a korpuszkuláris elemek zavaró optikai hatásait elkülönítve tudtuk vizsgálni a plazminogénaktivációra és a fibrin oldására gyakorolt hatásokat. A szintetikus plazmin szubsztrát bontása alapján megállapítottuk, hogy a vastagabb szálú fibrin gyengébb kofaktora a tPA-nak, mint a finomabb szerkezetű fibrin. Ezzel ellentétes irányba változik viszont a fibrin oldási sebessége: a nagyobb

szálátmérőjű alvadék szétesése hamarabb következik be széles tPA-koncentrációtartományban. Összefoglalva, a VVT jelenléte módosítja a fibrinszerkezetet úgy, hogy az jobb kofaktorrá válik a tPA indukálta plazminogénaktivációban, de proteolízis során mechanikai stabilitása növekszik, és így összességében a VVT csökkenti a fibrinolitikus érzékenységet. A VVT pórus-kitöltő effektusa is hozzájárulhat a gátolt tPA-penetrációhoz.

ELMÉLETI MODELL A XIII-AS VÉRALVADÁSI FAKTOR AKTÍV KONFORMÁCIÓJÁNAK (FXIII-A2*) ÉS DINAMIKUS TULAJDONSÁGAINAK ÉRTELMEZÉSÉRE

Komáromi István,⁽¹⁾ Muszbek László^(1,2)

MTA-DE, Haemostasis, Thrombosis és Vaszkuláris Biológiai Kutatócsoport.⁽¹⁾ DEOEC, Debrecen, Klinikai Kutató Központ⁽²⁾

A celluláris XIII-as faktor (FXIII-A2) inaktív formájával ellentétben az aktív dimer (FXIII-A2*) háromdimenziós (3D) struktúrája nem ismert. Biokémiai kísérletek egyértelműen bizonyítják az aktiváció során bekövetkezett jelentős strukturális változásokat. Kihasnálva a FXIII A alegysége és a humán szöveti transzglutamináz (TG2) között meglévő strukturális-funkcionális hasonlóságot, továbbá azt, hogy a két transzglutamináz aktiválódása hasonló módon megy végbe, az aktív TG2 monomer ismert szerkezetét felhasználva javaslatot tettünk a FXIII-A2* szerkezetére. A megcélzott FXIII-A2* szerkezetet az inaktív FXIII-A2-t alkotó domén szerkezeti elemekből építettük meg feltételezve, hogy az aktiválódás során (a TG2 aktiválódásakor észlelteknek megfelelően) a domének belső szerkezete – a központi katalitikus domén egy régióját kivéve – alig változik. Ezzel szemben a TG2-t alkotó domének relatív helyzete drámaian módosul, melyhez hasonló átrendeződést fogadtunk el a FXIII-A2* aktív konformációjára. Az aktív TG2 katalitikus doménjénél megfigyelt, az enzim működéséhez szükséges konformációs változásokat tételeztünk fel, és építettünk meg a FXIII-A2* katalitikus doménjében is. Az ily módon származtatott FXIII-A2* modellt, valamint az inaktív konformációt molekuláris dinamikai szimulációnak vetettük alá. A szimulációk trajektóriáiból értelmezni tudtuk a korábban közölt kémiai módosítási valamint hidrogén-deutérium kicserélődést mérő tömegspektrometriás mérések eredményeit, és magyarázatot adtunk az enzimkinetikai kísérletekből következtetett hidrofób kötőhelyek létezésére. Reményeink szerint mindaddig, míg megfelelő felbontású kísérletes 3D szerkezet nem áll rendelkezésünkre, modellünk segít a FXIII-A2* szerkezet-funkció összefüggéseinek értelmezésében.

AZ V-ÖS FAKTOR LEIDEN-MUTÁCIÓJA FIBRINOLÍZIST GÁTLÓ HATÁSÁNAK BOKÉMIAI HÁTTERE

Koncz Zsuzsa,⁽¹⁾ Bagoly Zsuzsa,⁽¹⁾ Orosz Adrienn,⁽¹⁾ Mezei Zoltán András,⁽¹⁾ Oláh Zsolt,⁽²⁾ Muszbek László⁽¹⁾

DEOEC, Debrecen, Klinikai Kutató Központ,⁽¹⁾ II. Belklinika⁽²⁾

Az V-ös faktor Leiden-mutációja (p.506R>Q; FV_{Leiden}) a trombingeneráció down-regulációját csökkenti, hatása homozigótákban 50–80-szoros mélyvénás thrombosisrizikót jelent. A mutáció potenciális antifibrinolitikus hatását csak néhány közleményben vizsgálták: a csökkent *in vitro* és állatkísérletekben megfigyelt fibrinolízis elsősorban a trombin aktiválta fibrinolízisinhibitor (TAFI) fokozottabb aktivációjának tulajdonították. Korábban kimutattuk, hogy a mutáció jelenlétében a XIII-as faktor (FXIII) aktivációja rekombináns humán trombomodulin (rhTM) jelenlétében gyorsabb, a fibrin keresztkötések időben hamarabb alakulnak ki. Jelen munkánkban Western-blottal vizsgáltuk az aktivált FXIII (FXIIIa) által bekövetkező α_2 plazmininhibitor (α_2 PI)-fibrin keresztkötések kialakulását rhTM jelenlétében/hiányában, különböző FV_{Leiden} genotípusú egyének plazmájában. rhTM jelenlétében a FV_{Leiden}-mutációt hordozók esetén szignifikánsan gyorsabb volt a α_2 PI-fibrin keresztkötések kialakulása. E jelenség fibrinolízisre kifejtett hatását szöveti plazminogénaktivátor (tPA) indukálta *in vitro* alvadéklízis-tesztben vizsgáltuk. A különböző genotípusú plazmákhoz rekombináns szöveti faktor és foszfolipid-tartalmú aktivátort adtunk rhTM jelenlétében/hiányában, az alvadékok lízisét 5 nM tPA-val indukáltuk. A lízis

félidejét a rhTM vad típusú egyénekben átlagosan 47 perccel, FV_{Leiden} homozigótákban 128 perccel nyújtotta meg. A FXIIIa gátlása jóacetamiddal a különbséget átlag 10, ill. 30 percre csökkentette. A rhTM fibrinolízist gátló hatását TAFI-gátló és jóacetamid együttes alkalmazása mindkét genotípusnál megszüntette. Eredményeink azt mutatják, hogy a FV_{Leiden}-mutáció *in vitro* fibrinolízist gátló hatásának hátterében a fokozott TAFI-aktiváción kívül a FXIIIa gyorsabb aktivációja és az ezáltal gyorsabban kialakuló α_2 PI-fibrin keresztkötések hatása egyaránt szerepet játszhat.

HEREDITAER HAEMORRHAGIÁS TELEANGIECTASIA (OSLER-WEBER-RENDU-KÓR) TERÁPIÁS LEHETŐSÉGEI – KEDVEZŐ TAPASZTALATAINK DDAVP-VEL

Kovács Erzsébet,⁽¹⁾ Németh Hajnalka,⁽¹⁾ Urbán Krisztián,⁽¹⁾ Takács Emőke,⁽¹⁾ Fazakas Ferenc,⁽²⁾ Péter Mózes,⁽³⁾
Pásztor Éva,⁽³⁾ Pfliegler György⁽¹⁾

DEOEC, Debrecen, Belgyógyászati Intézet, II. Belklinika, Ritka Betegségek Tanszék,⁽¹⁾ Klinikai Kutató Központ,⁽²⁾
Radiológiai Klinika⁽³⁾

Az Osler-Weber-Rendu-kór autoszomális dominánsan öröklődő vaszkuláris vérékenységi állapot. Leggyakrabban a háttérben a TGF β jelátviteli útvonal mutációi közül a 9. kromoszómán elhelyezkedő ENG gén mutációja fordul elő, mely az érfejlődés/endothel integritás zavarát eredményezi. A biztos diagnózis három diagnosztikus kritérium egyidejű fennállása esetén állítható fel. A kórkép a jellegzetes arteriovenózus malformációk méretétől és helyétől függően különböző klinikai tünetek képében jelenik meg, leggyakoribb az orrvérzés, az Osleres-csomók, de sokszor súlyos, életveszélyes viscerális vérzéssel és embolizációval is jelentkezik. A tünetek az életkor előrehaladtával fokozatosan alakulnak ki, és általában súlyosbodnak. A kezelés során konzervatív, sebészi és intervenció radiológiai módszerek állnak rendelkezésre. Különböző klinikumú, kórlefoiyású eseteinken keresztül a DDAVP-vel szerzett tapasztalatainkról számolunk be.

REGULATION AND FUNCTION OF NOVEL CLASS OF PKC ISOFORMS IN PLATELETS

Kunapuli, Satya P.

Sol Sherry Thrombosis Research Center, Department of Physiology, Temple University Medical School,
Philadelphia, PA 19140 USA

Protein kinase C (PKC) has been known to regulate multiple functions in platelets including fibrinogen receptor activation and granule release. Platelets express multiple protein kinase C (PKC) isoforms and the specific function of these isoforms is now being understood. We have demonstrated that platelets express all the four novel class of PKC isoforms, viz. delta, theta, epsilon, and eta. We have used complementary pharmacological and molecular genetic approaches to evaluate the function of each of these isoforms. First, we have demonstrated that PKCtheta isoform is activated by stronger agonists such as thrombin and collagen, but not by ADP, and this isoform positively regulates multiple platelet functional responses. The eta isoform is activated by all platelet agonists and positively regulates thromboxane generation. Interestingly, this isoform can be dephosphorylated by PPICgamma phosphatase downstream of fibrinogen receptors. The PKCdelta isoform differentially regulates dense granule release by thrombin and collagen. Whereas PKCdelta positively regulates protease activated receptor (PAR)-mediated dense granule release, it negatively regulates ATP secretion by collagen receptors. This negative regulation appears to be mediated a Lyn kinase-SHIP1- PKCdelta nexus, as collagen receptors differentially tyrosine phosphorylate SHIP1 and PKCdelta, and the molecular associations among these molecules also occur upon collagen receptor stimulation. We conclude that nPKC isoforms are differentially activated by platelet agonists and these isoforms play important functional role in platelets.

AZ ENDORSE 2-HUNGARIA VIZSGÁLAT EREDMÉNYEI: AZ AKUT KÓRHÁZI BETEGEK VÉNÁS THROMBOEMBOLIA KOCKÁZATÁNAK ÉS PROFILAXISÁNAK ISMÉTELT HAZAI FELMÉRÉSÉRE

Losonczy Hajna,⁽¹⁾ Tar Attila⁽²⁾ és az ENDORSE magyar vizsgálói

Pécsi Tudományegyetem, Pécs, Klinikai Központ, I. Belgyógyászati Klinika,⁽¹⁾ sanofi-aventis Zrt., Budapest⁽²⁾

2006-ban az ENDORSE (nemzetközi epidemiológiai nap a vénás thrombosis és embólia szempontjából veszélyeztetett betegek felmérésére az akut kórházi ellátásban) nemzetközi, obszervációs, keresztmetszeti vizsgálat célja a kórházban fekvő, vénás thromboembolia veszélyének kitett betegek prevalenciájának, valamint a hatásos profilaxisban részesülők arányának meghatározása volt. A 32 ország 358 véletlenszerűen beválasztott kórházában végzett globális regiszterben 9 magyar vizsgálóhely vett részt. A magyarországi eredmények szerint a sebészeti betegek irányelvnek megfelelő profilaxisa felülmúlta a nemzetközi átlagot, de a belgyógyászati profilaxis jelentős mértékben alulmaradt. A thrombosis megelőzés összehasonlítására két év és két hónap után hazánkban elvégezték az ENDORSE 2-HUNGARIA vizsgálatot. Az egy napos ENDORSE 2-HUNGARIA felmérést a már felmért hét kórház mellett két újonnan beválasztott kórházban ismételték meg. A kórlapok alapján összesen 886 betegnél vizsgálták meg a vénás thromboembolia kockázatának fennállását. Vénás thromboembolia szempontjából a betegek 59,0%-a volt veszélyeztetett (N=523/886), közülük a sebészeti betegek 100%-a (N=327), a belgyógyászatiak 35,1%-a (N=196). A teljes thrombosis kockázatú populációnak 67,9%-a (N=355) részesült az ACCP-irányelvek szerinti profilaxisban. Az ajánlásnak megfelelő profilaxist a sebészeti betegek közül 84,4% (N=276), a belgyógyászati betegek közül 40,3% (N=79) kapta meg. Összehasonlítva a 2006-os és 2009-es ENDORSE adatokat megállapítható, hogy a hatásos profilaxisban részesült sebészeti betegek aránya nem változott szignifikánsan, a belgyógyászati betegekénél viszont az arány 28,2%-ról 43,9%-ra, szignifikánsan emelkedett (p=0,002). Az ENDORSE 2-HUNGARIA eredményei szerint 2009-ben azonban a vénásthrombosis-kockázatú belgyógyászati betegeknek még mindig 59,7%-a, a sebészeti betegeknek csak 15,6%-a maradt védtelen a thrombosis szemben. További erőfeszítéseket kell tehát tennünk azért, hogy még több hospitalizált beteg részesüljön profilaxisban. Az egészségügyi dolgozók körében tovább növelni kell a hospitalizált belgyógyászati betegek thrombosis kockázatának ismeretét, és törekednünk kell arra, hogy még szélesebb körben alkalmazzák a profilaxist.

A FXIII-SZINTEK ÉS A FXIII-A VAL34LEU POLIMORFIZMUS FIATALKORI MYOCARDIALIS INFARCTUSBAN

Mezei Zoltán András,⁽¹⁾ Balogh László,⁽²⁾ Bereczky Zsuzsanna,⁽¹⁾ Édes István,⁽²⁾ Muszbek László⁽¹⁾

DEOEC, Debrecen, Klinikai Kutató Központ,⁽¹⁾ Kardiológiai Intézet⁽²⁾

A haemostasis bizonyos tényezőit kardiovaszkuláris rizikófaktoroként tartják számon. Saját korábbi tanulmányunkban az emelkedett XIII-as alvadási faktor szint (FXIII) a myocardialis infarctus (MI) független kockázati tényezőjének bizonyult nőkben, a FXIII-A Leu34 allél hordozása védő hatással rendelkezett a MI-sal szemben magas fibrinogénszintek esetén mindkét nemben. E megfigyelések az idősebb populációban történtek. Célunk a FXIII szintjének és a FXIII-A Val34Leu polimorfizmusának a fiatal korban MI-t elszenvedett betegekben történő vizsgálata volt. A tanulmányba koronarográfián átesett, 40 évnél fiatalabb MI-t elszenvedett betegeket (n=106, MI+), és 79 kontrollt (MI-) válogattunk be. A férfi/nő arány 84/22 volt a MI+ és 47/32 a MI- csoportban. A FXIII aktivitása és antigén koncentrációja szignifikánsan magasabb volt a MI+ csoportban (FXIII aktivitás MI+ vs. MI-: 119±25% vs. 107±27%, p<0,01; FXIII antigén MI+ vs. MI-: 24,3±5,9 mg/l vs. 21,6±5,2 mg/l, p<0,01). A dohányzás jelentősen befolyásolta a FXIII-szinteket (FXIII-aktivitás dohányos vs. nem dohányos: 121±26% vs. 102±23%, p<0,001; FXIII antigén dohányos vs. nem dohányos: 24,3±5,9 mg/l vs. 21,4±4,9 mg/l, p=0,001). A dohányzás szignifikáns, ötszörös MI-kockázatot jelentett. A FXIII-szintek felső harmadában

a MI kockázata mindkét nemben kétszeresére fokozódott, azonban a dohányzásra korrigálva a kockázatfokozó hatás már nem érvényesült. A dohányzás – egyéb hatásai mellett – a FXIII-szint emelésével is fokozhatja az MI kockázatát. A FXIII-A Leu34 allél védő hatását ebben a betegcsoportban még emelkedett fibrinogénszint esetén sem lehetett kimutatni.

VÉRZÉSCSILLAPÍTÁS VÉSZHELYZETBEN

Mikos Borbála

MRE Bethesda Gyermekkorháza, Budapest, Gyermek-Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Osztály

„Adj vért: életet mentesz!” – nem csupán a lakosság körében közismert véradásra buzdító felhívás. Kissé más értelemben elhangzik időnként műtői és intenzív osztályos körülmények között is, azokban a kritikus helyzetekben, amikor az uralhatatlan akut vérzés közvetve vagy közvetlenül veszélyezteti a beteg életét. Ezekben a kontrollálatlan akut vérzésekben azonban a vérzés intenzitásával és tartamával arányosan egyre nő a szekunder coagulopathia fellépésének, a vérzés másodlagos súlyosbodásának, és ezáltal a morbiditás, valamint mortalitás kockázata, aminek az egyik jelentős rizikófaktora maga a transzfúzió is lehet. Az idővesztés nélküli hatékony vérzéscsillapítás és a szekunder coagulopathia megelőzése a kritikus haemorrhagia eredményes kezelésének alappillére.

Célkitűzés: A gyors és sikeres vérzéscsillapítás lehetőségeinek felkutatása a szakirodalmi adatok és ajánlások áttekintése alapján, különös tekintettel a traumára, melynek halálozásáért 40 és a perioperatív halálozásért 10%-ban felelős uralhatatlan vérzésre.

Eredmények: A vérzés csillapítása történhet szisztémásan és lokálisan. Kis lokális capillaris vérzés helyi haemostaticummal is megállítható. Ha a vérzés nagy nyomású érből történik vagy generalizálódik, helye nem meghatározható. Ilyenkor a haemostasist facilitáló gyógyszerektől várható hatás. Súlyos traumás, műtői, érsérülésből származó vérzés megszüntetése sebészi módszerekkel, az elvesztett vér pótlása csoportazonos vörösvérsejt-koncentrátummal és fagyasztott plazmával lehetséges, kiegészítve kalcium és thrombocytakoncentrátum adásával.

Hemodinamikai instabilitást okozó masszív vérzés esetén azonban nem áll mindig elegendő idő rendelkezésünkre a vércsoport meghatározásához, másrészt a lumenes vérzés definitív sebészi megoldását sikertelené teheti a masszív vérzés, mivel nem található fel a vérzésforrás. Ezekben a katasztrofális vérzésekben vércsoport-meghatározást nem igénylő, intravénásan gyorsan beadható, azonnali hatású alvadási faktor készítmények csökkenthetik a vérzés intenzitását, ezáltal stabilizálják a hemodinamikát, és áthidaló megoldást biztosítanak a vérzésforrás sebészi ellátásáig. Erre a célra szisztémásan alkalmazható protrombin komplex koncentrátum (PCC) és a rekombináns aktivált VII. véralvadási faktor koncentrátum (rFVIIa).

A rFVIIa viszonylag új vérzéscsillapító intravénás készítmény. Hatásmechanizmusának alapja a VII. véralvadási faktor (FVII) fiziológiás funkciója. A FVII a koagulációs folyamat potens iniciátora. A szöveti faktoral (TF) komplexet képez, és elindítja a koagulációt az érsérülés helyén. A rFVIIa a humán VII. véralvadási faktor szerkezetéhez és hatásához hasonló, de a zymogen formánál tízszer aktívabb. Csak az érsérülés helyén hat. Egyedülálló tulajdonsága, hogy a FX-től és FIX-től függetlenül képes az alvadás aktiválására. A képződő koagulum a tradicionális alvadéktól eltérő szerkezetű, fibrinolízisnek jobban ellenálló ún. „superclot”. Thrombocytopeniában és thrombocytopeniában is elősegíti a véralvadás, egy ligand lehasítása révén szenzitizálva a vérlemezkék felszínét megnöveli a prokoaguláns felületet. Mivel rekombináns DNS-sejttechnológiával állítják elő, fertőzés átvitelnek nincs veszélye. A kongenitális VIII. és IX. faktor inhibitoros haemophilia és a Glanzmann-thrombasthenia kezelésének gold standardjaként 90–95%-os hatékonysággal bevált a vérzések profilaxisára és kezelésére. Európában 1996-ban törzskönyvezték szerzett FVII-deficiencia kezelésére is.

Nem haemophiliás betegek súlyos akut vérzésének csillapítására is hatékony, csökkenti a transzfúziós igényt. Egyre több a klinikai tapasztalat és igazolt hatékonyság off label alkalmazásával, konvencionális módszerekkel nem uralható vérzések kezelésében.

Több mint 5000 alkalmazás kapcsán 0,2%-ban észleltek a szerrel feltételezett összefüggésbe hozható nem kívánt hatásokat.

Szóba jövő alkalmazási területe: műtői és traumás vérzések, súlyos májbetegséghez társuló coagulopathiás vérzés, orális antikoaguláns indukálta vérzés, masszív gasztrointesztinális és multitranszfúzió által okozott uralhatatlan vérzések, haemorrhagiás stroke korai haematomanövekedéssel járó időszaka.

Nagy betegszámon alapuló, prospektív, csoportkontrollos tanulmányok hiányában ezekben az esetekben elengedhetetlen a fokozott körültekintés, egyéni mérlegelés és az indikáció pontos dokumentálása.

Összegzés: Az irodalmi közlések és ajánlások alapján a rFVIIa az uralhatatlan vérzések hatékony csillapításában új kezelési stratégiát jelenthet. Helyesen időzített és dozírozott alkalmazásával csökkenthető a polietiológiájú kontrollálhatatlan vérzések morbiditása és mortalitása.

TARTÓSAN ANTIKOAGULÁLT BETEGEK VÉRZÉSES SZÖVŐDMÉNYEINEK ELEMZÉSE VKORC1 ÉS CYP2C9 POLIMORFIZMUSOK ISMERETÉBEN

Mózes Réka,⁽¹⁾ Nagy Ágnes,⁽¹⁾ Tóth Orsolya,⁽¹⁾ Dávid Marianna,⁽¹⁾ Réger Barbara,⁽²⁾ Sipeky Csilla,⁽³⁾ Melegh Béla,⁽³⁾ Losonczy Hajna⁽¹⁾

PTE ÁOK, I. Belgyógyászati Klinika,⁽¹⁾ PTE KK, Laboratóriumi Medicina Intézet,⁽²⁾ PTE ÁOK, Humán genetikai Intézet⁽³⁾

A kumarinszármazékok jól ismert antikoaguláns szerek, használatuk azonban nehézségekbe ütközik: dózissal nagy interindividuális eltérést mutat, szűk a terápiás tartományuk, illetve számos gyógyszer befolyásolja hatásukat. Az utóbbi években előtérbe került a farmakogenomika jelentősége a VKORC1, illetve CYP2C9 gének polimorfizmusainak megismerésével.

Anyagok és módszerek: 132 tartósan antikoagulált beteg adatait dolgoztuk fel. A VKORC1 1396, 6009, illetve 9042 pozícióban lévő, illetve a CYP2C9*2 és CYP2C9*3 polimorfizmusokat vizsgáltuk. Regisztráltuk az antikoaguláns dózist, a kezelés időtartama alatt keletkezett vérzéses és retrombotikus szövődményeket, kísérő társbetegségeket és az együtt szedett gyógyszereket. SPSS 17.0 programmal végeztük az adatok kiértékelését.

Eredmények: A VKORC1 1396 polimorfizmusban variáns nukleotid jelenlétében szignifikánsan kisebb volt az acenokumaroligény ($p < 0,001$) a normális nukleotidot hordozókhoz képest. Szignifikánsan nagyobb acenokumaroldózist igényeltek a VKORC1 9041 polimorfizmusban variáns nukleotid jelenlétében ($p = 0,017$), a normál nukleotidot hordozókhoz képest. A vérzéses szövődmények szignifikáns összefüggést mutatnak a VKORC1 1396 polimorfizmusban variáns nukleotid jelenlétével. A CYP2C9*2, CYP2C9*3, illetve a VKORC1 6009 polimorfizmusok nem mutatnak szignifikáns összefüggést a vérzéses szövődményekkel.

Következtetések: Vizsgálatunk szerint a VKORC1 1396 és 9042 polimorfizmusok meghatározók a dóziskorreláció szempontjából, ezenkívül a VKORC1 1396 polimorfizmus a kumarinterápia alatt bekövetkezett vérzéses szövődmények szempontjából is meghatározó szerepet tölt be.

ASPIRINREZISZTENCIA – MÍTOSZ VAGY REALITÁS?

Muszbek László,⁽¹⁾ Bereczky Zsuzsanna,⁽¹⁾ Kovács Emese,⁽¹⁾ Katona Éva,⁽¹⁾ Balogh László,⁽²⁾ Homoródi Nóra,⁽²⁾ Édes István⁽²⁾

DEOEC, Debrecen, Klinikai Kutató Központ,⁽¹⁾ Kardiológiai Intézet⁽²⁾

Az acetilszalicilsav (Aspirin; ASA) thrombocytafunkciót gátló hatása a ciklooxygenáz-1 (COX-1) Ser529-es rezidumának acetilálásán, és ezáltal a tromboxán A2 képződésének gátlásán alapul. Ez az Aspirin egyetlen bizonyított antithromboticus hatása. Az Aspirin hatástalanságának esetleges kimutatása lényegesen befolyásolja a thrombocytagátló terápiát és jelentős finanszírozási következményei is lehetnek.

Elméletileg három különböző típusú Aspirin-„rezisztencia” létezik:

1. kémiai rezisztencia: nem történik meg a COX-1-ben a Ser529-es aminosav acetilálása,
2. laboratóriumi „rezisztencia”: egy adott laboratóriumi módszer nem jelzi az Aspirin hatását,
3. klinikai „rezisztencia”: az Aspirin nem véd meg az akut atherothromboticus történésektől.

Mindaddig nem állt rendelkezésre a kémiai rezisztenciát kimutató módszer, a klinikai hatástalanság pedig csak retrospektíve állapítható meg. Az Aspirin hatásának kimutatására szolgáló különböző laboratóriumi módszerek gyengén korrelálnak egymással és a klinikai kimenettel. Az irodalomban közölt tanulmányokban a különböző laboratóriumi módszerekkel mért Aspirinrezisztencia igen széles tartományban (1–45%) változott. Mivel nem volt olyan referenciamódszer, mellyel összehasonlítva az Aspirinrezisztencia kimutatására használt mód-

szerek validálható, laboratóriumunkban két ilyen módszert is kifejlesztettünk. Az egyik specifikus monoklonális antitestek segítségével képes elkülöníteni az acetilált és nem acetilált COX-1-et a thrombocytalízátumban, azaz képes a kémiai rezisztencia megállapítására. A másik az arachidonsav indukálta TXB₂-képződést méri hígított thrombocytadús plazmában. 101, hét napig 100 mg/nap Aspirint szedő önkéntesen Aspirinszedés előtt, illetve az azt követő 1. és 7. napon mértük az Aspirin hatását a referenciamódszerekkel, ill. az Aspirinrezisztencia mérésére általánosan használt laboratóriumi módszerekkel. A referenciamódszerekkel Arpirinrezisztencia csupán egyetlen esetben volt kimutatható. A fennmaradó 100 esetben a 0. és 7. napon ugyanazon egyéneken mért értékeket összehasonlítva, valamennyi teszt jól mutatta az Aspirin hatását. Ugyanakkor valamennyi 0. napos eredményt az összes 7. napos eredménnyel összehasonlítva a kollagén, adrenalin és ADP indukálta aggregáció/szekréción és a kollagén/adrenalin patronnal mért PFA-100-as értékek jelentős átfedést mutattak, nagy volt a fals pozitív eredmények aránya. Az Aspirinterápia megkezdése előtt mért értékek hiányában ezek a tesztek alkalmatlanok az Aspirinrezisztencia megállapítására, használatuk esetén az esetek jelentős részében indokolatlanul kerül sor az Aspirinrezisztencia megállapításra és a thrombocytagátló terápia megváltoztatására. A Verify Now Aspirin teszt és az arachidonsav indukálta thrombocytá aggregáció/szekréción 7. napon mért eredményei nem mutattak átfedést a 0. napos értékekkel és 100%-ban egyeztek a referenciamódszerekkel mért eredményekkel. Az Aspirinrezisztencia tehát realitás, de raritás. 20–40%-ban történő előfordulása azonban inadekvát laboratóriumi méréseken alapuló mítosz. Az Aspirinhatás adekvát módszerekkel történő mérésének elsődleges indikációja a gyógyszer megfelelő szedésének a megállapítása.

A WARFARIN METABOLIZMUSÁBAN SZEREPLŐ POLIMORFIZMUSOK KLINIKAI JELENTŐSÉGE

Nagy Ágnes,⁽¹⁾ Mózes Réka,⁽¹⁾ Tóth Orsolya,⁽¹⁾ Dávid Marianna,⁽¹⁾ Sípeky Csilla,⁽²⁾ Melegh Béla,⁽²⁾ Losonczy Hajna⁽¹⁾

PTE ÁOK, 1. Belgyógyászati Klinika,⁽¹⁾ Humán genetikai Intézet⁽²⁾

Tartós antikoaguláns kezelésre Magyarországon két K-vitamin-antagonista gyógyszert használunk, a warfarint és a Syncumart (acenocumarolum). Mindkét gyógyszerre jellemző a szűk terápiás dózistartomány. Az INR-célérték 2-3 között kívánatos, ezt változatos dózisú gyógyszerrel lehet elérni néhány nap alatt. A warfarin hatásos dózisa nagy interindividuális különbséget mutat, 0,5–60 mg/nap között változhat. A warfarinnak 2 enantiomer formája van, a klinikai gyakorlatban az S-racém formát használják. A warfarin főként a CYP2C9 fehérjén keresztül metabolizálódik. Az előbb említett enzimen keresztül metabolizálódó különböző gyógyszerek interakciója gyakran a terápiás ablak szűküléséhez vezet. A CYP2C9*1, a vad típusú allél pontmutációja 2 allélváriánst eredményez. A CYP2C9 enzim különböző variánsainak warfarin metabolizmusa eltérő. A két variáns a CYP2C9*2 és a CYP2C9*3. Az utóbbinak van klinikai jelentősége, mivel ezzel a genetikával rendelkező egyéneknél szignifikánsan kisebb S-warfarin-dózisra van szükség. A VKORC1 a K-vitamin epoxid-reduktáz komplex a kumarin/warfarin target génje. Tíz gyakori polimorfizmusa ismert (H1-H10). A kumarin/warfarin igény alapján 2 csoport, illetve 3 haplotípus különíthető el. Az A/A, A/B, B/B A/A haplotípusú egyének kumarinigénye kicsi, az A/B haplotípusú egyének kumarinigénye közepes, a B/B haplotípusú egyének kumarinigénye nagy. A VKOR1 polimorfizmus vizsgálata tehát hasznosnak ítéltető warfarinrezisztens betegek esetében.

Az FDA 2007 augusztusában megjelent alkalmazási előírása szerint a K-vitamin-antagonisták alkalmazási előírásában fel kell tüntetni, hogy a CYP2C9 és a VKORC1 gének variánsai befolyásolják a fenti gyógyszerek optimális dózisait A személyre szabott kezelések egyik prototípusa lehet a K-vitamin-anyagcserével kapcsolatos felfedezések sora.

MARFARIN®

warfarin 1, 3 és 5 mg

Az antikoaguláns

- mélyvénás thrombosis
- pulmonális embólia
- intracardialis thrombusok megelőzésének és kezelésének egyik alapgyógyszere.

- Stabilabb INR-t biztosít, mint az acenocumarol*
- Több hatáserősség – kényelmes adagolás



Dr. Gábor GÉZA LAM; 14(4):241-248

MARFARIN® 1 mg, 3 mg, 5 mg tabletta

Magyarországi neve: warfarin natrium ATC: B01AA03

Indikációk: a vénás thrombosis és tüdőembólia megelőzése és kezelése, a pitvarfibrilláció thromboemboliás szövődményeinek megelőzése és kezelése műbillentyű beültetése után, akut iszémia, szívinfarktus, cardioversio, intracavitális thrombus, reumás mitralis billentyűhiba, sick sinus szindróma, szívelégtelenség, súlyos bal kamrai diszfunkció, dilatációs cardiomyopathia, 35% alatti kontrakció, cerebrovasculáris betegség (stroke, TIA), ha a kiváltó ok cardiogen embolus, perifériás cardiogen artériás embólia esetén a thrombectomia után. **Adagolás:** ha a kezelés nem sürgős (pitvarfibrilláció esetén), az átlagos fenntartó adaggal, napi 5 mg-mal vezetik be az antikoaguláns terápiát, és így érik el körülbelül az 5. napon az alvadásgátlás kívánt mértékét (INR 2,0-3,0). Az egyéni warfarinérzékenységtől függően az INR kellő értéken tartásához esetenként az átlagos 5 mg/nap adagnál nagyobb vagy kisebb dózisok szükségesek. Ha valamilyen okból hamarabb elérni a terápiás INR-értéket, a kezdő dózis 7,5 mg vagy 10 mg is lehet. Akut thromboembólia esetén a warfarint heparinnal együtt kell adni. A heparinkezelést legalább négy napig, súlyos esetben 8-10 napig ajánlatos folytatni, de már az első naptól kezdve adni kell napi 5 mg warfarint a protrombinidő rendszeres ellenőrzése mellett. Mivel ilyenkor már 4-5 nap után kialakul a warfarin hatás, az INR értéke eléri vagy meghaladja a 2,0-t), ezután csökkenteni kell a heparin dózist. Ha a warfarinnal már 1-2 nap múlva elérjük a kívánt mértékű alvadásgátlást, a heparin adagja a szokásosnál hamarabb csökkenthető, majd elhagyható. Bizonyos körülmények között (például mechanikus műbillentyű) kis dózisú acétilszalicilsav (100 mg/nap) adása szükséges. A kis adagú acétilszalicilsav mellett is fontos az INR megfelelő értéken tartása, vagyis nem szükséges csökkenteni a warfarin adagját. Csecsemők esetében az átlagos fenntartó adag 0,32 mg/ttkg, tizenévesek esetében 0,4 mg/ttkg (felnöttek esetében 0,04-0,08 mg/ttkg). **Ellenjavallatok:** vérzékenységgel járó állapotok, hematólógiai betegségek, műtétek előtt és kapcsán, aktív fekélyek és vérzések, fenyegető abortusz, preeclampsia és terhesség, diagnosztikus punkció, biopszia, blokkanaesthesia, súlyos hypertonia, súlyos veseelégtelenség és májkárosodás, hiperszenzitivitás a warfarinnal szemben, az INR-érték kezelés folyamatos kontrolljának a hiánya. **Mellékhatások:** vérzés, bőrcnecrosis, szisztémás koleszterin-microembolisatio, osteoporosis, hányás, hajhullás, allergiás reakciók. **Tárolás:** 25 °C alatti hőmérsékleten, száraz helyen. **Összetétel:** 11/3.a csoport. Kizárólag orvosi rendelvényre, a szakorvosi/kórházi diagnózist követően a járóbeteg-ellátásban kiadható gyógyszerkészítmények (J).

	Fogyasztói ár (Ft)	Normatív támogatás (Ft)	Normatív térítési díj (Ft)
Marfarin® 1 mg tabletta 30x	794	0	794
Marfarin® 3 mg tabletta 30x	1617	889	728
Marfarin® 5 mg tabletta 30x	2701	1486	1215

www.oep.hu, 2010. szeptember 1-jétől érvényes árak és támogatások

A gyógyszerek alkalmazása előtt, kérjük olvassa el a részletes alkalmazási előírást!
Bővebb felvilágosításért, további információért forduljon hozzánk bizalommal, készséggel állunk rendelkezésére!

Mylan

1037 Budapest, Montevideo u. 2/B

Lezárás dátuma: 2010.09.08.

P2Y₁₂ RECEPTOR ÁLTAL MEDIÁLT FOKOZOTT THROMBOCYTAAKTIVÁCIÓ VIZSGÁLATA HYPERCHOLESTERINAEMIÁS EGEREKBEN

Nagy Béla jr.,⁽¹⁾ Jin, Jianguo,^(1,3) Reilly, Michael P.,⁽⁴⁾ Kunapuli, Satya P.^(1,2,3)

Temple University School of Medicine, Philadelphia, PA, Department of Physiology,⁽¹⁾ Pharmacology,⁽²⁾ Sol Sherry Thrombosis Research Center,⁽³⁾ Thomas Jefferson University, Philadelphia, PA, Cardeza Foundation for Hematologic Research⁽⁴⁾

Hypercholesterinaemiában a vérlemezkék fokozott reaktivitást mutatnak, elősegítve a kardiovaszkuláris betegségek kialakulását. Ennek ellenére kevésbé ismertek az ilyenkor jellemző fokozott thrombocytafunkció kialakulásáért felelős folyamatok. Vizsgálatunkban azt tanulmányoztuk, hogy vajon a fokozott vérlemezké-funkció kialakulásában a „lipid raft”-asszociált P2Y₁₂ ADP receptor mediálta szignálút vonalak is részt vesznek-e. A magas koleszterinszint vérlemezkékre kifejtett hatását úgy vizsgáltuk meg, hogy LDL-receptor-deficiens (LDLR^{-/-}) és egészséges, vad típusú egereket normális, valamint eltérő koleszterintartalmú (Western vagy Paigen) diétán neveltük. A diétától függően a plazma koleszterinszintjét 1,78±0,26 mmol/l és 26,1±4,77 mmol/l közöttinek mértük. A mosott egérthrombocytaakat 2MeSADP (30 és 100 nM) és PAR4-receptor-agonista AYPGKF peptiddel (100 és 250 μM) aktiváltuk a tromboxán (TXA₂)-szintézist gátló indometacinos előkezelés után vagy anélkül. Thrombocytaaggregációt, denz- és α-granulum-szekrúciót, valamint fibrinogénreceptor-aktiválódást (JON/A antitestkötődés által) vizsgáltunk. A P2Y₁₂ receptorhoz kötött Gi szignálút vonalat az ERK és Akt foszforiláció detektálásával követtük. Azt tapasztaltuk, hogy az LDLR^{-/-} egerekben az aggregáció, a szekrúció, valamint a JON/A antitestkötődés fokozatosan és szignifikánsan nőtt a kisebb agonistakonzentráció esetén, párhuzamosan a növekvő koleszterinszinttel, még a TXA₂ hiányában is. Ezek a fokozott thrombocytafunkciók a szignifikánsan emelkedett ERK és Akt foszforiláció által mediált folyamatok. Ezen túlmenően a specifikus P2Y₁₂-receptor-antagonista (AR-C69931MX) nagyobb mértékben csökkentette az LDLR^{-/-} egerekben az aggregáció mértékét, mint a vad egerekben. Összefoglalva megállapítható, hogy a hypercholesterinaemiával együtt járó thrombocyta-hiperreaktivitás kialakulásában a P2Y₁₂-receptor aktívan részt vesz, függetlenül a fokozottan képződő TXA₂ pozitív hatásától.

THROMBOCYTAAKTIVÁCIÓS MARKEREK PAF INDUKÁLTA EXPRESSZIÓJÁNAK VIZSGÁLATA ÁRAMLÁSI CITOMÉTERREL

Nagy György, Bekéné Debreceni Ildikó, Nagy Béla jr., Kappelmayer János

DEOEC, Debrecen, Klinikai Biokémiai és Molekuláris Patológiai Intézet

A PAF (platelet activating factor) számos sejttípus által szekretált foszfolipid mediátor, amely különböző sejt-sejt interakciók kialakításában vesz részt gyulladási folyamatokban, de G-proteinhez kapcsolt speciális receptoron keresztül képes a vérlemezkéket is aktiválni. Kísérleteink során megvizsgáltuk a PAF thrombocytastimuláló hatását különböző aktivációs markerek detektálása révén. Teljes vér és thrombocytadús plazma (PRP) mintákat aktiváltunk *in vitro* körülmények között 10 nM és 100 nM PAF-konzentráció mellett, és áramlási citométerrel megmértük a sejtfelszíni P-szelektin (CD62) és CD40L (CD154) expressziójának mértékét, a leukocyta-thrombocyta aggregátumokat, valamint a vérlemezke-eredetű mikropartikulák (PMP) mennyiségét. Pozitív kontrollként trombinreceptor-agonistával (TRAP, 20 μM) aktivált mintákat alkalmaztunk.

A PAF koncentrációdependens módon növelte a CD62- és a CD40L-expressziót mindhárom időpontban a nem-aktivált mintához képest, de kisebb mértékben, mint a TRAP-stimulált minta. A CD62-expresszió mértéke 15 perc aktiváció után teljes vérben 63%-ot ért el, míg PRP-ben 46% volt. A CD40L-expresszió jóval kisebb mértékű volt, és 60 perc után is mindössze 5, illetve 2,6%-ot ért el. A CD62-expresszióhoz hasonlóan a thrombocyta-monocyta heterotipikus aggregátumok szintje 15 perc után már 10 nM PAF-konzentráció mellett a TRAP aktivációval megegyezően 35%-os értékre emelkedett (kontroll: 5%), és hasonló módon, de kisebb mértékben emelkedett a thrombocyta-neutrophil granulocyta vegyes aggregátumok aránya is. A PMP mennyisége jelentő-

sen nem különbözött a kétféle PAF-koncentrációnál, de a nem aktivált mintához képest szignifikáns emelkedést csak a 60 perces stimuláció esetén mértünk, ahol a nem aktivált mintához képest 3-szorosára nőtt a PMP mennyisége. Összefoglalva megállapítottuk, hogy a PAF a különböző thrombocytaktivációs markerek expresszióját indukálja eltérő időkinetikával, amelyek a gyulladási folyamatok mediálásában játszhatnak fontos szerepet.

ANTITROMBIN-DEFICIENS BETEGEK KLINIKAI JELLEMZÉSE ÉS GENETIKAI HÁTTERÉNEK VIZSGÁLATA

Oláh Zsolt,⁽¹⁾ Selmeczi Anna,⁽¹⁾ Bereczky Zsuzsanna,⁽²⁾ Tisza Bernadett,⁽²⁾ Muszbek László,⁽²⁾ Boda Zoltán⁽¹⁾

DEOEC, Debrecen, II. Belgyógyászati Klinika, Hemosztazeológiai Tanszék,⁽¹⁾ Klinikai Kutató Központ⁽²⁾

Bevezetés, célkitűzés: Az antitrombin (AT) a vérárvadási rendszer legfőbb természetes inhibitora, melynek mennyiségi vagy minőségi zavara klinikailag thrombosishajlamban nyilvánul meg. Az AT-deficiencia hátterében álló ismert genetikai defektusok száma meghaladja a 250-et. A szerzők célja a tanszéken kezelt AT-deficiens betegek klinikai jellemzése és a pontos genetikai háttér vizsgálata volt.

Módszerek: A klinikai adatokat retrospektív módon értékelték, az AT genetikai vizsgálata perifériás vérből izolált DNS fluoreszcens direkt szekvenálásával történt. A vizsgálat során 21 AT-deficiens egyén genetikai hátterének meghatározására került sor. A betegek közvetlen hozzátartozói között további 28 genetikai vizsgálat történt.

Eredmények: A 49 genetikai vizsgálat során 28 esetben sikerült patogén mutációt kimutatni: 17 egyén a Budapest 3 (Leu99Phe), egy a Stockholm (Gly392Asp) és egy a Basel (Pro41Leu) néven ismert mutációt hordozta. Nemzetközileg is elsőként két új patogén genetikai eltérést igazoltak két család esetében, összesen 6 betegnél és 3 tünetmentes egyénnél. Az egyik újonnan felfedezett génhibával igen súlyos thrombosishajlam társulását észlelték egy család több tagjában. Részletes családvizsgálattal mutatják be az új génhibát.

Összefoglalás: Az AT-deficienciában szenvedő betegek között a Budapest 3 (Leu99Phe) mutáció fordult elő legnagyobb arányban. Két új, eddig ismeretlen genetikai eltérést is sikerült kimutatniuk az AT fehérje génjében. A fenotípus és genetikai összehasonlító vizsgálatok segítséget nyújthatnak az egyénre szabott kezelési módok kialakításában, és hozzájárulhatnak az AT működésének jobb megértéséhez.

A 4. MAGYAR ANTITHROMBOTICUS IRÁNYELV EDDIGI TAPASZTALATAI, IMPLEMENTÁCIÓ, TERVEK

Pfiegler György⁽¹⁾ és a 4. Magyar Antithromboticus Irányelv szerkesztői

DEOEC, Debrecen, Belgyógyászati Intézet, II. Belklinika, Ritka Betegségek Tanszék⁽¹⁾

A szerző röviden vázolja „A thromboemboliák kockázatának csökkentése és kezelése” (a 4. Magyar Antithromboticus Irányelv) szerkezetét, a készítés különböző lépéseit, majd röviden áttekinti fogadtatásával, az implementációjával és az eddigi észrevételekkel, kritikákkal nyert hazai tapasztalatokat és a néhány külföldi visszajelzést.

Néhány gyakorlati példán keresztül megkísérli érzékeltetni az irányelv legfontosabb szempontjait.

Javaslatokat tesz a jövőbeni új (5.), illetve a közti időben esedékes részleges revízióval és kiegészítéssel kapcsolatban, valamint bemutatja az irányelvek által érintett egyes szakmák és a különféle intézettípusok számára az antikoaguláns gyakorlat felmérésére készített kérdőív tervzetét.

FATÁLIS KIMENETELŰ PRIMER INTRACEREBRÁLIS VÉRZÉSES STROKE ÉS A XIII. FAKTOR VAL34LEU POLIMORFIZMUSA

Pongrácz Endre,⁽¹⁾ Shemirani H. Amir,^(2,3) Antalffy Bálint,⁽⁴⁾ Ádány Róza,⁽⁵⁾ Muszbek László^(2,6)

Megyei Kórház, Szolnok, Neurológiai-Stroke Osztály,⁽¹⁾ Debreceni Egyetem, Klinikai Kutató Központ,⁽²⁾ Erzsébet Kórház, Sátoraljaújhely, Központi Laboratórium,⁽³⁾ Diósgyőri Vasgyári Kórház, Miskolc, Kórbonctani Osztály,⁽⁴⁾ DEOEC, Megelőző Orvostani Intézet,⁽⁵⁾ MTA Haemostasis, Thrombosis és Vaszkuláris Biológiai Kutatócsoport⁽⁶⁾

Háttér: A véralvadás XIII-as faktora (FXIII) a fibrin keresztkötésében, annak mechanikai megerősítésében és fibrinolízissel szemben történő védelmében játszik lényeges szerepet. Minthogy a korábbi közlemények nem vizsgálták a polimorfizmus összefüggését a halálos kimenetelű primer vérzésekkel, mi elemeztük a fenti faktor polimorfizmusát mind populációs kontrollokban, mind halálos kimenetelű vérzések-betegekben korra és nemre történő illesztést követően.

Betegek és módszer: 1146 egészséges egyén képezte a populációs kontrollcsoportot, melyben vizsgáltuk a genotípust, a Leu34 hordozók és a Leu34 allélfrekvencia arányát nemenként és tercilisekben. Vizsgáltuk a korra és nemre illesztett egészséges csoport, valamint a vérzések csoport polimorfizmusgyakoriságát is. A fatális agyvérzéses betegcsoport (N=98, nő/férfi: 41/57) parafinos agyszövet-kimetszéseiből történt a DNS-izolálás. A polimorfizmus kimutatására a fluoreszcens rezonancia energia transzfer (FRET) módszeren alapuló real time PCR-meghatározást használtuk.

Eredmények: A populációs kontrollokban nem találtunk különbséget a genotípusban, az L34-hordozókban és a Leu34 allélfrekvenciákban, sem a nemek között, sem a tercilisekben. Ugyanakkor a korra és nemre illesztett kontrollcsoporttal összehasonlítva a Leu/Leu genotípus gyakoribb volt a teljes vérzések csoportban: OR: 5,65 (1,8–17,3) és a férfi alcsoportban OR: 8,12 (1,7–37,9). A populációs kontrollokkal szemben a rizikó emelkedése az alábbi volt: teljes csoport: OR: 3,38 (1,9–5,7), férfiak OR: 3,5 (1,7–7,0), nők OR: 2,91 (1,1–7,0).

Következtetés: A FXIII-Val34Leu genetikai polimorfizmus homozigóta 34Leu/Leu formája erőteljes rizikófaktorozódást eredményez halálos kimenetelű primer intracerebrális vérzések esetén.

THROMBOPHILIA KIMUTATÁSA EGY ÚJ GLOBÁLIS MÓDSZERREL

Réger Barbara,⁽¹⁾ Póto László,⁽²⁾ Tóth Orsolya,⁽³⁾ Mózes Réka,⁽³⁾ Andresen, Marianne S.,⁽⁴⁾ Abildgaard, Ulrich,⁽⁴⁾ Losonczy Hajna⁽³⁾

PTE KK, Pécs, Laboratóriumi Medicina Intézet,⁽¹⁾ Bioanalitikai Intézet,⁽²⁾ I. Belgyógyászati Klinika,⁽³⁾ Aker University Hospital, Oslo, Norway Haematological Research Laboratory⁽⁴⁾

A veleszületett thrombophilia vizsgálata energia-, idő- és költségigényes folyamat, mivel az egyes defektusok külön-külön vizsgálhatók. Ezért szükség lenne egy olcsóbb és gyorsabb globális véralvadási vizsgálati módszer bevezetésére, amivel könnyen eldönthető, hogy érdemes-e tovább vizsgálni a beteget a többi speciális teszttel. Egy ígéretesnek tűnő globális véralvadási módszer a „Coagulation Inhibitor Potential” (CIP) teszt.

Anyag és módszer: A módszer elve: a Na-citráttal alvadást gátló plazma aktiválása szöveti faktor és CaCl₂ által az antikoaguláns hatást fokozó pentaszacharid és Protac (protein-C aktivátor) jelenlétében (B görbe) és hiányában (A görbe). A kapott két alvadási görbe alatti terület százalékban megadott különbségéből adódik az eredmény. 67 thrombophiliás beteg plazmáját hasonlítottuk össze normális kontrollplazmákkal a CIP-módszerrel.

Eredmények: A kontrollcsoporthoz képest a FV Leiden-mutáció és kombinációi, a protein C és protein S thrombophiliatípusok szignifikáns eltérést mutatnak ($p < 0,001$). A FII20210A mutáció ($p = 0,436$) nem mutat szignifikáns különbséget a kontrollplazmákkal összehasonlítva.

Következtetés: Az új metodika megbízhatóan használható a FV Leiden-mutáció, protein C és protein S deficiencia esetén, de nem informatív a FII20210A mutációnál.

UTAZÁSI THROMBOSIS – AHOGY MA LÁTJUK

Sándor Tamás

Semmelweis Egyetem, Budapest, II. Sebészeti Klinika

Az előadás a vénás thrombosis e különleges formájával kapcsolatos új kutatási eredményeket tekinti át. Az utazási thrombosis az ülőthrombosisok alcsoportjába tartozik, a tartós ülőhelyzet következménye, ami a földi közlekedés és a légi utazás közös jellegzetessége. Egyre több komputerhez kötött ülőthrombosis is megfigyelnek. A hosszú légi utazás során kialakuló vénás thromboembolia multifaktoriális betegség. A lehetséges rizikófaktorok a fedélzet környezetével kapcsolatosak. Különböző tanulmányok vizsgálták az immobilizáció és a hypobaricus hypoxia hatását a trombinképződésre és a fibrinolízisre. Ezek a vizsgálatok a résztvevők jellegzetességeit, az expozíció időtartamát és típusát, valamint a statisztikai analízist tekintve lényegesen eltérnek egymástól, így az eredmények is ellentmondók. Személyes, az utasra vonatkozó rizikófaktorok indíthatják el a thrombosis kialakulását. A betegség aktuális, pontos kockázatát a jelenleg rendelkezésünkre álló evidenciák nem tudják megmondani. Egészséges fiatalokon a kockázat kicsi. Thromboemboliás rizikófaktorral rendelkező utasokon azonban az 5000 km-nél hosszabb repülés, a 8 óránál tovább tartó utazás komoly veszélyekkel jár. A megfelelő óvintézkedéseket a legújabb nemzetközi ajánlások segítségével foglaljuk össze.

ATHEROTHROMBOTICUS ISCHAEMIÁS STROKE ÉS A XIII-AS FAKTOR VAL34LEU POLIMORFIZMUSA

Shemirani H. Amir,^(1,2) Antalffy Bálint,⁽³⁾ Pongrácz Endre,⁽⁴⁾ Muszbek László^(1,5)

Debreceni Egyetem, MTA, Haemostasis, Thrombosis és Vaszkuláris Biológia Kutatócsoport,⁽¹⁾ Erzsébet Kórház, Sátoraljaújhegy, Központi Laboratórium,⁽²⁾ Diósgyőri Vasgyári Kórház, Miskolc, Patológia Osztály,⁽³⁾ Hetényi Gyula Kórház, Szolnok,⁽⁴⁾ DEOEC, Debrecen, Klinikai Kutató Központ⁽⁵⁾

Az irodalomban közölt adatok metaanalízise bizonyította, hogy a XIII-as faktor „A” alegységének (FXIII-A) Val34Leu polimorfizmusa védő hatással bír a miokardiális infarctussal szemben. Az ischaemiás stroke (IS) és a FXIII-A kapcsolatáról is megjelent néhány közlemény, de az eredmények nem voltak egyértelműek. Ezen tanulmányok többségében a különböző etiológiájú kardioembóliás és az atherothromboticus (AIS) ischaemiás stroke-ot nem választották el egymástól, nemek szerint nem történt analízis és a vizsgálatok kizárólag stroke-ot túlélőknél történtek. Tanulmányunkban 496 (nő/férfi: 159/337) AIS-t túlélő beteg véréből és 316 (nő/férfi: 143/173) stroke-ban elhunyt beteg post mortem szöveti mintájából izolált DNS-ből elvégeztük a FXIII-A Val34-Leu genotípus meghatározását az általunk kifejlesztett fluoreszcens rezonancia transzfer detektálást használó olvadáspon-tanalízissel. Az eredményeket párosított és populációs kontrollcsoportok eredményeivel hasonlítottuk össze. Sem a Val/Leu, sem a Leu/Leu genotípus nem befolyásolta a nem letális AIS-re való veszélyeztetettséget. A Leu allél hordozása és a heterozigótáság nem volt befolyással a letális kimenetelű AIS gyakoriságára sem, ugyanakkor a homozigótáság fokozta a letális kimenetelű AIS veszélyét. A nemek szerint történő analízis azt mutatta, hogy ez a hatás nők esetében igen kifejezett, az esélyhányados (EH): 3,825 konfidenciaintervallum (KI): 1,376–10,628-as, ha az AIS-ben elhunyt betegeket párosított kontrollokkal, míg EH: 3,085 KI: 1,393–6,83, ha populációs kontrollcsoporttal hasonlítjuk össze. Férfiak esetében a veszélyeztetettség fokozódása nem szignifikáns.

A KETTŐS THROMBOCYTAAGGREGÁCIÓ-GÁTLÁS HATÁSOSSÁGA STENTBEHELYEZÉST KÖVETŐEN, STEMI-S BETEGEKBEN

Skopál Judit, Dékány Gábor, Hegyesi Nikolett, Lendvai Zsuzsanna, Berta Balázs, Molnár Levente, Becker Dávid, Nagy Zoltán, Merkely Béla

Semmelweis Egyetem, Budapest, Kardiológiai Központ

A perkután coronariaintervenciót (PCI) követő kettős aggregációgátló kezelés (aszpirin [ASA] és clopidogrel [CLP]) nem minden betegnél eredményez megfelelő thrombocytagátlást. A csökkent hatásosság fokozott kockázatot jelent egy újabb ischaemiás esemény bekövetkeztére. Vizsgálatunk célja, a standard antithrombocytá terápia *in vitro* hatásosságának mérése és az adatok összevetése a klinikai hatékonysággal.

Az elmúlt időszakban 113 akut STEMI-beteget vontunk be a vizsgálatba. A betegek a PCI előtt nagy dózisu ASA-t és CLP-t, közben GP IIb/IIIa blokkolót kaptak, majd a PCI után 100 mg ASA-t és 75 vagy 150 mg CLP-t. A méréseket a stent behelyezését követően 24 és 48 óra múlva végeztük. A thrombocytáaggregáció-gátlást (TAG) optikai aggregométerben mértük, 5 $\mu\text{mol/l}$ ADP-t, 2 $\mu\text{g/ml}$ kollagént, 10 $\mu\text{mol/l}$ adrenalinot használva.

A 24 órás méréseket 62 elektíven stentimplantált beteg (kontroll) 24 órás méréseihez hasonlítottuk. Az elektív csoportnál a TAG hatásosabbnak bizonyult (ADP és kollagén $p < 0,05$, adrenalin $p = 0,234$). A STEMI-s betegek 24 és 48 órás méréseit összehasonlítva, az implantációt követően 48 órával a TAG hatástalanabb volt (egyik vagy mindkét szer hatástalan 42% vs. 55%, $p < 0,001$). Az eddigi 6 hónapos követés során ($n = 42$ STEMI-beteg) 10 ischaemiás esemény illetve exitus következett be, melyből 9 az elégtelenül gátolt betegcsoportban történt.

Eddigi vizsgálataink azt mutatják, hogy bár a thrombocytágtató szerek hatásának ellenőrzése az akut stentbeültetés után nem szerepel az ajánlásokban, de a nagy rizikójú betegeknél célszerűnek tűnik az egyénre szabott terápia beállítása az aggregációs mérések eredménye alapján.

TAMOP 4.2.2.-08/01/KMR-2008-0004

HAEMOSTASIS GYAKORLATI PROBLÉMÁK – PROBLÉMAMEGOLDÓ ALGORITMUSOK PÁNIK HELYETT

Szén Levente, Héri Mónika, Vajda Zoltán

Diagon Kft. Haemostasis Részleg, Budapest

Régóta ismeretes, hogy az *in vitro* koagulációs tesztek érzékenyek a különböző preanalitikai, technikai és klinikai paraméterekre. Ugyanakkor szakmai csapatunk a mai napig számtalan kérdéssel és kételkedéssel találkozik a haemostasis-laboratóriumok látogatása során. Ez arra enged következtetni, hogy néhány felhasználó még mindig bizonytalan, és ez a bizonytalanság téves értékeléshez, diagnózishoz vezethet.

Anyagok és módszerek: A hazai és külföldi haemostasis-laboratóriumokban szerzett széles tapasztalatunk alapján feldolgoztuk a megfigyeléseinket, hogy a még nyitott kérdéseket és válaszokat összerendezzük.

Eredmények: A problémamegoldó algoritmus útmutató a következő szempontok alapján épül fel:

- preanalitikai teendők (mint pl. mintagyűjtés, kezelés, tárolás);
- készülékbeállítás (mint pl. térfogat, inkubálás, detektálás);
- reagenselőkészítés (mint pl. előkészítés, kontamináció, tárolás);
- koagulációs tesztek kritikus értékeinek beállítása (mint pl. normálidő, ISI, kalibráció);
- eredményeket befolyásoló klinikai szempontok (mint pl. étel, gyógyszer, anamnézis);
- kontrollal kapcsolatos kérdések (mint pl. előkészítés, nyers adatok, külső kontrollok);
- posztanalitikai szempontok (mint pl. precízió, linearitás, interferencia).

Konklúzió: A problémamegoldó útmutató a még tapasztalható bizonytalanság leküzdését és a magabiztos alvadási gyakorlat megszilárdulását segíti. Ezeknek az algoritmusoknak a követésével javulhat a haemostasis-mérések megbízhatósága és pontossága.

ROTÁCIÓS THROMBELASTOGRAPHIA ALKALMAZÁSA A FAMILIÁRIS THROMBOPHILIA DIAGNÓZISÁBAN

Tóth Orsolya, Nagy Ágnes, Mózes Réka, Réger Barbara, Losonczy Hajna, Dávid Marianna

PTE, ÁOK, Pécs, I. Belgyógyászati Klinika, Hematológiai Tanszéki Csoport,

A vénás thrombembolia multifaktoriális betegség, patogenezisének további vizsgálatához újabb haemostasis-vizsgáló módszerekre van szükség. A thrombelastographia globális véralvadási módszer, mely alkalmas a teljes vér koagulabilitásának monitorizálására. Különböző vizsgálatok során bizonyították, hogy képes detektálni a hiperkoagulabilitást, de használata a thrombophiliás betegek körében mind ez idáig vitatott. Vizsgálatunk során 74 egészséges önkéntestől és 55 vénás thrombembolián átesett betegtől levett natív és citráttal antikoagulált teljes vért vizsgáltunk egy nemrégiben kifejlesztett módosított thrombelastographiás módszer, a rotációs thrombelastographia (ROTEG[®]) segítségével. Három különböző thrombelastographiás tesztet alkalmaztunk: NATEG (rekalcinált antikoagulált teljes vér), INTEG (kontaktaktivátor hozzáadásával) és EXTEG (szöveti faktor aktivációval). A thrombembolián átesett betegek csoportjában az INTEG teszt esetén az alvadási idő és az alvadékképződési idő szignifikánsan rövidebb, a maximális alvadékszilárdság szignifikánsan nagyobb és az alfa szög szignifikánsan nagyobb volt a nemben és korban egyeztetett kontrollcsoporthoz viszonyítva, ami hiperkoagulabilitásra utal. A vénás thrombembolián átesett és igazolt thrombophiliával rendelkező és nem rendelkező betegek paraméterei között nem volt szignifikáns különbség. A kontrollcsoportban az EXTEG teszt során a nők esetén hiperkoagulabilitást detektáltunk a férfiakhoz viszonyítva. Következtetésképpen megállapítható, hogy a rotációs thrombelastographiával a vénás thrombembolián átesett betegek hiperkoagulabilisnek bizonyultak, ami független volt attól, hogy a speciális módszerekkel detektálható volt-e thrombophiliás eltérés.

A TROMBOPLASZTIN LOT-VÁLTÁS JELENTŐSÉGE A KEZELT BETEGPOPULÁCIÓ INR-JELLEMZŐIRE. EGY ELHANYAGOLHATÓ KOCKÁZAT VAGY REJTETT TORZÍTÁS?

Vajda Zoltán, Szén Levente

Diagon Kft., Budapest, Haemostasis Részleg

Az ISI-INR standardizációs séma bevezetése óta eltel mintegy két évtizedben nagy mennyiségű adathalmaz gyűlt össze, amely alapján megállapíthatók a rendszer kétségkívüli előnyei mellett a továbbra is nyitott kérdések, melyekkel számos publikáció foglalkozik. Az tény, hogy az ISI/INR eredményközlés nem volt képes megnyugtató teljességgel kiküszöbölni a különböző laborok, különböző eredetű reagensai és eltérő méréselví koagulométere által okozott mérhető különbségeket. A nemzetközi ajánlások elmozdultak a méréselvre, ill. készülékre specifikált ISI, a helyi ISI-kalibrációval felvett lokális ISI felé. Számos pozitív kicsengésű beszámoló ellenére az eljárás jelentős költségei, valamint az igényelt idő és szakértelem miatt ez a megközelítés valószínűleg nem lesz tömegesen elterjedt.

A fent említett probléma mellett meglehetősen elhanyagolt terület annak a vizsgálata, hogy a laboratóriumban az új sorozatszámú tromboplastin-reagens (lot-váltás) jelent-e valamilyen plusz kockázati tényezőt a kezelőorvos számára. Az ISI legyen akár változatlan, a reagens nem minden jellemzőjét adja vissza (pl. az V-ös faktor érzékenysége és így az eredmények a májbetegségekénél), az átlagos normális protrombinidő mint osztó az INR képletben, az IS-től függetlenül is változhatnak. Ráadásul az ISI-értéknek is van statisztikai bizonytalansága (hibája), mely szintén eltérő lehet lotonként.

A Diagon 2006 óta több mint 60 tromboplastin lotot gyártott és hozott hazai és nemzetközi forgalomba. E mögött lotonként több száz friss antikoagulált betegminta összehasonlító analízise történt meg, részben a saját, részben a nemzetközi forgalomban kapható elismert gyártmányú reagensekkel, és a WHO standardra visszavezethető Diagon házi masterlottal.

A közel tízezer INR-eredmény (többféle tromboplastinnal többféle koagulométeren) matematikai statisztikai analízise rávilágít az ISI/INR rendszer néhány, még mai is nyitott kérdésére (a WHO-standardok és ered-

mények heterogenitása, a készülékspecifikus ISI nem kielégítő definíciója stb.) és arra, hogy a beteg, ill. a minta küldözgetése véletlenszerűen különböző laboratóriumokba nem elhanyagolható kockázatot jelent a beteg számára, a bármilyen tökéletes kontrolleredmények ellenére.

Megállapítható az is, hogy a mai INR-rendszerben a májléziók hatása a PT-eredményre nem mindig egyszerűen interpretálható, valamint 1 másodperc protrombinidő megállapítása a gyártó vagy a labor részéről nem ritkán hibás, erősen a vérvételi csövek minősége által is befolyásolt, és ez sem elhanyagolható hibaforrás.

A Diagon 2010-re kifejlesztette a saját rekombináns géntechnológián alapuló, *Escherichia coli*-ban termelt protrombinreagensét. Az első néhány gyártott és forgalmazott sorozat korlátozott tapasztalatai során az látszik, hogy e technológia előnye elsősorban az ISI és a PT normális átlagidő lotról lotra történő konzisztens volta, és nem önmagában véve vett alacsony 1,0 körüli vagy az alatti ISI.

A MECHANIKAI STRESSZ GÁTOLJA A FIBRIN OLDÁSÁT

Varjú Imre,⁽¹⁾ Szabó László,⁽²⁾ Machovich Raymund,⁽¹⁾ Kolev Kraszimir⁽¹⁾

Semmelweis Egyetem, Budapest, Orvosi Biokémiai Intézet,⁽¹⁾ MTA, Budapest, Kémiai Kutatóközpont⁽²⁾

Nyújtóerők hatására a fibrinalvadék térfogata drámaian csökken durva szerkezeti átalakulások közepette. Vizsgálatainkkal megközelítettük a mechanikai stressznek kitett fibrin litikus érzékenységét. A vizsgált fibrin-szerkezetek *in vivo* relevanciáját sebészileg eltávolított trombusok pásztázó elektronmikroszkóppal (SEM) történt értékelése támasztotta alá. Az általunk vizsgált trombusok 40%-ában a felszíni fibrinszálak hosszanti (a nyújtóerők iránya mentén) elrendeződést mutatott, ami hasonlít a nyújtóerők hatására *in vitro* létrehozott fibrin-szerkezetekre. Ezzel szemben a trombusok belsejében random háromdimenziós térbeli hálót figyeltünk meg. A litikus vizsgálatainkhoz ezeket a szerkezeti változatokat elasztikus szilikon gumicsőben készített fibrinnel modelleztük, amelynek szerkezete jól kontrollált mechanikai nyújtással módosítható. Kétszeres és háromszoros (2×S, 3×S) hosszanti nyújtást követően a fibrin térfogata 90%-kal csökken és ezzel párhuzamosan a fibrin szálátmérője és pórusterülete 2-szer – 3-szor csökkent SEM-adataink alapján. Szöveti típusú plazminogénaktivátor (tPA) hozzáadásával a fibrinben bezárt plazminogén plazminná alakul át, és ennek aktivitását tudtuk detektálni a folyadékfázisban. Míg nem nyújtott fibrinen (NS) 30 perces aktiváció után 12,6 pmol/mm² plazmin keletkezett, addig 2×S alvadékban 5,5 pmol/mm², illetve 2,3 pmol/mm² 3×S fibrinben. A tPA indukálta lízis kezdeti 15 percében 160 ng/mm² fibrin-degradációs termék szabadult fel az NS fibrinről, valamint 47 ng/mm² a 2×S és 3×S alvadékokról. Konfokális mikroszkóppal zöld fluoreszcens proteinnel fuzionált tPA felhalmozódását lehetett megfigyelni az NS felszínen, míg a 2×S és a 3×S fibrinben ez a felhalmozódás elmaradt. Összefoglalva, a mechanikai stressz rezisztenssé teszi a fibrint proteolízissel szemben, aminek hátterében a folyadék–fibrin határterületben zajló tPA-penetráció csökkenése és emiatt módosított plazminogénaktiváció áll.

AZ ÚJ, SZINTETIKUS SZERINPROTEÁZ-GÁTLÓK HATÁSA A POSZTOPERATÍV VÉRVESZTESÉGRE, A VÉRALVADÁSI PARAMÉTEREKRE ÉS A CORONARIÁK VASZKULÁRIS FUNKCIÓJÁRA SZÍVMŰTÉTEK UTÁN

Véres Gábor,^(1,2) Radovits Tamás,⁽¹⁾ Szabó Gábor⁽¹⁾

Heidelbergi Egyetem, Heidelberg, Kísérleti Kutató Labor,⁽¹⁾ Semmelweis Egyetem, Budapest, Szívsebészeti Klinika⁽²⁾

Tárgy: A nem specifikus szerinproteáz-gátló aprotinint széles körben alkalmazzák szívsebészeti műtéteknél a posztoperatív vérzéses szövődmények elkerülésére, amit azonban klinikai vizsgálatokra alapozva kivontak az alkalmazható gyógyszerek listájáról. Kísérleteinkben az újonnan kifejlesztett, szintetikus szerinproteáz-gátló CU-2010 és CU-2020 vérzéscsökkentő, valamint vaszkuláris hatásait vizsgáltuk egy klinikailag releváns kutya-modellen, kardiopulmonális bypass alkalmazásával, aortalefogás és kardioplégia hozzáadása nélkül.

Metódus: 37 kutyát 5 különböző csoportba soroltunk: a kontrollcsoport tagjai (n=5) placebót, a kezelt csoportok tagjai szarvasmarhatüdőből előállított hagyományos aprotinint (n=8, Hammersmith-metódus alapján), CU-2010 I. séma szerint (n=8, 1,6 mg/kg, Hammersmith-metódus alapján), CU-2010 II. séma szerint (n=8, 1,6 mg/kg, folyamatos infúzióban) és CU-2020-t (n=8, 8,9 mg/kg, Hammersmith-metódus alapján) kaptak. Előre meghatározott időpontokban került sor a véralvadási paraméterek és a vérveszteség meghatározására. A műtét után izolált coronaria érgyűrűk endotélfüggő és nem endotélfüggő vazorelaxációját vizsgáltuk ACh és SNP hozzáadásával.

Eredmények: A posztoperatív vérveszteség szignifikánsan csökkent a CU-2010 és CU-2020-al és aprotininnel kezelt csoportokban a kontrollcsoportéhoz képest. Protamin beadása után az ACT- és PTT-értékek az eredeti szintre csökkentek a kontroll, az aprotininnel és CU-2010 (I. séma) kezelt csoportokban, míg emelkedett volt a CU-2010 (II. séma) és CU-2020-as csoportokban. A PT-értékek és a vazorelaxációs válasz nem különbözött egyik csoport között sem.

Következtetés: Az újonnan kifejlesztett szerinproteáz-gátló CU-2010 és CU-2020 szignifikánsan csökkenti a szívűtét utáni vérveszteséget, másrészt megnyújtott PTT- és ACT-értékek miatt antithromboticus hatással is rendelkezik. Mindemellett sem az aprotinin, sem az újonnan kifejlesztett szerinproteáz-gátlók nem befolyásolták a coronariák endotélfunkcióját.

VON WILLEBRAND-FAKTOR PROTEOLÍZISÉNEK FOKOZÓDÁSA NYÍRÓERŐK HATÁSÁRA

Wohner Nikolett, Kovács András Péter, Machovich Raymund, Kolev Kraszimir

Semmelweis Egyetem, Budapest, Orvosi Biokémia Intézet

Háttér: A von Willebrand-faktor (VWF) multimerek mérete enzimatis proteolízis által szabályozott, elsősorban egy metalloproteináz, az ADAMTS-13 által, aminek következtében a VWF affinitása a vérlemezkék iránt csökken. Nagy nyírási sebesség esetén a vérlemezkék VWF-on keresztül tapadnak az érfal kollagénrostjaihoz, így a VWF proteolízise hatással van a vérlemezke adhézió mértékére. ADAMTS-13 deficiencia thromboticus thrombocytopeniás purpura (TTP) kialakulását eredményezi.

Kérdés: Mivel a TTP patogenezise nem feltétlenül korrelál a plazmában mérhető ADAMTS-13 aktivitással, felmerül a kérdés, hogy más, véralvadásban szerepet játszó enzim rendelkezik-e VWF-hasító képességgel.

Eredmények és módszerek: Kísérleteinkben plazmin, trombin, neutrofil elasztáz, MMP-8 és -9 VWF-hasító képességét vizsgáltuk statikus és áramlási körülmények között, vérlemezke jelenlétében illetve távollétében. A VWF degradációs termékeket Western Blot analízissel detektáltuk. Statikus körülmények között vérlemezke jelenlétét aggregométerrel modelleztük. Áramlási körülményeket áramlási kamrával hoztunk létre, melyben nagy nyírási sebességgel (3350 s⁻¹) áramoltattunk izolált humán VWF-t vagy teljes vért trombogén felszín felett. Ilyen nyírási sebességnél a VWF konformációja megváltozik, és kollagénrostokhoz kötődik. Ezután enzimoldatot áramoltattunk a kamrán keresztül, melyet összegyűjtöttünk Western Blot analízisre. A trombogén felszínen indirekt immunfluoreszcenciával detektáltuk a kikötődött vérlemezkéket vagy izolált VWF-t. Áramlási körülmények között a vizsgált enzimek képesek voltak a VWF proteolízisére, míg statikus körülmények között nagyobb enzimkoncentrációkra és hosszabb inkubálási időre volt szükség.

Következtetés: Nyíróerők elősegítik a VWF hasítását elsősorban fibrinolitikus enzimek (plazmin, neutrofil elasztáz) és kisebb mértékben a trombin és mátrix metalloproteinázok számára, mely összhangban van ezen enzimek véralvadásban betöltött szerepével és igazolja jelentőségüket a VWF alternatív proteolízisében.

NÉVMUTATÓ

Abildgaard, Ulrich	380	Kovács Emese	374
Ádány Róza	380	Kovács Erzsébet	371
Ajzner Éva	359	Kunapuli, Satya P	371, 378
Andresen, Marianne S.	380	Lehőcz Irma	364
Antalfy Bálint	380, 381	Lendvai Zsuzsanna	382
Antal József	359	Losonczy Hajna	363, 372, 374, 376, 380, 383
Antal-Szalmás Péter	368	Machovich Raymund	369, 384, 385
Árokszállási Anita	360	Magyar Tünde	360
Bagoly Zsuzsa	360, 368, 370	Marján Erzsébet	362
Balogh László	372, 374	Melegh Béla	374, 376
Becker Dávid	382	Merkely Béla	382
Bekéné Debreceni Ildikó	361, 368, 369, 378	Mezei Zoltán András	370, 372
Bekő Gabriella	364, 365, 366	Mikos Borbála	373
Benyó Mátyás	361, 366	Molnár Levente	382
Bereczky Zsuzsanna	362, 369, 372, 374, 379	Molnár Mihály	364
Berta Balázs	382	Mózes Réka	374, 376, 380, 383
Besenyey Róbert	361	Muszbek László	360, 362, 368, 370, 372, 374, 379, 380, 381
Blaskó György	363	Nagy Ágnes	374, 376, 383
Boda Zoltán	360, 362, 363, 379	Nagy Béla jr.	368, 378, 378
Bounameaux, Henri	362	Nagy György	378
Csapó Andrea	368	Nagy Zoltán	382
Csapó Judit	368	Nagy Zsolt	366
Csiba László	360	Nemes László	364
Dávid Marianna	363, 374, 376, 383	Németh Hajnalka	371
Dékány Gábor	382	Oláh Zsolt	360, 362, 370, 379
Demeter Judit	366	Orosz Adrienn	370
Dombi J. Péter	364	Orosz Zsuzsanna	368
Domján Gyula	364, 365, 366	Paksi Melinda	364
Édes István	372, 374	Pásztor Éva	371
Égi Eszter	364	Pénzes Daku Krisztina	368
Erős Melinda	364	Péter Mózes	371
Fain András	364	Pfliegler György	362, 363, 371, 379
Fazakas Ferenc	371	Pongrácz Endre	360, 380, 381
Flaskó Tibor	361	Pótó László	380
Forczig Mónika	365	Radovits Tamás	384
Gadó Klára	364, 366	Rázsó Katalin	360
Hamvas József	364	Réger Barbara	374, 380, 383
Hársfalvi Jolán	361, 366	Reilly, Michael P.	378
Hegyesi Nikolett	382	Riba Mária	367
Héri Mónika	367, 382	Sándor Tamás	381
Homoródi Nóra	374	Sarkady Ferenc	360
Horváth Boldizsár	367	Sátori Anna	364, 366
Ilonczai Péter	360	Schlammdinger Ágota	360
Jin, Jianguo	378	Selmeczi Anna	379
Kappelmayer János	360, 361, 368, 369, 378	Shemirani H. Amir	380, 381
Katona Éva	368, 374	Sipeky Csilla	374, 376
Kerényi Adrienne	369	Skapits Judit	367
Kicsi Dóra	364, 366	Skopál Judit	382
Kolev Kraszimir	369, 384, 385	Szabó Gábor	384
Komáromi István	370	Szabó László	369, 384
Koncz Zsuzsa	370	Szén Levente	367, 382, 383
Kovács András Péter	385	Takács Emőke	371
Kovács Bettina	362		

Tar Attila	363, 372
Tisza Bernadett	362, 379
Tóthné Bereczki Annamária.....	369
Tóth Orsolya	374, 376, 380, 383
Udvardy Miklós	363
Urbán Krisztián	371
Vajda Zoltán	367, 382, 383

Valasinyószki Erika	364
Varga Zsolt	364
Varjú Imre	384
Várnai Katalin	364, 366
Veres Gábor	384
Vida András	368
Wohner Nikolett	369, 385

Félkövér szedés: **első szerző.**



Thrombosisprofilaxis

A különböző heparinkészítmények hatásának követése *Anti Xa* vizsgálattal

Az **anti Xa** aktivitás monitorozása a terhesség időszaka alatt és más indikációk esetén is – szükséges* és elérhető.

UFH - LMWH - Fondaparinux

Az **anti Xa** aktivitás – heparin specifikus – ellenőrzése pontosabb dózis beállítását teszi lehetővé, amely nagyobb biztonságot nyújt a betegnek, valamint költségcsökkentést eredményez a heparinok terápia alkalmazásában.

A Roche az STA Liquid Anti Xa tesztjét – az Ön kérésére – bármely laboratóriumban, a nap 24 órájában rutinszerűen elérhetővé teszi.

*American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition) Chest, 2008, 133:454-545.



Biztos partner a haemostasis diagnosztikában.

Roche (Magyarország) Kft.
Diagnosztika Divízió
2040 Budaörs, Edison u. 1.
Tel.: 06-23-446-835
Fax: 06-23-446-890

cobas[®]

Life needs answers

A THROMBOEMBOLIÁK KOCKÁZATÁNAK CSÖKKENTÉSE ÉS KEZELÉSE

4. Magyar Antithromboticus Irányelv (az Egészségügyi Minisztérium szakmai irányelve) – kivonat

*Készítették: A Magyar Thrombosis és Haemostasis Társaság, felkért szakértők és a Transzfuziológiai és Hematológiai Szakmai Kollégium**

Hazánkban az szív- és érrendszeri betegségek mind a halálozási, mind a rokkantsági statisztikák élén állnak. A tünetek bármely szervben és életkorban felléphetnek, vagyis az orvosi szakmák minden művelője találkozhat a diagnózis, a megelőzés és a kezelés kérdéseivel. Szükséges ezért, hogy a helyes gyakorlat minden egészségügyi szakember számára folyamatosan hozzáférhető és ennek alapján számon kérhető legyen.

A jelen terjedelemben csak összefoglalásra és néhány szempont kiemelésére szorítkozhattunk, mindenben utalunk a 4. Magyar Antithromboticus Irányelv (továbbiakban: Irányelv) teljes terjedelemben megjelent szövegére (Orvosi Hetilap 2009; 150: 2335-2404; Angiológiai Útmutató 2009; 9: 205-288; Egészségügyi Közlöny 2010 [IX. 4.]: 1214-1283).

Az Irányelv célja a sebészeti és belgyógyászati orvosi szakterületek eltérő gyakorlatának csökkentése, a mély vénás thrombosis (MVT) és a pulmonális embolia (PE) diagnózisának, kezelésének és a kockázati csoport szerinti vénás thromboembolia (VTE) megelőzésének a területén, aminek hatásaként a VTE és szövődményei: mortalitás, postthromboticus szindróma (PTS) és a pulmonális hipertensio (PH) gyakoriságának hazai csökkentését várjuk. Az antithromboticus kezelésben részesülő betegeken végzendő invazív beavatkozások, így a műtétek során követendő áthidaló kezelések, fogászati és endoszkópos kezelések biztonságos végzésének feltételeire is szakmai útmutatást ad.

Az Irányelv kialakításában a szerkesztők összefogásával a Magyar Thrombosis és Haemostasis Társaság szakértői, meghívott szakértők és 27 Szakmai Kollégium vett részt.

A VTE előfordulásának gyakorisága alapján szakmánként is változó kockázati kategóriák alakíthatók ki és az egyes terápiás, megelőző ajánlások ereje is eltérő a rendelkezésre álló bizonyítékok száma és megbízhatósága alapján, ezért az ajánlásokra eltérő erősségű szinteket alkalmaztunk. A legerősebb, kettős vak, multicentrikus tanulmányok eredményeinek leszűrése után nyert ajánlatok az 1A kategóriába sorolhatók, a legkevésbé erős, inkább csak esettanulmányok eredményeiből leszűrhető javaslatok pedig a 2C-be.

Az Irányelv legfontosabb, általános érvényű szempontjait az 1. táblázatban emeljük ki.

A VTE multietiológiájú kórkép, kockázatának adott időpontbeli mértéke a betegre, illetve az orvosi beavatkozásra jellemzők eredője. A beteg kockázati tényezői:

1. örökletes véralvadási zavarok megléte vagy hiánya,
2. társbetegségei,
3. általános állapotát befolyásoló egyéb tényezők.

Míg az 1. pont alatti zavar – ha van – egész életen át fennáll, addig a 2. és 3. pontba tartozók rendszerint átmenetiek. A beavatkozás, esemény (műtét, trauma stb.) trombogénitásának mértékét annak indikációja, jellege, nagysága, időtartama, az esetleges szövődmények hiánya vagy fellépte határozza meg.

Thrombophilia a thrombosis kialakulására való fokozott hajlam, aminek hátterében genetikai vagy szerzett tényezők és azok kombinációjának hatása áll. Örökletes formáihoz a véralvadás bizonyos faktorainak genetikusan meghatározott defektusa

* Szerkesztőbizottság: Pfliegler György (szerk.), Blaskó György, Boda Zoltán, Csiba László, Dávid Mariann, Kappelmayer János, Kiss Róbert Gábor, Losonczy Hajna, Udvardy Miklós.

Szakértők: Ajzner Éva, Altorjay István, Antal Imre, Ballagi Farkas, Barabás József, Barna Béla, Bereczki Zsuzsa, Bodoky György, Böszörményi-Nagy Géza, Bucsi László, Büki András, Csepregi Gyula, Czuriga István, Faluhelyi Anikó, Farkas Katalin, Folyovich András, Fónay Károly, Fröhlich Péter, Fülesdi Béla, Horváth Rita Andrea, Járαι Zoltán, Joób-Fancsaly Árpád, Kiss Ákos, Kollár József, Kristóf Tünde, Landi Anna, Lengyel Mária, Mátyus János, Meskó Éva, Méray Judit, Merkely Béla, Molnár Csilla, Nadas Iván, Nemes Attila, Németh János, Németh Zsolt, Noviczki Miklós, Orosz Mihály, Orosz Péter, Oroszlán György, Pápai Zsuzsa, Pécsvárad Zolt, Préda István, Pucskó József, Rákóczi István, Retteghy Tibor, Rudas László, Sas Géza, Sándor Tamás, Szabó Teréz, Szedlák Balázs, Szegedi János, Szendrői Miklós, Székely Hajnal, Szigeti István, Tar Attila, Tulassay Zsolt, Vezendi Klára, Vimpláti László.

1. táblázat.

Kockázatfelmérés	Minden (sebészeti, belgyógyászati vagy traumatológiai) beteget a VTE kockázatának mértékét illetően fel kell mérni és az aktuális helyzetnek megfelelően kis (enyhe), közepes vagy nagy kockázati kategóriába sorolni. Ennek megtörténte után dönteni kell – az esetleges ellenjavallatokat is figyelembe véve – a thrombosismegelőzés szükségességéről, módjáról, mértékéről. Irányelvként megfogalmazható: <ul style="list-style-type: none"> • kis kockázat esetén általános; • közepes- és nagy kockázat esetén általános + gyógyszeres; • fokozott vérzésveszély esetén általános + mechanikai; • nagy kockázat esetén általános + mechanikai + gyógyszeres megelőzés alkalmazandó. Az egyes kategóriák a kórfolyás során változhatnak! A hozott döntést, annak indoklásával a beteg dokumentációjában, írásban rögzíteni kell.
A profilaxis eszköze	Az általános thrombosismegelőzésre – amely mind nem sebészi, mind sebészi területen jelenti a korai, minél teljesebb mobilizálást, az utóbbi esetben kiegészülve speciális szempontokkal, mint az atraumatikus műtéti technika alkalmazása stb. – minden esetben törekedni kell. Egyéni kockázatbecslés alapján, ha a beteg bármilyen okból az ún. közepes vagy nagy thrombosiskockázati csoportba kerül, a gyógyszeres és/vagy a mechanikai megelőzést azonnal el kell kezdeni. Az antikoaguláns megelőzés okozta fokozott vérzékenység figyelembe veendő. Amennyiben a gyógyszeres antikoagulálás ellenjavallt, megfelelő minőségű mechanikai megelőzést kell biztosítani.
A gyógyszeres profilaxis kezdete	Műtéti szakmák esetén a gyógyszeres (kis molekulatömegű heparin; LMWH) profilaxis általában a műtét előtt (12–2 órával, a műtét jellegétől függően) kell kezdeni, kivéve, ha az adott készítménynél határozott ajánlás van a posztoperatív kezdésre, valamint a központi idegrendszeret érintő beavatkozásoknál, illetve sürgős műtéteknél, ha a beteg thrombocytagátló kezelés hatása alatt van. A műtét utáni első injekció általában 4–6 órával (többnyire fél adag) vagy a műtét után 12 órával (teljes adag) javasolt. A vérzéses szövődmény veszélye minden esetben mérlegelendő. Nem műtéti szakmák esetén a kockázat megelőzésére, amennyiben a beteg a közepes vagy nagy kockázatú és ha abszolút ellenjavallat nem áll fenn, gyógyszeres profilaxis javasolt.
A profilaxis időtartama	A VTE kockázatának mértéke, tartóssága, a relatív ellenjavallatok együttes elemzése alapján, egyénre szabott döntés függvénye. Amennyiben a beteget a későbbiekben más orvos kezeli (pl. kórházból történő elbocsátást követően), úgy a leendő kezelőorvost az antikoagulálás ajánlott módját, időtartamát illetően megfelelő információval el kell látni.
A VTE diagnózisa és thrombo-philiászűrés	VTE gyanúja esetén törekedni kell a korszerű diagnosztikai lehetőségekkel (pl. vékonyseleteres CT, CD) a diagnózis megelőzésére vagy kizárására. Térd feletti MVT, illetve PE minden esetben törekedni kell az intézeti ellátásra. Igazolt VTE-t követően thrombophiliaszűrést kell végezni, a beteg kora és az esetleges társbetegségek figyelembevételével.
A kezelés	Igazolt VTE vagy annak alapos gyanúja esetén, amennyiben nincs abszolút ellenjavallat, illetve amíg az megbízhatóan ki nem zárható, az antikoaguláns (elsősorban LMWH, esetenként UFH) kezelés azonnal elindítandó, majd – megfelelő átfedéssel – orális antikoaguláns adásával folytatandó.
Másodlagos megelőzés	VTE-t követően ún. másodlagos megelőzés szükséges, amelynek időtartama az ismételt thrombosis és az esetleges ellenjavallatok kockázatának időről időre történő elemzése alapján, egyéni döntés függvénye.
Az ellátás költséghatékonysága	A thromboemboliás megbetegedések megelőzése és kezelése során mindenkor törekedni kell a költséghatékony eljárásra. Megelőzésre és kezelésre egy adott gyógyszer biológiaiilag hasonló (biosimilar) generikus változata csak akkor jöhet szóba, ha a European Medicines Agency (EMA) feltételeinek megfelel.
Beteg tájékoztatás	A beteget, illetve adott esetben gondozóját a VTE-kockázat mértékéről, a profilaxis szükségességéről, mellékhatásairól, kényelmetlenségeiről, valamint elmaradásának veszélyeiről részletesen tájékoztatni kell.

miatt kialakult fokozott thrombosis hajlamot soroljuk. Ezek:

- a.) A természetes inhibitorok és inaktívátorok csökkent működése: AT, PC, PS mennyiségi és/vagy minőségi zavarai.

- b.) A prokoaguláns hatású tényezők emelkedett szintje vagy kórosan fokozott működése: FV Leiden-mutációja, FII gén polimorfizmusa (FIIG20210A), magas FVIII-aktivitás és bizonyos dysfibrinogenaemiák. A hyperhomocystei-

naemia, a lipoprotein(a) – Lp(a) – emelkedés szintén lehet – genetikailag meghatározott – „haemostasis határterületi” oka a thrombophiliának. Súlyos zavarok közé tartoznak az AT-, PC-, PS-aktivitás kifejezett csökkenésével járó defektusok, valamint a FV Leiden- és a FIIG20210A mutáció homozigóta formái, ill. egyes kombinált defektusok.

Veleszületett thrombophiliára kell gondolni: ha a VTE 45–50 év alatt jelentkezik, ismétlődik, szokatlan helyen (pl. visceralis vagy agyi erekben) lép fel, a családban halmozódik, valamint habituális abortus, kumarin okozta bőrnekrozis, praeecclampsia, intrauterin növekedési elmaradás esetén is.

A thrombophilia szerzett formáival számos esetben, illetve megbetegedés és/vagy beavatkozás során kell számolni. Ilyenek, az idősebb életkor (különösen >75 év), a jelentős súlytöbblet (BMI >30 kg/m²), egyes krónikus myeloproliferatív kórképek, a műtétek, a haemolysisek, a nephrosis szindróma, az aktív malignus betegségek, ill. azok kezelése, a krónikus obstruktív tüdőbetegség (COPD), a gyulladós bélbetegségek, a sepsis, a súlyos szívelégtelenség (NYHA III-IV), a megelőző VTE, az antiphospholipid szindróma (APS), illetve antiphospholipid antitestek (lupus antikoaguláns, antikardiolipin antitest; aCL, anti-béta2-glikoprotein1 (B2GPI) megjelenése, a szerzett hyperhomocysteinaemia, a paroxysmalis nocturnal is haemoglobinuria (PNH). A gyulladósok, fertőzések nagy része szerzett APC-rezisztenciát és/vagy emelkedett FVIII-szintet, a sérülések szöveti faktorok (TF) felszabadulását okozhatják, tehát ugyancsak thrombosiskészséggel járnak. A thrombosis hajlamot további tényezők is fokozzák: orális fogamzásgátlók szedése, női nemi hormonpótló kezelés, terhesség, gyermekágy, tartós ágynyugalom, az alsó végtag rögzítése, vagy egyéb okból bekövetkező immobilitás, elhízás, varicositas, megszokás nélküli >8 órás repülőt, dohányzás stb.

A szerzett tényezők közül súlyos az APS, a kórelőzményben szereplő VTE és bizonyos (később részletezendő) onkológiai kórképek, illetve kezelések.

A VTE-kockázat alapján három veszélyeztetettség (kockázati) csoport különíthető el: kis kockázat esetén általában elegendő a korai mobilizálás és egyéb általános megelőző rendszabályok alkalmazása, közepes és súlyos veszélyeztetettség esetén az előbbiek mellett gyógyszeres megelőzésre is szükség van. Ha egyidejűleg fokozott vérzésveszély is fennáll, egyéni mérlegelés alapján, fizikális megelőzést kell választani.

Egy adott személy aktuális thrombosiskockázata a belső (predisponáló) és a külső (szituációs) tényezők együttes eredője. A VTE-kockázat szűrésének legfontosabb eleme a kellő alapossággal és részletességgel felvett saját, ill. családi kórelőzmény.

Thrombophilia-irányú laboratóriumi kivizsgálást elsősorban azokban az esetekben kell végezni, amikor

a kórelőzmény veleszületett thrombosis hajlam gyanúját veti fel, az ismert thrombophiliások tünetmentes gyermekeinél pubertásban; az igen fiatal thrombosisosok testvéreinél már akár gyermekkorban is. Akut thrombosisban szenvedő betegél, orális antikoaguláns kezelés alatt ne végezzünk kivizsgálást, legalább 3 hónapot (esetenként többet) várni kell a mintavétellel.

45–50 évnél fiatalabb betegekben elsősorban veleszületett thrombophilia, idősebbekben malignus daganat irányában kell szűrővizsgálatokat végezni. A szűrővizsgálatokat általában a funkcionális tesztekkel kell kezdeni, s csak ha azokban eltérés van, javasolt az antigénszintek mérése vagy a genetikai vizsgálat (kivéve a FV Leiden- és a protrombin gén mutációját). PS-aktivitás meghatározásakor csak a szabad PS antigénszint ismeretében lehet az eredményt értelmezni. Gyakrabban kell a thrombosisre-cidíva veszélyével számolni AT-deficiencia, homozigóta FV Leiden-, ill. kombinált FV/FII gén mutáció esetén.

MVT klinikai gyanúja esetén elvégzendő: D-dimer-meghatározás + (color) duplex ultrahangvizsgálata lineáris és konvex fejjel (CD). Ha a CD pozitív, akkor is kezelni kezdjük a beteget, ha a D-dimer negatív. PE klinikai gyanúja esetén elvégzendő: emboliaforrás keresése (CD) + multislice (többszeletes) CT (ms-CT) vagy kombinált (perfúziós és inhalációs; V/Q) tüdőszcintigráfia, ill. lehetőség szerint transthoracalis (TTE), esetenként transoesophagealis (TEE) echokardiográfia. Bármelyik képalkotó pozitívítása esetén az antikoaguláns kezelés elindítandó.

A részletes, szakmákra és eljárásokra bontott ajánlásokat műtétes és nem műtétes csoportra bontva tárgyalja az irányelv, amely felölelni igyekszik valamennyi szakág és beavatkozástípus esetén a teendőket, a fentebb részletezett kockázati kategóriáknak megfelelően. Külön fejezet foglalkozik a stroke-megelőzéssel és a kardiovaszkuláris kórképekkel, valamint a csecsemő- és gyermekgyógyászat során alkalmazandó antikoagulálással.

Néhány fontosabb új szempont

Új célcsoportok megjelenésével korábban nem vagy röviden érintett területeken is részletes, konkrét ajánlások születtek:

- Fogászat- és szájszűrés
- Mellkassebészet (VATS kivételével nagy kockázati csoport, gyógyszeres profilaxis)
- A kóros elhízás műtéteinek gyógyszeres profilaxisa
- Onkológia/onkohematológia: nagy VTE-kockázat esetén LMWH aktív daganatos betegben, ill. a radio/kemoterápia idejére

Korábban is szereplő szakági ellátások (pl. bőrgyógyászat – égés; belgyógyászat – nephrosis, vesevéna-thrombosis; sepsis, háziiorvosi, geriátriai szem-

pontok) útmutatója részletes és konkrét javaslatokat tartalmaz.

- Új terápiás és profilaktikus szempontok, eszközök, speciális betegcsoportok
- Kp. ir. műtéteknél a gyógyszeres profilaxis a műtét után induljon
- LMWH-k előtérbe kerülése az UFH-val szemben
- Új, orális antikoagulánsok elhelyezése (rivaroxaban, dabigatran)
- A profilaxis időbeni kiterjesztése

- Az antikoaguláns kezelésben részesülők invazív ellátása (ún. áthidaló kezelés)

Az Irányelv kiter a VTE kezelésére, az alkalmazandó készítményekre, mellékhatásaikra, illetve azok megelőzésének és elhárításának lehetőségeire, illetve az antikoagulált betegek invazív ellátására is. Ez utóbbi során a legfontosabb az antikoaguláns profilaxis eredeti indikációinak mérlegelése a felfüggesztés okozta thromboemboliás és a tervezett beavatkozás kiváltotta vérzésveszéllyel.

Levelezési cím: Dr. Pfliegler György
DEOEC, Ritka Betegségek Tanszék, II. Belklinika, Belgyógyászati Intézet,
4032 Debrecen, Nagyerdei krt. 98.
E-mail: pfliegler@dote.hu