

MAGYAR BELORVOSI ARCHÍVUM

MBA

A MAGYAR BELGYÓGYÁSZ TÁRSASÁG LAPJA

A MAGYAR ÁLTALÁNOS ORVOSOK TUDOMÁNYOS EGYESÜLETE,
A MAGYAR ENDOKRINOLÓGIAI ÉS ANYAGCSERE TÁRSASÁG ÉS
A MAGYAR GASTROENTEROLÓGIAI TÁRSASÁG TÁMOGATÁSÁVAL



LX. ÉVFOLYAM



3/2007

CK



Hosszú távon
legkedvezőbb áron

*Bővülő
Kardiológiai
portfólio!*

RAMIPRIL 1a Pharma

2,5 mg

5 mg

10 mg

30 db tabletta

1a PHARMA

ÚJ!

Németországban
bevált gyógyszerek

több millió kezelt beteg

10 év tapasztalat

FELODIPIN 1a Pharma

5 mg

10 mg

30 db retard filmtabletta

1a PHARMA

AMLODIPIN 1a Pharma

5 mg

10 mg

30 db tabletta

1a PHARMA

SIMVASTATIN 1a Pharma

20 mg

30 mg

40 mg

30 db filmtabletta

1a PHARMA

METOPROLOL Z 1a Pharma

50 mg

100 mg

150 mg

30 db retard filmtabletta

1a PHARMA

ENALAPRIL 1a Pharma

5 mg

10 mg

20 mg

30 db tabletta

1a PHARMA



TELEFAX:

(36 1) 430 2679



E-MAIL:

1apharma.hungary@1apharma.com



POSTACÍM: 1a Pharma
1301 Budapest, Pf. 66.



HONLAP:

www.1apharma.hu



INFORMÁCIÓ:

(36 1) 430 2676

MIBA

SEMMELWEIS EGYETEM
Budapest, 1085 Üllői út 26.
Központi Könyvtár

A MAGYAR BELGYÓGYÁSZ TÁRSASÁG LAPJA

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

	175	BELGYÓGYÁSZATI KÖTELEZŐ SZINTEN TARTÓ TANFOLYAM PROGRAMJA
		ELŐADÁS ÖSSZEFOGLALÓK
DR. PIRÓTH ZSOLT	177	AKUT KORONÁRIA SZINDRÓMA MODERN KEZELÉSE
DR. FÖLDESI CSABA	179	A RITMUSZAVAROK NEM FARMAKOLÓGIAI KEZELÉSE
DR. ANDRÉKA PÉTER	180	A SZÍVELÉGTELENSÉG DIAGNOSZTIKÁJÁNAK ÉS KEZELÉSÉNEK ÚJABB MEGKÖZELÍTÉSE
DR. NAGY VIKTOR	183	AZ ANTIHIPERTENZÍV GYÓGYSZERVÁLASZTÁS SZEMPONTJAI
DR. BARNA ISTVÁN	188	A VESE ÉS A HYPERTONIA
DR. SZENTIRMAY ZOLTÁN DR. SZÁNTÓ ANDRÁS	191	A HPV-VEL ÖSSZEFÜGGŐ BETEGSÉGEK ELSŐDLEGES PREVENCIÓJA
DR. HERSZÉNYI LÁSZLÓ	193	A COLORECTALIS TUMOROK SZŰRÉSE
DR. KOCSIS JUDIT	196	A COLORECTALIS DAGANATOK KEZELÉSE
DR. SRÉTER LÍDIA	198	MÁJDAGANATOK
DR. PAPP JÁNOS	200	AZ EMÉSZTŐRENDSZERI ENDOSZKÓPIA 2007
DR. BANAI JÁNOS	203	A VÉKONYBÉL BETEGSÉGEINEK KORSZERŰ SZEMLÉLETE
DR. MÚZES GYÖRGYI	205	SZISZTÉMÁS AUTOIMMUN KÓRKÉPEK EMÉSZTŐRENDSZERI MEGNYILVÁNULÁSAI
DR. SZALAY FERENC	207	NEM-ALKOHOLOS STEATOHEPATITIS (NASH) – AZ ÚJ JÁRVÁNY
DR. DEMETER JUDIT	209	ÚJ UTAK A NON-HODGKIN LYMPHOMÁK DIAGNOSZTIKÁJÁBAN ÉS KEZELÉSÉBEN
DR. MASSZI TAMÁS	213	CSONTVELŐ-TRANSZPLANTÁCIÓ
DR. DEMETER JUDIT	216	IDÜLT MIELOPROLIFERATÍV BETEGSÉGEK
DR. GÉHER PÁL	223	A REUMATOLÓGIA AKTUÁLIS KÉRDÉSEI
DR. SOMOGYI ANIKÓ	225	A CUKORBETEGSÉG INZULINKEZELÉSE
DR. WINKLER GÁBOR	231	AZ ORÁLIS ANTIDIABETIKUS KEZELÉS ÚJ LEHETŐSÉGEI
DR. JERMENDY GYÖRGY	238	A 2-ES TÍPUSÚ DIABETES KEZELÉSI STRATÉGIÁJA AZ ÚJ SZAKMAI IRÁNYELVEK TÜKRÉBEN
DR. HOSSZÚFALUSI NÓRA	245	A CUKORBETEGSÉG AKUT ÉS KRÓNIKUS SZÖVŐDMÉNYEI

DR. SZATHMÁRI MIKLÓS	245	AZ OSTEOPOROSIS DIAGNOSZTIKÁJÁNAK ÉS TERÁPIÁJÁNAK AKTUÁLIS KÉRDÉSEI
DR. HORVÁTH CSABA	250	HYPERCALCAEMIA, HYPERCALCIURIA, VESEKÖVESSÉG
DR. PÁNCZÉL PÁL	252	A MOZGÁSSZERVI BETEGSÉGEK DIFFERENCIÁLDIAGNÓZISA
DR. BANAI JÁNOS	257	A COLITIS ULCEROSA AKTUÁLIS KEZELÉSE – 2007
DR. MIHELLER PÁL	258	A GYULLADÁSOS BÉLBETEGSÉGEKET KÍSÉRŐ OSTEOPOROSIS
DR. FEKETE BÉLA	261	AZ AUTOIMMUN BETEGSÉGEK ÚJABB KEZELÉSI LEHETŐSÉGEI
DR. KALABAY LÁSZLÓ	264	AZ AUTOIMMUN BETEGSÉGEK ÚJABB DIAGNOSZTIKUS ELJÁRÁSAI
DR. KAPOCSI JUDIT	268	GENERIKUS GYÓGYSZEREK
DR. TÓTH MIKLÓS	271	A PAJZSMIRIGYMŰKÖDÉS ZAVARÁNAK KLINIKAI ÉS SZUBKLINIKAI FORMÁI
DR. SZÜCS NIKOLETTE	273	GONÁDMŰKÖDÉS ENDOKRIN ZAVARAI
DR. IGAZ PÉTER	274	PARANEOPLASZTIKUS ENDOKRIN SZINDRÓMÁK
DR. RÁCZ KÁROLY	276	NEUROENDOKRIN DAGANATOK
DR. LUDWIG ENDRE	279	AZ ÉSSZERŰ ANTIBIOTIKUS KEZELÉS
DR. JÁRAI ZOLTÁN	281	ARTERIOSCLEROSIS
DR. KARÁDI ISTVÁN	283	AZ ANTILIPAEMIÁS KEZELÉS JELENTŐSÉGE AZ ATHEROSCLEROSIS REGRESSZIÓJÁBAN
DR. DEÁK GYÖRGY	287	A VESEBIOPSZIA SZEREPÉNEK ÚJRAÉRTÉKELÉSE
DR. MERKELY BÉLA DR. BÁRCZI GYÖRGY DR. BECKER DÁVID	293	SZTATINOK AZ AKUT KORONÁRIA SZINDRÓMA KEZELÉSÉBEN
DR. KISS RÓBERT GÁBOR	297	A HYPERTONIA KEZELÉSE GYÓGYSZERES KOMBINÁCIÓKKAL ÉS A KARDIOVASZKULÁRIS KOCKÁZAT
DR. HERSZÉNYI LÁSZLÓ	299	A GASTROOESOPHAGEALIS REFLUX BETEGSÉG LEGÚJABB OSZTÁLYOZÁSA: MONTREAL-KLASSZIFIKÁCIÓ
DR. DEMETER PÁL	303	A GERD ÉS AZ ALVÁSZAVAROK
DR. RÁCZ ISTVÁN	304	HELICOBACTER PYLORI 2007
DR. KARÁDI ISTVÁN	306	A KOLESZTERINSZINTÉZIS ÉS -FELSZÍVÓDÁS EGYÜTTES GÁTLÁSÁNAK JELENTŐSÉGE AZ ATHEROSCLEROSIS TERÁPIÁJÁBAN
DR. NAGY VIKTOR	312	HATÉKONY VÉRNYOMÁSKONTROLL ANGIOTENZINRECEPTOR-ANTAGONISTÁVAL

DR. BLÁZOVICS ANNA	315	COELIAKIA KONSZENZUSKONFERENCIA – BESZÁMOLÓ
	318	ÖSZTÖNDÍJ FIATAL EURÓPAI KUTATÓKNAK
	319	A MAGYAR HEMATOLÓGIAI ÉS TRANSZFÚZIOLÓGIAI TÁRSASÁG XXI. KONGRESSZUSA

Belgyógyászati kötelező szinten tartó tanfolyam

2007. május 7–10.

Program

2007. május 7., hétfő

- 8.45–08.55 Megnyitó – *Dr. Tulassay Zsolt*
- 9.00–11.45 **Kardiológia – Üléselnök: Dr. Andréka Péter**
9.00– 9.35 Akut koronária szindróma modern kezelése
(*Dr. Piróth Zsolt*)
9.35–10.10 A ritmuszavarok nem farmakológiai kezelése
(*Dr. Földesi Csaba*)
10.10–11.45 A szívelégtelenség diagnosztikájának és kezelésének újabb megközelítése (*Dr. Andréka Péter*)
11.45–12.45 *Ebéd*
- 13.00–14.00 **A szív és érrendszeri betegségek aktuális kérdései – Üléselnök: Dr. Merkely Béla**
1. Sztatinok az akut koronária szindróma kezelésében
(*Dr. Merkely Béla*)
2. A hypertonia kezelése gyógyszeres kombinációkkal és a kardiovaszkuláris kockázat
(*Dr. Kiss Róbert Gábor*)
- 14.00–14.50 **Hypertonia – Üléselnök: Dr. Nagy Viktor**
14.00–14.25 Az antihipertenzív gyógyszerválasztás szempontjai
(*Dr. Nagy Viktor*)
14.25–14.50 A vese és a hypertonia (*Dr. Barna István*)
14.50–15.10 *Szünet*
- 15.10–16.30 **Onkológia – Üléselnök: Dr. Sréter Lídia**
15.10–15.35 HPV-vel összefüggő betegségek elsődleges prevenciója
(*Dr. Szántó András*)
15.35–15.50 Colorectalis tumorok szűrése (*Dr. Herszényi László*)
15.50–16.10 Colorectalis daganatok kezelése (*Dr. Kocsis Judit*)
16.10–16.30 Májdaganatok (*Dr. Sréter Lídia*)

2007. május 8., kedd

- 9.15–10.30 **Gastroenterológia – Üléselnök: Dr. Papp János**
9.15– 9.50 Az emésztőrendszeri endoszkópia 2007 (*Dr. Papp János*)
9.50–10.30 A vékonybél betegségeinek korszerű szemlélete
(*Dr. Banai János*)
10.30–10.50 *Szünet*
- 10.50–12.00 **Hepatológia – Üléselnök: Dr. Szalay Ferenc**
10.50–11.20 Szisztémás autoimmun kórképek emésztőrendszeri megnyilvánulásai (*Dr. Múzes Györgyi*)
11.20–12.00 Nem-alkoholos steatohepatitis (NASH) – az új járvány
(*Dr. Szalay Ferenc*)
12.00–13.00 *Ebéd*

MBA

MAGYAR BELORVOSI ARCHÍVUM

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

Főszerkesztő / Editor in Chief:

Dr. Szathmári Miklós

E-mail: szatmik@bel1.sote.hu

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. Rácz 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, Hermina 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
4200 Ft, közületeknek 6825 Ft Áfával.

A Magyar Belgyógyász Társaság tagsági

díja tartalmazza a lap előfizetési díját.

Megjelenik kéthavonta. A lapot az előfizetés
beérkezésétől postázzuk.

Magyar Belorvosi Archívum © 2007. 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>

- 13.00–14.00 A gyomorszekréció-gátlás 2007 – Üléselnök: Dr. Tulassay Zsolt**
 1. A GERD legújabb osztályozása: Montreal-klasszifikáció (Dr. Hersényi László)
 2. A GERD és az alvászavarok (Dr. Demeter Pál)
 3. Helicobacter pylori 2007 (Dr. Rácz István)
 4. Hatékony gyógyszerelés – jogszabályok (Dr. Dobos Éva)

- 14.00–16.00 Hematológia és farmakológia – Üléselnök: Dr. Demeter Judit**
 14.00–14.30 Új utak a non-Hodkin lymphomák diagnosztikájában és kezelésében (Dr. Demeter Judit)
 14.30–15.10 Csontvelő-transzplantáció (Dr. Masszi Tamás)
 15.10–15.40 Idült mieloproliferatív betegségek (Dr. Demeter Judit)
 15.40–16.00 A reumatológia aktuális kérdései (Dr. Géher Pál)

2007. május 9., szerda

- 9.00–11.00 Diabetológia – Üléselnök: Dr. Somogyi Anikó**
 9.00– 9.30 A cukorbetegség inzulinkezelése (Dr. Somogyi Anikó)
 9.30–10.00 Az orális antidiabetikus kezelés új lehetőségei (Dr. Winkler Gábor)
 10.00–10.30 A 2-es típusú diabetes kezelési stratégiája az új szakmai irányelvek tükrében (Dr. Jermendy György)
 10.30–11.00 A cukorbetegség akut és krónikus szövődményei (Dr. Hosszúfalusi Nóra)
 11.00–11.20 Szünet

- 11.20–12.30 Csontanyagcsere – Üléselnök: Dr. Szathmári Miklós**
 11.20–11.45 Az osteoporosis diagnosztikájának és terápiájának aktuális kérdései (Dr. Szathmári Miklós)
 11.45–12.10 Hypercalcaemia, hypercalciuria, vesekövesség (Dr. Horváth Csaba)
 12.10–12.30 A mozgásszervi betegségek differenciáldiagnózisa (Dr. Pánczél Pál)
 12.30–13.30 Ebéd

- 13.30–14.10 A gyulladásos bélbetegségek aktuális kérdései – Üléselnök: Dr. Banai János**
 1. A colitis ulcerosa aktuális kezelése – 2007 (Dr. Banai János)
 2. A gyulladásos bélbetegségeket kísérő osteoporosis (Dr. Miheller Pál)

- 14.10–16.00 Immunológia és reumatológia – Üléselnök: Dr. Fekete Béla**
 14.10–14.50 Az autoimmun betegségek újabb kezelési lehetőségei (Dr. Fekete Béla)
 14.50–15.30 Az autoimmun betegségek újabb diagnosztikus eljárásai (Dr. Kalabay László)
 15.30–16.00 Generikus gyógyszerek (Dr. Kapocsi Judit)

2007. május 10., csütörtök

- 9.00–11.00 Endokrinológia, genetika és antibiotikus kezelés – Üléselnök: Dr. Rácz Károly**
 9.00– 9.30 A pajzsmirigyműködés zavarának klinikai és szubklinikai formái (Dr. Tóth Miklós)
 9.30–10.00 Gonádműködés endokrin zavarai (Dr. Szücs Nikolette)
 10.00–10.30 Paraneoplasztikus endokrin szindrómák (Dr. Igaz Péter)
 10.30–11.00 Neuroendokrin daganatok (Dr. Rácz Károly)
 11.00–11.20 Szünet
 11.20–12.00 Az ésszerű antibiotikus kezelés (Dr. Ludwig Endre)
 12.00–13.00 Ebéd

- 13.00–14.00 Hyperlipidaemia és hypertonia – Üléselnök: Dr. Karádi István**
 1. A koleszterinszintézis és -felszívódás együttes gátlásának jelentősége az atherosclerosis terápiajában (Dr. Karádi István)
 2. Hatékony vérnyomáskontroll angionenzinreceptor-antagonistával (Dr. Nagy Viktor)

- 14.00–16.00 Zsírsanyagcsere és nephrológia – Üléselnök: Dr. Karádi István**
 14.00–14.40 Arteriosclerosis (Dr. Járαι Zoltán)
 14.40–15.30 Az antilipemiás kezelés jelentősége az atherosclerosis regressziójában (Dr. Karádi István)
 15.30–16.00 A vesebiopszia szerepének újraértékelése (Dr. Deák György)
 16.00 Zárzó – Dr. Karádi István

AKUT KORONÁRIA SZINDRÓMA MODERN KEZELÉSE

Dr. Piróth Zsolt

Gottsegen György Országos Kardiológiai Intézet, Budapest

Az akut koronária szindróma (ACS) klinikai spektrumába tartozó instabil angina, „nem-ST-elevációs” miokardiális infarctus (NSTEMI) – amelyeket közösen „nem-ST-elevációs” akut koronária szindrómának (NSTEMACS) hívunk – és „ST-elevációs” miokardiális infarctus (STEMI) közös patogenezissel bír: az atheroscleroticus plakk ruptúrája, ill. eróziója, változó mértékű thrombosissal és disztális embolizációval. A klinikai gyakorlatban fontos a STEMI elkülönítése a többi ACS formától, mivel ezt általában akut, totális koronáriaokklúzió okozza, ezért a cél a gyors, teljes és tartós reperfüzió fibrinolízissal – ha nem áll fenn kontraindikáció –, vagy primer perkután koronáriainterenciával (PCI), amennyiben ez technikailag kivihető. NSTEMACS-ban a kezelés célja az ischaemia és a tünetek csökkentése, a szövődmények megelőzése.

Az ACS diagnosztikájának alapja az anamnézis felvétele: a mellkasi fájdalom tisztázása; sok esetben (főként a nagyon fiatalokban, vagy nagyon idősekben, a diabetesesek és a nők között) azonban atípusos megnyilvánulással kell számolnunk.

A fizikális vizsgálat a legtöbb esetben nem igazol kóros eltérést, a vizsgálat célja a mellkasi fájdalom extrakardiális okainak kizárása, ill. az ACS szövődményeinek, a hemodinamikai instabilitásnak a felismerése.

Óriási az EKG diagnosztikus értéke, optimális esetben a görbe a zajló panasz alatt készül. Cél az, hogy a mellkasi fájdalommal érkező beteg ellátása során a lehető leggyorsabban készüljön EKG és azt megfelelő gyakorlatú klinikus a beteg érkezését követő 10 percen belül ki is értékelje. Legnagyobb diagnosztikus értékkel a két összetartozó elvezetésben észlelt min. 0,1 mV-os ST-eleváció bír: tartós (min. 20 perces) mellkasi fájdalom fennállása esetén így azonnal felállítható a legmagasabb időfaktorú ACS entitás, a STEMI diagnózisa és a betegnél haladéktalanul el kell kezdeni a reperfüzió mérlegelését. Ugyanakkor az ACS-sel érkezők többségénél nem STEMI áll fenn, ilyenkor az EKG mutathat ST-depressziót, T-hullám-abnormitást, vagy lehet teljesen normális is, azaz normális EKG nem zárja ki a zajló ACS-t!

Az ACS legfontosabb laborvizsgálata a szívizom-specifikus troponin-I, vagy -T (cTnI, cTnT) -vizsgálat, amelynek diagnosztikus értéke meghaladja a CK-, ill. CK-MB-vizsgálatét, és mára a szívinfarctus diagnosztikájának alappillérévé vált. Fontos azonban annak ismerete, hogy a cTnI-, ill. cTnT-vizsgálatot megfelelő időben kell elvégeznünk ahhoz, hogy a szívinfarctus kizárható legyen: mivel mindkét marker legkorábban 4–6 órával

a miokardiális infarctus kezdete után mutatható ki a szérumból, ezért ennél rövidebb ideje fennálló mellkasi fájdalom esetén a cTnI-, ill. cTnT-vizsgálat álnegatív eredményt adhat. Így a vizsgálatot 6–12 órával a felvétel után meg kell ismételni ahhoz, hogy a miokardiális nekrosis megnyugtatóan kizárható legyen.

A mellkasi fájdalommal érkező betegnél a fenti 4 diagnosztikus módszer integrált alkalmazásával a mellkasi fájdalmat extrakardiálisnak, krónikus stabil anginának, „lehetséges”, vagy „biztos” ACS-nek kell kategorizálnunk a lehető leggyorsabban. Az utóbbi két esetben kórházi felvétel szükséges. A „lehetséges” ACS vizsgálatának ideális helye a „Chest Pain Unit”, ahol költséghatékony módon lehetőség van folyamatos monitorozás mellett a 6–8 órás megfigyelést követően elvégzett markervizsgálatokkal, szükség szerint terhelésses vizsgálatokkal a kis kockázatú, emittálható betegek kiszűrésére.

Az ACS miatt kórházba felvett betegeknél azonnal ágynyugalom, folyamatos EKG-monitorozás megkezdése, kontraindikáció hiányában szublingvális, majd intravénás nitroglycerin (NG) adása, hypoxia (pulzoximetriával észlelt 90%-nál alacsonyabb artériás oxigénszaturáció) esetén oxigén adása, ill. NG-re nem oldódó mellkasi fájdalom esetén intravénás, 3–5 mg-os bolusokban szükség szerint ismételt adagolt morfin, illetve, amennyiben nincs ellenjavallata, béta-blokkoló adása szükséges. A fenti antiischaemiás kezelés mellett a terápia alappillére az antitrombotikus kezelés, amelynek egyes elemei minden ACS-ban alkalmazandóak, más elemei azonban differenciáltan indikáltak, függően attól, hogy STEMI-t, vagy NSTEMACS-t kezelünk.

Minden ACS-ben azonnal telítő adagú – 162–325 mg – aszpirint (ASA) kell adnunk, hacsak a beteg nem allergiás az ASA-ra, vagy nem rendszeres ASA-szedő; utóbbi esetben elegendő a fenntartó 75–162 mg/nap adag folytatása. Telítéskor preferálandó a buccalis felszívódó vagy intavénás ASA-adagolás, kerülendőek az enterális felszívódó ASA-készítmények. Az ASA-ra allergiás betegeket thienopyridin-kezelésben kell részesíteni: kedvezőbb mellékhatás-profilja és a nagyobb tapasztalat okán preferálandó a clopidogrel. Amennyiben nem áll fenn kontraindikáció (pl. tervezett sürgős CABG műtét), az ASA és a clopidogrel együtt adandó minimum 1 hónapig, de ha a betegnél nincs nagy vérzéses kockázat, lehetőség szerint 12 hónapig. Emellett NSTEMACS-ban heparin (frakcionált heparin intavénásan a PTI-hez illesztve, vagy testsúly szerint adagolt kis molekulatömegű heparin [LMWH] szubkután)

és tervezett PCI esetén glikoprotein IIb/IIIa-blokkoló adandó. NSTEACS-ben, amennyiben PCI-t nem tervezzük/arra nincs lehetőség, de a betegnél folyamatosan miokardiális ischaemia vagy troponin-emelkedés, ill. egyéb nagy rizikót jelző körülmény áll fenn, eptifibatid vagy tirofiban adandó. NSTEACS-ben nem indikált a trombolitikus kezelés! Valódi poszterior lokalizációjú miokardiális infarctusban, ill. feltehetően újkeletű BTSZB-kel járó tartós mellkasi fájdalomban azonban indikált a fibrinolízis, ezeket ugyanis STEMI-nek tartjuk.

STEMI-ben legnagyobb hangsúlyt a reperfúzióra kell helyezni, ennek módjai a fibrinolízis, ill. a primer PCI. A reperfúziós kezelés általában a STEMI első 12 órájában indikált, de alkalmazható a fájdalom kezdetétől számított 12–24 óra között is, amennyiben a mellkasi fájdalom és az ST-eleváció továbbra is perzisztál. Azt, hogy a két reperfúziós stratégia közül melyiket választjuk, négy szempont határozza meg: a tünetek kezdetétől eltelt idő, a STEMI kockázata, a vérzés kockázata és a gyakorlott PCI-laborba történő eljuttatás okozta késlekedés mértéke.

A fibrinolitikumok (sztreptokináz, urokináz, ill. szöveti plazminogénaktivátor [tPA] -derivátumok) intavénásan kerülnek alkalmazásra. Fő veszélyük a vérékenység, PCI-hez képest hátrányuk a kisebb hatékonyság az infarctust okozó koronáriaelzáródás megoldásában, viszont jelentős előnyük a könnyű hozzáférhetőség, ill. a relatív olcsóság. Ma Magyarországon leggyakrabban sztreptokinázt használunk (intavénásan 1,5 ME/1 óra), amely bakteriális eredetű fehérje, azonban a korábbi gyakorlattal ellentétben nem javasolt a szteroidkezelés az allergiás szövödmények kivédésére. Fibrinspecifikus szer (altepláz, retepláz, tenectepláz) mellett teljes dózisú heparinkezelés szükséges, nem fibrinspecifikus trombolitikum (sztreptokináz, urokináz) mellett ez nem szükséges, kivéve, ha a véralvadás-gátlásnak önálló indikációja áll fenn (pl. pitvarfibrilláció, intrakavitális trombus, nagy, anterior lokalizációjú miokardiális infarctus).

A STEMI fibrinolitikus kezelésének abszolút kontraindikációi:

1. intrakraniális vérzés az anamnézisben;
2. ismert cerebrális vaszkuláris eltérés (pl. arteriovenosus malformáció);
3. ismert (primer vagy metasztatikus) malignus intrakraniális daganat;
4. 3 hónapon belüli ischaemiás stroke (KIVÉVE a 3 órán belüli ischaemiás stroke-ot);
5. aorta-dissectio gyanúja;
6. aktív vérzés vagy vérzéses diathesis (kivéve a menstruációt);
7. 3 hónapon belüli jelentős arc- vagy koponyaűri trauma.

A primer PCI igen nagy hatékonyságú (sikerarány >95%), gyakorlott kézben (ez mind a labortól, mind az operatórtól függ) igen biztonságos eljárás, amellyel a halálozás, a recidív infarctus, és a recidív ischaemia, a stroke, ill. az intrakraniális vérzés kockázata szignifi-

kánsan kisebb, mint a fibrinolízissel. Hátránya azonban az, hogy jóval kevésbé hozzáférhető, gyakorlott teammunkát igényel, így általában a fibrinolízishez képest csak nagyobb késéssel érhető el, márpedig ennek a STEMI legkorábbi szakaszában, első három órájában, kiemelt jelentősége van. Az elmondottak figyelembevételével:

- Fibrinolízis javasolt:
 - Tünetek kezdetétől eltelt idő 3 óránál nem több és a PCI a fibrinolízishez képest 60 percnél nagyobb késlekedéssel jár (fibrinspecifikus trombolitikum javasolt).
 - Ha az invazív stratégia lehetősége nem adott.
 - Katéteres labor nem hozzáférhető.
 - Vaszkuláris behatolási kapu hiányában.
 - A katéteres labor nem gyakorlott (operátor 75-nél kevesebb primer PCI-t végez évente, a laborban 36-nál kevesebb primer PCI történik évente).
 - Ha az invazív stratégia túl nagy idővesztéssel jár.
 - Hosszú transzport szükségessége.
 - A „door-to-balloon” és a „door-to-needle” idők különbsége az 1 órát meghaladja (fibrinspecifikus trombolitikumra vonatkozik).
 - Ha a „door-to-balloon” idő a 90 percet meghaladja.
- Invazív stratégia javasolt:
 - Gyakorlott PCI-laboratórium szívsebészeti háttérrel adott.
 - Az operátor több mint évi 75 primer PCI-t végez évente, a laborban évi min. 36 primer PCI történik.
 - A „door-to-balloon” idő nem haladja meg a 90 percet.
 - A „door-to-balloon” és a „door-to-needle” idők különbsége kevesebb 1 óránál.
 - Nagy kockázatú STEMI.
 - Kardiogén sokk.
 - Killip-osztály ≥ 3 .
 - A fibrinolízis kontraindikációja esetén.
 - A tünetek kezdetétől több mint 3 óra telt el.
 - A STEMI diagnózisa kétséges.

Megjegyzés: „door”: a STEMI diagnózisa felállításának pillanata, „needle”: a thrombolysis megkezdése, „balloon”: az infarctust okozó érben az első, reperfúziót eredményező ballon felfújásának pillanata.

Primer PCI során kizárólag az infarctusért felelős éren végzünk intervenciót, kivétel a kardiogén sokk, amikor törekszünk a teljes revaszkularizációra. A kardiogén sokk abból a szempontból is kivétel, hogy az intervenció időablaka kiszélesedik: nem csupán az infarctus első 12 órájában, hanem az infarctus első 36 órájában, a sokk kezdetétől számított első 18 órában indikált a PCI. Súlyos szívelégtelenséggel, hemodinamikai, ill. elektromos instabilitással vagy perzisztáló ischaemiával járó esetekben 12–24 órán belül indikált az intervenció elvégzése, míg ha e szövödmények egyike sem áll fenn, az első 12 órában.

Primer PCI során, mint minden ACS-ben, a fentiek szerint a beteget ASA- és clopidogrel-kezelésben kell

részesíteni – utóbbival kapcsolatban egyre több adat támasztja alá a 600 mg-os telítő, majd napi 75 mg-os adag optimális voltát. Emellett az intervenció kapcsán a betegek intavénásan frakcionálatlan heparint kapnak, ill. általában GpIIb/IIIa blokkoló kezelésben részesülnek.

A kórházi szakban a fentiekén túl az ACS minden formájában javallt a tartós béta-blokkoló kezelés (kivéve, ha annak kontraindikációja áll fenn), ill. általában az ACE-gátló kezelés (különösen szívélgtelenség, szisztolés balkamra-diszfunkció, anterior lokalizációjú miokardiális infarctus, ill. diabetes mellitus esetén) – amennyiben a beteg ACEI-intoleráns, az angiotenzin-receptor-blokkoló kezelés – és a lipidcsökkentő kezelés: a diéta (napi max. 200 mg koleszterin bevitel) mellett preferálandóak a sztatinok. Ha a betegnél nem áll fenn veseelégtelenség vagy hyperkalaemia, aldoszteron-antagonista alkalmazandó a fentiek mellett csökkentet balkamra-funkció, vagy manifeszt szívélgtelenség, ill. diabetes mellitus esetén.

A rekonvaleszcencia során igen nagy jelentősége van a beteg edukációjának, amelynek során az alábbiak jelentőségére kell felhívunk a figyelmet:

- Dohányzás teljes és végleges elhagyása.
- Megfelelő vérnyomáskontroll (cél általában 140/90 Hgmm alatti érték, kivéve diabetesben, ill. krónikus vesebetegségben, amikor 130/80 Hgmm).
- Megfelelő vérzsírkontroll diétával (napi max. 200 mg koleszterint tartalmazó étrend, telített zsírok a teljes kalóriabevitel max. 7%-át teszik ki) és gyógyszeres kezeléssel (sztatinokkal, amennyiben ez elégtelen, fibrát vagy niacin hozzáadásával).
- Fizikai aktivitás (minimum napi 30 percig, heti minimum 3–4 napon).
- Testsúlykontroll (cél BMI 18,5–24,9 kg/m², derék-körfogát nőkben 87 cm, férfiakban 99 cm alatt).
- Megfelelő diabetes mellitus kezelés (cél HbA_{1c} <7%).

A RITMUSZAVAROK NEM FARMAKOLÓGIAI KEZELÉSE

Dr. Földesi Csaba

Gottsegen György Országos Kardiológiai Intézet, Budapest

Az utóbbi időben az elektrofiziológiai technikák fejlődésével és a tudásanyag bővülésével a különböző ritmuszavarok, illetve az ezen arrhythmia okozta, gyakran életveszélyes problémák megoldásaként új, nem gyógyszeres kezelési lehetőségek váltak lehetővé. Az új módszerek alkalmazása és térnyerése a klinikai gyakorlatban drámaian megváltoztatta az e betegségekben szenvedő páciensek életminőségét és élettartalmát. A klinikai arrhythmiaoknak a legújabb időszakban előtérbe került (pitvarfibrilláció, szívélgtelenség és társuló arrhythmia) korszerű, nem farmakológiai kezelési módjaira helyezném a hangsúlyt.

A bradyarrhythmia, illetve az életet veszélyeztető malignus kamrai arrhythmia (kamrai tachycardiák, kamrafibrilláció) kezelésének régóta alkalmazott módja a pacemaker (PM), illetve implantálható kardioverter defibrillátor (ICD) kezelés. A konvencionális pacemaker technikák (együregű [VVI, AAI] és a kétüregű [DDD] PM rendszerek) mellett az utóbbi időben egyre gyakrabban végzünk háromüregű (biventrikuláris) PM/ICD implantációt. Számos evidencia támasztja alá, hogy a súlyos szívélgtelenségben szenvedő betegeknél gyakran detektálható interventrikuláris, illetve intraventriculáris disszinkronia a kontrakciók alatt. Ezen disszinkronia paradox septummozgást, fokozott falfeszülést, csökkenő végdiasztolés telődést és fokozott mitrális regurgitációt okoz, illetve növeli a szív oxigénigényét,

mely folyamatok a kamrai remodeling és a myocardium funkciójának további romlásának irányába hatnak. A fent említett hatások összeadódva növelik a súlyos szívélgtelenségben (NYHA III–IV. klinikai stádium) szenvedő betegek mortalitását (részben a pumpafunkció romlása, részben a keringési elégtelenség progressziójakor detektálható halmozott malignus kamrai arrhythmia révén). Mindezek alapján azoknál a NYHA III–IV. stádiumban lévő, optimális gyógyszeres kezelés ellenére progrediáló vagy stagnáló szívélgtelenségben szenvedő betegeknél, akiknél ezen disszinkronia igazolható (az EKG-n látható Tawara-szár-blokk, illetve szöveti Doppler-echokardiográfia által detektált késés által) megfontolandó a reszinkronizációs pacemaker (CRT), illetve reszinkronizációs ICD (CRT-D) kezelés megkezdése, biventrikuláris PM/ICD rendszer implantációjával. A kontrakciók szinkronizálása által javul a szív pumpafunkciójának effektivitása (az oxigénigény növekedése nélkül), csökkenhet az életveszélyes kamrai arrhythmia fellépésének esélye, visszafordítható a kamrai remodeling és lassulhat/visszafordulhat a szívélgtelenség progressziója is.

Az elmúlt 20 évben a nem életet veszélyeztető és így nem ICD-implantációval kezelendő tachyarrhythmia közül számos ritmuszavar arrhythmia szubsztájának eliminációja vált lehetségessé katéterterápiás (rádiofrekvenciás vagy krioenergia által) eszközökkel,

ami miatt a katéteres abláció gyakran elsőként választandó kezelési módszerré vált. E ritmuszavarok közé a paroxizmális szupraventrikuláris tachycardiák (PSVT) nagy része (AV-csomó reentry tachycardia [AVNRT], WPW-szindróma és következményes atrioventrikuláris reentry tachycardia [AVRT], pitvari tachycardiák és a típusos pitvari flutter) tartozott. Sokáig csak álom volt a pitvarfibrilláció (AF) mint a klinikai gyakorlatban leggyakoribb tartós ritmuszavar kuratív kezelhetősége katéteres ablációs módszerekkel. Ezzel a beavatkozással az addig egyedülállóan effektív, de az igen nagy megterheléssel és perioperatív kockázattal járó (nyitott mellkason végzett szívűtét) ún. sebészi MAZE opus sikerességét lehet elérni számottevően kisebb kockázat és megterhelés mellett, amivel párhuzamosan a kezelhető betegek száma is jelentősen megnőtt.

A pitvarfibrilláció előfordulása az életkor előrehaladtával növekszik és gyakran társul strukturális szívbetegségekhez. A Framingham-vizsgálat alapján a pitvarfibrilláló férfiak 20,6%-ának, a nők 26%-ának volt valamilyen stádiumú keringési elégtelensége, szemben a nem fibrilláló betegek közt észlelt 3,2 (férfiak) és 2,9%-os (nők) gyakorisággal, ami 4,5-szeres (férfiak), illetve 5,9-szeres (nők) rizikónövekedést jelent.

Pitvarfibrillációkor számos morfológiai és biokémia változás lép fel a pitvari szívizomzatban, melyek a ritmuszavar fenntartásában jelentős szerepet játszanak. Közülük is kiemelendő a pitvari remodeling, mely szerepet játszhat a paroxizmális AF krónikussá válásában, illetve a gyógyszeres, valamint az elektromos kardioverziós kísérletek sikertelenségében hosszán tartó AF esetén. Elektrofiziológiai vizsgálatok alapján a pitvari remodeling (melynek első lépésében elektromos remodelingről, második lépésében már strukturális remodelingről van szó) hátterében 2 fő mechanizmus igazolható: a miokardiális falfeszülés által kiváltott és a pulmonális vénák falában jelen lévő abnormális elektromos aktivitás (fokális gócok), illetve a pitvari effektív refrakter periódus (AERP) megrövidülése. Sokáig kérdéses volt a választandó kezelési stratégia (kamrafrekvencia-kontroll vagy kardioverzió) kérdése is. Korábbi vizsgálatok azt igazolták, hogy a krónikus AF kardioverziója és a sinusritmus megtartása javítja a

terhelhetőséget és csökkenti a klinikai tüneteket, a szívégtelenségben szenvedő betegekben pedig csökken a mortalitás és javul a NYHA státusz.

Az elektrofiziológiai módszerek és technikák fejlődésével a helyzet napjainkra drámaian megváltozott. Az 1990-es évek közepén kezdődött a pitvarfibrilláció okainak elektrofiziológiai vizsgálata, aminek alapján az addigi elképzelés jelentősen átalakult. E vizsgálatok során kiderült, hogy a paroxizmális, illetve a perzisztens AF iniciátoraként és triggerként anatómiailag jól körülírható helyeken elhelyezkedő gócok játszanak domináló szerepet. E gócok jellemzően a bal pitvarban, a tüdővéna beszájadása környékén helyezkednek el. Mivel a gócok elhelyezkedése jól ismert, lehetőség nyílt a gócok eliminálására ablációs módszerekkel. A fenti beavatkozás eredményessége 80% (első procedura után) és 90–95% (második procedura után) paroxizmális AF és 80% permanens AF esetén, gyakorlott „high volume” centrumokban. Kevésbé gyakorlott „low volume” centrumokban is eléri a 73%-ot paroxizmális AF és a 45%-ot permanens AF esetén. A Pappone és msai által 2004-ben közzétett összefoglalás alapján nem volt kizáró tényező a PV izolációs abláción átesett betegeknek a meglévő mitrális vitium, illetve az ismert és kezelt, akár gravis szívégtelenség sem (több mint 4000 általuk ablált beteg 28%-ának volt mitrális vitiuma, 21% volt a szívégtelenségben és 17% a dilatatív cardiomyopathiában szenvedő betegek aránya). Ezen ablációs beavatkozás után a bal kamrai dimenziók szignifikáns javulásáról számoltak be a procedura után 12 hónappal, mellyel párhuzamosan a betegek klinikai és NYHA stádiuma is javult (pl. az átlag ejekciós frakció 35%-ról 54%-ra nőtt). Legújabbban biztató és tartósan a sinusritmust megtartó eredményekről számoltak be permanens pitvarfibrilláció eseteiben végzett kiterjesztett transzkatóéteres ablációs beavatkozások (nem csak pulmonális vénák, hanem a jobb és pitvarban végzett többszörös ablációk) során is.

A kardiológia ezen rendkívül dinamikus területén a közeljövőben további előrelépés várható, aminek eredményeként nem csak az indikációs terület kiszélesedése prognosztizálható, hanem a sikerarány növekedése mellett a periprocedurális kockázat is csökkenthetővé válik.

A SZÍVELÉGTELENSÉG DIAGNOSZTIKÁJÁNAK ÉS KEZELÉSÉNEK ÚJABB MEGKÖZELÍTÉSE

Dr. Andréka Péter

Gottsegen György Országos Kardiológiai Intézet, Budapest

A szívégtelenség nagyon komoly jelentőségű népegészségügyi probléma. Az European Society of Cardiology (ESC), valamint az American College of Car-

diology (ACC)/American Heart Association (AHA) adatai alapján a felnőtt lakosság mindegy 3%-át érinti, a 65 év feletti korosztályban 6–10% a prevalenciája.

A kórkép progresszív és nagy halálozása, a betegek 50%-a a diagnózis felállítása után 5 éven belül meghal. Ezek az adatok egyértelművé teszik a betegség gyors diagnózisának fontosságát, valamint a gyógyszeres és nem gyógyszeres kezelés széleskörű ismeretének szükségességét.

A szívelégtelenség olyan komplex tünetcsoport, amit bármely strukturális vagy funkcionális kardiális rendellenesség okozhat, ami károsítja a kamra szisztolés és/vagy diasztolés funkcióját. Hátterében leggyakrabban ischaemiás szívbetegség vagy hypertonia áll, de előfordulhatnak ritkább kórok is (pl. myocarditis, valvuláris szívbetegség, infiltratív betegségek, endokrin kórképek, toxikus ártalmak, collagenosisek) és a betegség lehet idiopathiás is.

A betegség okozta funkcionális károsodás mértékének felmérésére a New York Heart Association (NYHA)-féle stádiumbeosztás használatos. Néhány évvel ezelőtt az ACC/AHA létrehozott egy új, kiegészítő stádiumbesorolást is, amiben a hangsúly a betegség keletkezésének és progressziójának a meghatározásán van, és használatával egyértelműen meghatározható a szükséges kezelés és prevenció. „A stádium”: nagy a kockázat a szívelégtelenségre (hypertonia, diabetes mellitus, atherosclerosis, túlsúly, metabolikus szindróma), de még nincs strukturális szívbetegség. „B stádium”: már van strukturális szívbetegség, ami járhat balkamra-diszfunkcióval, de a szívelégtelenségre jellemző panaszok és tünetek még nem alakultak ki. „C stádium”: strukturális szívbetegség és balkamra-diszfunkció mellett kialakultak a szívelégtelenségre jellemző panaszok és tünetek. „D stádium”: végstádiumú szívelégtelenség, ami speciális kezelést igényel.

A jelenleg ajánlott gyógyszeres kezelés

A szívelégtelenség mai modern kezelése a betegség patofiziológiai alapjainak (neuroendokrin rendszer aktivitása, endotheldiszfunkció, remodeling) egyre mélyebb ismeretén alapul.

A szisztolés szívelégtelenség gyógyszeres kezelésében élesen elkülönül egymástól az előrehaladott, dekompenzált és a krónikus, kompenzált forma kezelése. Az első esetben a terápia célja a beteg stabilizálása, az életfontosságú szervek perfúziójának fenntartása, a töltőnyomás csökkentése és a krónikus terápia lassú, fokozatos beállításának megkezdése. Ezzel szemben a második esetben a túlélés meghosszabbítására, valamint a tünetek és a későbbi hospitalizációs szükséglet csökkentésére törekszünk.

Az ACC/AHA beosztás szerinti A stádiumú szívelégtelenség kezelése a nagy kockázatot jelentő betegségek (hypertonia, diabetes mellitus, atherosclerosis, túlsúly, metabolikus szindróma) megfelelő, a hatályos szakmai irányelvek szerinti kezelését jelenti.

A B stádiumú szívelégtelenség kezelése a strukturális károsodáshoz vezető kórképek helyes kezelésén alapszik (hypertonia bal kamrai hipertrófiával, mio-

kardiális infarctus, panaszmentes bal kamrai szisztolés diszfunkció, panaszmentes súlyos billentyűbetegség).

Az ACE-gátlók első vonalbeli szerként ajánlottak már a tünetmentes, csökkent bal kamrai ejekciós frakcióval ($EF < 40\%$) rendelkező betegek kezelésére (NYHA I., ACC/AHA B stádium) is. Az ACE-gátlás szignifikánsan javítja a túlélést és a tüneteket, valamint csökkenti a hospitalizáció szükségességét bal kamrai szisztolés diszfunkció talaján kialakult NYHA II–IV. funkcionális stádiumú (ACC/AHA B–D stádium) szívelégtelenségben szenvedő betegeknél is. A nagy vizsgálatokban az ACE-gátlók jótékony hatása független volt a kortól, nemtől, illetve a szívelégtelenség egyéb gyógyszeres kezelésétől, és a kiindulási balkamra-elégtelenség mindegyik fokánál mutatkozott. Az ACE-gátlók javították a funkcionális státuszt, és lelassították a balkamra-funkció további romlását. A kezelés során az ACE-gátlókat mindig a nagy, kontrollált vizsgálatokban megadott céldózisokhoz javasolt titrálni, és nem a tüneti javuláshoz. A mellékhatások (pl. köhögés, hyperkalaemia, veseelégtelenség, hypotonia) korlátozzák ezen szerek alkalmazását, bár abszolút kontraindikációt csak a bilaterális veseartéria-szűkület és az ACE-gátló okozta angiooedema jelent.

A béta-adrenerg blokkolók – kontraindikáció hiányában – szintén minden szisztolés diszfunkcióban (ACC/AHA B stádium) és szisztolés szívelégtelenségben (ACC/AHA B–D stádium) szenvedő, stabil betegnél ajánlottak, tekintet nélkül az etiológiára és a funkcionális stádiumra. A hatásuk bifázisos lehet, egy esetleges kezdeti állapotromlás utáni hosszú távú javulással. Következésképpen a béta-blokkoló terápia bevezetésének szigorú ellenőrzés alatt kell megtörténnie alacsony kezdődózissal, amely lassan emelendő a nagy klinikai vizsgálatok által meghatározott céldózisig.

A diuretikumok vízretencióval járó szívelégtelenség kezelésére javasoltak. A keringő vértérfogat csökkentésével hatékonyan befolyásolják a bal kamrai töltőnyomást és ezzel együtt a falfeszülést, a pulmonális oedemát, valamint a perifériás pangást. Összességében ezek a hatások előnyösek, azonban a plazmatérfogat csökkenése aktiválhatja a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszert és a szimpatikus idegrendszert is. Mindez paradox módon további só- és vízretenciót okoz, ami kedvezőtlen hemodinamikai hatásokkal jár. Ez a folyamat végső soron a szívelégtelenségben bekövetkező remodeling romlásához vezethet. Ebből következően nem javasolt a diuretikumokat monoterápiában alkalmazni a szívelégtelenség kezelésére, csak ACE-gátlókkal és béta-adrenerg blokkolókkal együtt. Enyhe szívelégtelenség kezelhető thiazidokkal, de csökkent renális perfúzió esetén előnyben részesítendő a kacsdiuretikumok, amelyek hatékonyabban növelik a nátriumürítést és ezzel a vizelet mennyiségét. Diuretikum-rezisztencia kialakulása esetén gyakran hatásos a különböző neron szegmenseken ható szerek kombinációja (pl. thiazid kacsdiuretikummal).

Az aldoszteron-antagonizmus javítja a túlélést és a morbiditást olyan előrehaladott stádiumban lévő szívégtelen betegek (NYHA III–IV.) esetében, akik ACE-gátlót, béta-adrenerg blokkolót és egyéb diuretikumot már kapnak. A keringésben lévő aldoszteronszintet az ACE-gátlók általában elégtelenül csökkentik. A RALES vizsgálat azt mutatta, hogy kis dózisú spironolaktont (12,5–50 mg) ACE-gátlókkal és kacsdiuretikumokkal együtt adva 30%-kal csökkent az összmortalitás, 35%-kal csökkent a szívégtelenség miatti hospitalizáció, és javultak a szívégtelenség tünetei. Újabban a szelektív mineralokortikoid blokádot előidéző eplerenon kedvező hatását is kimutatták.

A már befejezett vizsgálatokon alapuló terápiás ajánlások jelenleg csak abban az esetben javasolják az angiotenzinreceptor-blokkolók (ARB) alkalmazását szívégtelenségben, ha az ACE-gátlók használata valami miatt nem lehetséges (túlérzékenység, köhögés, angiooedema). Az ACE-gátlók és ARB-k kombinálása béta-adrenerg blokkoló intolerancia esetén javasolt.

A szívglikozidok szívégtelenségben pitvarfibrilláció fennállása esetén javasoltak a kamrafrekvencia csökkentésére. Sinusritmus esetén a digitális a klinikai státusz javítására ajánlott olyan betegekben, akikben a bal kamrai szisztolés diszfunkció következtében perzisztálnak a szívégtelenség tünetei az alkalmazott ACE-gátló, béta-adrenerg blokkoló és diuretikum-terápia ellenére. A DIG tanulmányban a digoxin-kezelés az összmortalitást nem befolyásolta, de szignifikánsan csökkent a szívégtelenség súlyosbodása miatti hospitalizációs igény.

A direkt értágító kezelés szívégtelenségben a megromlott hemodinamikai helyzet javítása és a szív terhelésének csökkentése útján fejt ki kedvező hatását. A jelenlegi ajánlások szerint a direkt értágítók szívégtelenségben csak második vonalbeli kezelésként, ACE-gátló, β -adrenerg blokkoló, diuretikum és esetleg digitális mellett, használhatók. Szerepük csak ACE-gátló és ARB együttes alkalmazhatatlansága esetén nő meg.

Pozitív inotrop szerek (dopamin, dobutamin, noradrenalin) adása csak rövid ideig javasolt előrehaladott, dekompenzált szisztolés szívégtelenség kórházi kezelésében, mert a tünetek csökkentése és a hemodinamikai státusz javítása mellett tartós alkalmazásuk fokozhatja a mortalitást. A szívizomsejtek intracelluláris kalciumszintjének cAMP-dependens, vagy cAMP-independens emelésén keresztül hatnak, ami proaritmiás hatású lehet, és növeli a szívégtelenségben szenvedő betegek mortalitását. A kalciumérzékenyítés a szívégtelenség terápiájának egy újfajta megközelítése, amelyben a kontraktilis proteinek kalcium iránti érzékenységét megnövelve a szívizom kontraktilitása fokozható a citoszol kalciumkoncentrációjának megváltoztatása nélkül. A kalciumérzékenyítők csoportjába tartozó levosimendan már bekerült a súlyos szisztolés szívégtelenségben alkalmazható pozitív inotrop szerek közé.

Új utak a gyógyszeres kezelésben

A választható terápiás lehetőségek növekvő száma ellenére a szisztolés szívégtelenségben szenvedő betegek egy bizonyos részénél a legjobb konvencionális orvosi terápia sem tudja biztosítani a nyugalmi panaszmentességet. Ezek a betegek kórházi ellátást és parenterálisan alkalmazott pozitív inotrop szereket (dopamin, dobutamin, noradrenalin, levosimendan) is igényelnek a parenterális diuretikum és a vazodilatátor kezelés mellett. Ezek a pozitív inotrop szerek azonban korántsem tekinthetők ideális gyógyszereknek, mert tartós alkalmazásuk növelheti a mortalitást. Ezért vált szükségessé olyan újabb gyógyszerek kifejlesztése, amelyekkel a súlyos, dekompenzált, a konvencionális per os gyógyszerekre nem reagáló, szisztolés szívégtelenség is biztonságosan kezelhető.

Számos új gyógyszercsoport áll klinikai fejlesztés alatt: natriuretikus peptid, endotelin antagonisták, foszfodiészteráz-inhibitorok, neutrális endopeptidáz- és vazopeptidáz-inhibitorok, vazopresszin-antagonisták és citokin-inhibitorok.

Antiarrhythmias kezelés

Szívégtelenségben a rutinszerű antiarrhythmias kezelés egyértelműen nem javasolt – a β -receptor-blokkolók adásától eltekintve. Ha az antiarrhythmias kezelés indokolt, akkor csak az amiodaron jöhet szóba. Ez az egyetlen szer, ami nem negatív inotrop, legkisebb a proarrhythmias hatása, viszont nem csökkenti a hirtelen halál veszélyét. A szisztolés balkamra-funkció romlásával párhuzamosan a malignus kamrai arrhythmias és így a hirtelen halál előfordulási valószínűsége nő. Ezért primer prevencióként 30%-nál kisebb ejekciós frakció esetén, optimális gyógyszeres kezelés ellenére is NYHA II–III. funkcionális stádiumban megfontolandó az ICD-beültetés mind ischaemiás, mind nem ischaemiás eredetű szívégtelenségben. Szekunder prevencióként hirtelen halált, kamra fibrillációt túlélt betegeknél vagy hemodinamikai instabilitást okozó tartós kamrai tachycardiát követően az ICD alkalmazása javasolt.

Reszinkronizációs kezelés

A súlyos szívégtelenségben szenvedő betegeknél gyakran figyelhető meg kardiális diszszinkronia a kontrakciók alatt. Ez a diasztolés telődés akadályozottságát, paradox septummozgást, fokozott kamrai falfeszülést és mitrális regurgitációt okoz, ami végső soron a szívizom oxigénigényét növeli és a kamrai remodeling, valamint a szívégtelenség súlyosbodásának irányába hat. Szintén bizonyított, hogy a kamrai diszszinkronia fokozza a mortalitást. Az optimális gyógyszeres kezelés ellenére is NYHA III–IV. funkcionális stádiumban lévő, jelentősen beszűkült szisztolés balkamra-funkciójú szívégtelen betegeknél, akiknél az aszinkroniára a kiszélesedett QRS vagy a szöveti Doppler-vizsgálat

eredménye utal, megfontolandó a reszinkronizáció bi-ventrikuláris pacemaker-kezeléssel, ami adott esetben ICD-vel is kombinálható.

A kontrakciók szinkronizálásával a neuroendokrin rendszer aktivitása és a szívizom oxigénigénye csökken, javul a szisztolés balkamra-funkció, a kamrai remodeling visszafordul és lassulhat a szívelégtelenség progressziója. A reszinkronizációs kezelés kedvező hatásait számos kontrollált tanulmány igazolta, és újabban kimutatták a kezelés költséghatékonyágát is.

Kamrai rásegítő (assist device) kezelés

A súlyos szívelégtelenségben szenvedő betegek kezelésében a mechanikus keringéstámogatást biztosító kamrai rásegítő eszközök egyre inkább terjedőben vannak, bár a használatuk magas költsége behatárolja alkalmazhatóságukat. Több változatuk ismert, ezek a beültethető vagy testen kívüli, pulzatis vagy folyamatos áramlást biztosító, bal kamrai, jobb kamrai vagy mindkét kamrai pumpák. Közös jellemzőjük, hogy képesek teljesen tehermentesíteni a kamrát/kamrákat és teljesen átvenni a perctérfogatot, megszüntetve ezzel a pangás okozta célszervkárosodást. Alkalmazásuk indikációja sokféle lehet: poszt-kardiotómiás sokk, kardiogén sokk infarctus után, valamint transzplantációra alkalmas vagy alkalmatlan dekompenzált szívelégtelenség. Használhatók a beteg felépüléséig (bridge-to-recovery), a szívtranszplantációig (bridge-to-transplant), vagy esetleg élethosszig (destination therapy).

Szívtranszplantáció

Jelenleg a szívtranszplantáció jelenti az egyetlen esélyt a végleges gyógyulásra a súlyos, refrakter szívelégtelenségben szenvedő betegeknél. A donorszervek hiánya, valamint az immunsuppresszióval együtt járó szövődmények gyakori előfordulása azonban aláhúzza

a recipiensek helyes kiválasztásának fontosságát. Azoknál a betegeknél érdemes elvégezni a transzplantációs kivizsgálás költséges és időigényes vizsgálatsorozatát, akik optimális gyógyszeres kezelés mellett is NYHA III–IV. funkcionális stádiumú szívelégtelenségben szenvednek, hagyományos intervenciós kardiológiai vagy sebészi módszerekkel nem kezelhetők, esetleg refrakter anginát panasznak, 56 évnél fiatalabbak (56–65 között egyéni elbírálás), az orvosi kezelést maximálisan elfogadják és segítő családi környezet rendelkezésre áll.

A szívtranszplantáció utáni időszak két legfontosabb teendője a rejekció és az infekció leküzdése. A rejekció megelőzésére a transzplantáció időpontjától kezdve viszonylag nagy dózisú, kombinált immunsuppresszív kezelés szükséges, ami általában három különböző hatásmechanizmusú és szelektivitású immunsuppresszív gyógyszer kombinált adagolásával valósítható meg. Ezek általában a fokozatosan csökkentett dózisban adott cyclosporin (Sandimmun) vagy tacrolimus (Prograf), a mycophenolat mofetil (Cellcept) és az ugyancsak redukált dózisban adott szteroid. Már vizsgálatok folynak két másik szerrel, a sirolimussal (Rapamun) és az everolimussal (Certican) is. A megfelelően beállított immunsuppresszió mellett az akut rejekció ritka, de a graft-vasculopathiaként jelentkező krónikus rejekció sajnos befolyásolhatatlan.

A másik fő problémát az infekciók elleni küzdelem jelenti. A transzplantációt követő első hónapban a baktériumok és gombák okozta fertőzések a leggyakoribbak, okuk leginkább nozokomiális fertőzés, donorszerv közvetítette fertőzés vagy a recipiensben már az átültetés előtt lappangó fertőzés. A transzplantációt követő 2–6. hónapban a vírusok és a gombák a leggyakoribb kórokozók. A 6. hónap után a betegek 80%-ában a szokásos infekciók fordulnak elő, 10%-ban vírusinfekciók és 10%-ban a szükséges fokozott immunsuppresszió miatt opportunist fertőzések jelennek meg.

AZ ANTIHIPERTENZÍV GYÓGYSZERVÁLASZTÁS SZEMPONTJAI

Dr. Nagy Viktor

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

A magas vérnyomás betegség definíciója problematikus. Arról van szó, hogy miközben a populációban a vérnyomásértékek gyakorisága követi a normális eloszlást, a legújabb statisztikai adatok szerint 115/75–185/115 Hgmm között a 40–89 éves (átlagos felnőtt) populációban minden 20/10 Hgmm-es vérnyomás-emelkedés megduplázza a jövőbeli kardiovaszkuláris események kockázatát. Ezen a megfigyelésen alapul sokak nézete: a hypertonia nem az artériás rendszerben uralkodó,

egy határértéket meghaladó nyomás nagyságát jelenti, hanem egy olyan komplex kardiovaszkuláris szindrómáról van szó, amelynek etiológiájában számos genetikai és környezeti tényező játszik szerepet, kifejlődése során szervi szövődmények kerülnek előtérbe, s végül egyik fő felelőse a korai elhalálozásnak. Éppen ezért a diagnosztika legfontosabb eleme nem önmagában a vérnyomás megmérése, hanem a szó legátfogóbb értelmében vett betegvizsgálat. Felismerésre került ugyan-

is az, hogy különféle társbetegségek és szövődmények esetén nem 140/90 Hgmm alatti célértékre kell csökkenteni a betegek vérnyomását, hanem legalább 130/80 Hgmm alá. A statisztikai adatok fényében ugyanakkor ma már az is nyilvánvaló, hogy nem e két célvérnyomás elérése biztosítja hypertóniában a legkedvezőbb életkilátásokat.

Korai adatok szerint a hypertonia okozta mortalitás igen nagy, a kezeletlen malignus hypertóniások 79%-a nem éli túl a diagnózis felállítását követő egy évet. A kimenetelt illetően a vérnyomás aktuális szintje annyira meghatározó, hogy csupán 2 Hgmm-es szisztolés vérnyomáscsökkentés már 6%-kal csökkenti a szélütéssel és 4%-kal az ischaemiás szívbetegeggel kapcsolatba hozható mortalitást, ami egy populáció egészségügyi költségvetésében igen nagy jelentőséggel bír. Az amerikai JNC-7 és a még 2007-ben megújuló magyar (MHT-2005.), európai (ESH/ESC 2003.) módszertani levél a 120/80 Hgmm-ig terjedő vérnyomást „optimálisnak” vagy „normálisnak”, a hypertóniát pedig a $\geq 140/90$ Hgmm vérnyomásértékkel határozza meg. E két érték közötti egyénekben azonban a jövőendő hypertonia kifejlődésének kockázata éppen kétszer akkora, mint a 120/80 Hgmm alattiakban, ezért körükben az életmódot biztosan módosítani kell, sőt sokan felvetik a gyógyszeres kezelés gondolatát is. Kiderült ugyanis az (TROPHY-tanulmány, 130–139/85–89 Hgmm-es vérnyomástartomány, túlsúlyos betegek, 16 mg candesartannal két évig történő kezelés), hogy magas-normális vérnyomásban bevezetett gyógyszeres kezelés több mint felével csökkenti a hypertonia fellépésének kockázatát.

A gyógyszeres kezelés eredményessége a célvérnyomás elérésével definiálható. Alapvetően mindenkinek 140/90 Hgmm alá kellene csökkenteni a vérnyomását, miközben diabetes mellitusban, vesebajban és – a kardiovaszkuláris betegségek megelőzése érdekében szervezett II. magyar konszenzuskonferencia dokumentuma alapján – metabolikus szindrómában is 130/80 Hgmm alatti a kívánatos vérnyomásérték. Így biztosítható a középkorú/fiatal-középkorú lakosságban a jelenleg sajnálatosan magas, kardiovaszkuláris okból bekövetkező mortalitás visszaszorítása. Az 1. táblázat a JNC-7 ajánlás szerinti normális és kóros rendelői, a 2. táblázat az

MHT-2005 szerinti ABPM-módszerrel megmért vérnyomás értékelését tartalmazza.

A nagy klinikai tanulmányok szerint a vérnyomáscsökkentő kezelés a szélütés incidenciájának 35–40%-os, a szívinfarctusának 20–25%-os és a szívelégtelenségnek több mint 50%-os csökkenését eredményezi.

A hypertóniás beteg kezelésének elsődleges szempontja a vérnyomás csökkentése, illetve a célérték elérése. Ez azonban egyszersmind olyan individuális terápiát fed, amelynek következtében helyreáll a beteg vérnyomásának diurnális ritmusa, maximálisan csökken az atheroscleroticus érbetegség progressziója, s amelyhez legnagyobb a beteg ún. „terápiahűsége”. Magasvérnyomás-betegségben azonban a kardiovaszkuláris kockázat komplex kezelésének egyénre szabott ideája jelenleg nem azon bukik meg, hogy pl. szívinfarctus után éppen nem az optimális vérnyomáscsökkentőt kapja meg a beteg, hanem azon, hogy az előre meghatározott célértéket az egész világon kritikusan kevesen éri el (5–37%), ez pedig a prognózist illetően komoly aggodalomra ad okot. A 3. táblázat a hypertóniás betegekkel kapcsolatos statisztikai adatok változását mutatja be az USA-ban.

A hypertonia nem-gyógyszeres kezelése

A hypertonia nem-gyógyszeres kezelésének megfelelő életmód-változtatás javasolt minden magas vérnyomású betegnek a gyógyszeres kezelés mellé, de önmagában is a 130–139/80–89 Hgmm tartományban. A nem-gyógyszeres kezelés hozzávetőleg annyiival csökkenti a vérnyomást, mint egy megszokott dózisú gyógyszer (4. táblázat).

A hypertoniabetegség gyógyszeres kezelése, alapelvek

Fontos meghatározni az első választható gyógyszer fogalmát. Hypertonia kezelésére monoterápia formájában elsőként az a gyógyszeres család választható, amely több randomizált, kontrollált tanulmány szerint a hypertóniás populációban csökkenti a kardiovaszkuláris mortalitást és morbiditást. E követelménynek a diuretikumok, a kalciumantagonisták, az ACE-gátlók és az angiotenzin

1. táblázat. A vérnyomás osztályozása a JNC 7 szerint (18 év feletti lakosság, *a kategóriát mindig a magasabbik érték határozza meg). A táblázatban az izolált szisztolés hypertóniát a JNC-7 külön nem kategorizálja, a szövegben viszont meghatározza (szisztolés vérnyomás >140 Hgmm, diasztolés <90 Hgmm)

Kategória*	Szisztolés vérnyomás (Hgmm)		Diasztolés vérnyomás (Hgmm)
Normális	<120	és	<80
Praehypertonia	120–139	vagy	80–89
Hypertonia			
1. fokozat	140–159	vagy	90–99
2. fokozat	>160	vagy	>100

2. táblázat. Az ABPM-módszerrel megmért normális és kóros vérnyomásátlagok (MHT 2005.)

24 órás átlag (Hgmm)	<125/80	>130/85
Nappali átlag (Hgmm)	<130/85	>135/90
Éjszakai átlag (Hgmm)	<120/75	>125/80

II-receptorantagonisták, részben pedig a béta-blokkolók tesznek eleget.

A manapság már korszerűtlen (atenolol, oxprenolol, propranolol) béta-blokkolók hatékonyságát több metaanalízisben elemezték. Eszerint

- a placeboval kezeltékhez, illetve gyógyszert nem kapókhoz viszonyítva ezen béta-blokkoló kezelés mellett a szélütés kockázata csökkent ugyan, de a szívinfartus kockázata és a teljes halálozás nem változott;

- a béta-blokkolót, illetve hatékony gyógyszert kapó betegek csoportjai között a szívinfartus kockázata és az össz mortalitás nem tért el, a szélütés kockázata pedig egyértelműen a nem béta-blokkolót kapó betegcsoportban volt kisebb;

- a metaanalízisekben nem szerepeltek a következő modern béta-blokkolók: betaxolol, bisoprolol, carvedilol, nebivolol, tartós hatású metoprolol, ezért ezekre a szerekre a metaanalízisek megállapításai nem vonatkoztathatók, alkalmazásukat csak a kontraindikációk korlátozzák;

- a metaanalízisekben szereplő régebbi béta-blokkolók adása ezért első választásként, monoterápia formájában a következő társult állapotokra szűkítendő: hypertonia + szívelégtelenség, angina pectoris, szívinfartus utáni állapot, szívritmuszavar általában, hyperthyreosis, szimpatikus idegrendszer túlzott aktivitásának jelei.

A vérnyomáscsökkentő készítmények alkalmazásának alapelvei a következők:

3. táblázat. Az ismert, kezelt és célértéket elérő hypertoniások arányának változása az USA-ban

	1976–1980	1999–2000	2003–2004
Ismert (%)	51	68,7	75,7
Kezelt (%)	31	58,2	65,1
Beállított (%)	10	29,2	36,8

- a kezelés megkezdésekor a gyógyszerre jellemző legkisebb hatékony dózis alkalmazása szükséges a mellékhatások csökkentése érdekében;

- napi egyszeri adagolású, 24 órás hatású készítmények alkalmazása javasolt. Az ilyen készítmények ugyanis javítják a beteg együttműködési készségét, csökkentik a vérnyomás ingadozását. Ennek következtében egyenletesebb, hatékonyabb vérnyomáscsökkenés érhető el;

- törekedni kell a vérnyomás mielőbbi (lehetőség szerint egy hónapon belüli), legfeljebb három hónap alatti normalizálására;

- a leghatékonyabb vérnyomáscsökkentő hatás elérése, valamint a mellékhatások csökkentése érdekében a betegek túlnyomó többségében a gyógyszer-kombinációk alkalmazása szükséges. Sok esetben célszerűbb a terápiát kiegészíteni egy második gyógyszer kis dóziséval, mint az eredeti készítmény adagját tovább emelni;

- amennyiben a beteg már egy gyógyszer kis dózisára is megfelelően reagál, de a célvérnyomást még nem érte el, akkor jó tolerancia esetén célszerű a gyógyszer dózisának növelése. Ha azonban a hatékonyság nem megfelelő, akkor az alkalmazható maximális dózis helyett másik hatóanyagcsoportba tartozó gyógyszerre javasolt áttérni, vagy célszerű azonnal kombinációs kezelést kezdeni;

4. táblázat. A nem gyógyszeres kezelés elemei és a várható szisztolés vérnyomáscsökkenés

A kezelés elemei	Ajánlás	Eredmény (SBP csökkentése)
Testsúlycsökkenés	Optimális BMI (<25 kg/m ²) elérése vagy fenntartása, de határérték felett legalább 5 kg fogyás	–5–20 Hgmm /10 kg fogyás
Konyhasóbevitel csökkentése	Konyhasóbevitel <6 g/nap (= <100 mEq/l Na, <2,6 g Na)	–2–8 Hgmm
DASH diéta betartása	Gazdag: friss gyümölcs, zöldség, K, Ca, zsírszegény tejtermék, feldolgozás nélküli magvak, oldékony rostok Szegény: Na-ban gazdag ételek, összes- és telített zsírok	–8–14 Hgmm
Fizikai aktivitás	Rendszeres dinamikus (gyaloglás, futás, úszás, kerékpározás stb.) fizikai aktivitás (30–60 perc/nap), eleinte hetente legalább háromszor, majd minden nap	–4–9 Hgmm
Alkoholfogyasztás	Napi max.: férfi 25 g, nő 12,5 g alkohol	–2–10 Hgmm
Dohányzás	Teljes elhagyás	KV kockázatot csökkenti

BMI: testtömeg index; KV: kardiovaszkuláris; SBP: szisztolés vérnyomás

5. táblázat. A gyógyszerválasztás speciális, a vérnyomáscsökkentő hatáson kívüli vezérfonala a JNC-7, ESH-ESC 2003 és a Magyar Hypertonia Társaság szakértőinek konszenzusa alapján

Gyógyszercsoport	Fő indikáció	Lehetséges indikáció	Fő kontraindikáció	Lehetséges kontraindikáció
Thiazid diuretikum	Szívelégtelenség, idős kor, ISH	Diabetes mellitus	Köszvény	Dyslipidaemia, szexuálisan aktív férfiak
Aldoszteron-antagonista	Hyperaldosteronismus, szívelégtelenség, poszt-AMI, szisztolés balkamra-diszfunkció		Veseelégtelenség, hyperkalaemia	
Béta-blokkoló	Angina pectoris, poszt-AMI, tachycardia, szívelégtelenség, tachyarrhythmia	Terhesség, diabetes, glaucoma, aorta-aneurysma, szorongás, extrasystole, hyperthyreosis ^a	Asthma bronchiale, krónikus obstruktív tüdőbetegség, II–III. fokú AV-blokk ^a	Dyslipidaemia, sport, fizikailag aktív betegek, perifériás érbetegség, psoriasis, hyperkalaemia, veseelégtelenség
Alfa-1 adrenerg receptor blokkoló	Prostatahyperplasia	Metabolikus szindróma, dyslipidaemia, diabetes mellitus	Incontinentia urinae	Ortosztatikus hypotonia, aorta-aneurysma, szívelégtelenség
ACE-gátló	Szívelégtelenség, tünetmentes balkamra-diszfunkció, poszt-AMI, igazolt koszorúér-betegség, atherothromboticus vaszkuláris betegségek, 1-es típusú diabetes nephropathiával, nem-diabeteses nephropathia	2-es típusú diabetes nephropathiával	Terhesség, kétoldali arteria renalis stenosis, hyperkalaemia	Aorta-stenosis
ARB	Szívelégtelenség, 2-es típusú diabetes nephropathiával, proteinuria, balkamra-hypertrophia, ISH, stroke-prevenció, poszt-AMI, tünetmentes balkamra-diszfunkció, ACE-gátló-intolerancia	Stroke prevenció	Terhesség, kétoldali arteria renalis stenosis, hyperkalaemia	Aorta-stenosis
Dihydropyridin kalciumantagonista	Angina pectoris, idős kor, ISH, terhesség 2., és 3. trimesztere, perifériás érbetegség, carotis atherosclerosis	Perifériás érbetegség	AMI, instabil angina	Szívelégtelenség ^b , aorta aneurysma ^c , aorta stenosis, gastrooesophagealis reflux, terhesség 1. trimesztere
Nem-dihydropyridin kalciumantagonista	Lásd dihydropyridin kalciumantagonista és szupraventrikuláris tachycardia		Szívelégtelenség, II–III fokú AV-blokk	Terhesség 1. trimesztere
Imidazolin I-1 receptor agonista	Diabetes mellitus, metabolikus szindróma		II–III fokú AV-blokk	
Centrális alfa-2-receptor-agonisták	Terhesség	Aorta-aneurysma, krónikus colitis, irritabilis colon szindróma	II–III fokú AV-blokk, depresszió, májbetegség	
Direkt vazodilatátor		Rezisztens hypertonia, hypertoniás krízis	aorta/mitrális stenosis	ISzB, aorta-aneurysma, cerebrovaszkuláris ischaemia

^a: propranolol; ^b: kivéve amlodipin vagy felodipin; ^c: csak a dihydropyridinek; ISH: izolált szisztolés hypertonia; AMI: akut miokardiális infarctus; ISzB: ischaemiás szívbetegség; ARB: angiotenzinreceptor-blokkoló

13.35–14.00	Helicobacter pylori 2007 (Dr. Rácz István)
14.00–15.30	Hematológia és farmakológia – Üléselnök: Dr. Demeter Judit
14.00–14.30	Új utak a lymphomák diagnosztikájában és kezelésében (Dr. Demeter Judit)
14.30–15.10	Csontvelőtranszplantáció (Dr. Masszi Tamás)
15.10–15.40	Idült myeloproliferatív betegségek (Dr. Demeter Judit)
15.40–16.00	Generikus gyógyszerek (Dr. Kapocsi Judit)

2007. május 9., szerda

9.00–10.30	Diabetológia – Üléselnök: Dr. Somogyi Anikó
9.00– 9.30	A cukorbetegség inzulinkezelése (Dr. Somogyi Anikó)
9.30–10.00	Az orális antidiabetikus kezelés új lehetőségei (Dr. Winkler Gábor)
10.00–10.30	A cukorbetegség akut és krónikus szövődményei (Dr. Hosszúfalusi Nóra)
10.30–10.45	Szünet
10.45–12.15	Csontanyagcsere – Üléselnök: Dr. Szathmári Miklós
10.45–11.15	Az osteoporosis diagnosztika és terápia aktuális kérdései (Dr. Szathmári Miklós)
11.15–11.45	Hypercalcaemia, hypercalciuria, vesekövesség (Dr. Horváth Csaba)
11.45–12.15	Mozgásszervi betegségek az elkülönítő diagnosztikában (Dr. Pánczél Pál)
12.15–13.00	Ebéd
13.00–14.00	Szimpozium
14.00–16.00	Immunológia és reumatológia – Üléselnök: Dr. Fekete Béla
14.00–14.40	Az autoimmun betegségek újabb diagnosztikus eljárásai (Dr. Fekete Béla)
14.40–15.20	Az autoimmun betegségek újabb kezelési lehetőségei (Dr. Kalabay László)
15.20–16.00	A reumatológia aktuális kérdései (Dr. Géher Pál)

2007. május 10., csütörtök

9.00–11.00	Endokrinológia, genetika és antibiotikus kezelés – Üléselnök: Dr. Rácz Károly
9.00– 9.30	Pajzsmirigy működészavar klinikai és szubklinikai formái (Dr. Tóth Miklós)
9.30–10.00	Gonadműködés endokrin zavarai (Dr. Szűcs Nikolette)
10.00–10.30	Paraneoplasztikus endokrin szindrómák (Dr. Igaz Péter)
10.30–11.00	Neuroendokrin daganatok (Dr. Rácz Károly)
11.00–11.20	Szünet
11.20–12.00	Az ésszerű antibiotikus kezelés (Dr. Ludwig Endre)
12.00–13.00	Ebéd
13.00–14.00	MSD Szimpózium – Szelektív koleszterin felszívódás szerepe a komplex antilipidaemiás kezelésben – Üléselnök: Dr. Karádi István
14.00–16.00	Zsíryanycsere és nephrológia (Dr. Karádi István)
14.00–14.40	Arteriosclerosis (Dr. Járny Zoltán)
14.40–15.30	Antilipidaemiás kezelés jelentősége az atherosclerosis regressziójában (Dr. Karádi István)
15.30–16.00	Vesebiopszia szerepének újraértékelése (Dr. Deák György)
16.00	Zárszó – Dr. Karádi István

TISZTELT KOLLÉGÁK!

SEMMELWEIS EGYETEM
Budapest, 1085 Üllői út 26.
Központi Könyvtár

Az 52/2003. ESZCSM rendelet értelmében az egyetemi intézeteknek és klinikáknak a 2007. szeptember 1. napjától tartó tanfolyamokat kell szerveznie és lebonyolítania a folyamatos továbbképzésben regisztrált orvosok részére.

A továbbképzésben részt vevő orvosoknak, minden gyakorlott szakképesítésben, adott öt éves továbbképzési időszak alatt legalább 50 pontot vizsgával záruló kötelező szinten tartó tanfolyam teljesítésével kell megszereznie.

A Semmelweis Egyetem a belgyógyászati második kötelező tanfolyamát 2007. május 7. és 10. között rendezi meg.

A tanfolyam helyszíne: Európa Kongresszusi Központ, Budapest

Jelentkezési határidő: 2007. március 20.

Jelentkezés módjáról és a tematikáról további információk az OFTEX portál (www.oftex.hu) felkeresésével érhetők el.

Belgyógyászati kötelező szinten tartó tanfolyam 2007. május 7–10.

Program

2007. május 7., hétfő

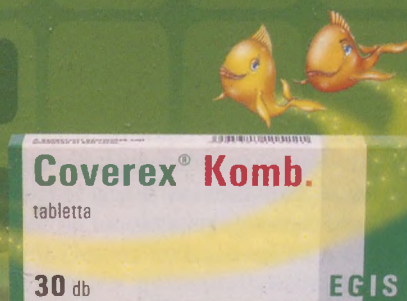
- 8.45–08.55 Megnyitó – *Dr. Tulassay Zsolt*
- 9.00–11.00 Kardiológia – Üléselnök: *Dr. Andréka Péter*
- 9.00– 9.35 Akut koronária szindróma modern kezelése (*Dr. Piróth Zsolt*)
- 9.35–10.10 A ritmuszavarok nem farmakológiai kezelése (*Dr. Földesi Csaba*)
- 10.10–11.45 A szívelégtelenség diagnosztikájának és kezelésének újabb megközelítése (*Dr. Andréka Péter*)
- 11.45–12.45 *Ebéd*
- 13.00–14.00 Szimpózium
- 14.00–15.30 Hypertonia – Üléselnök: *Dr. Nagy Viktor*
- 14.00–14.25 Az antihypertensív gyógyszerválasztás szempontjai (*Dr. Nagy Viktor*)
- 14.25–14.50 A vese és a hypertonia (*Dr. Barna István*)
- 14.50–15.10 *Szünet*
- 15.10–16.00 Onkológia – Üléselnök: *Dr. Sréter Lília*
- 15.10–15.25 Colorectális tumorok szűrése (*Dr. Hersényi László*)
- 15.25–15.40 Colorectális tumorok kezelése (*Dr. Kocsis Judit*)
- 15.40–16.00 Májtumorok diagnosztikája és kezelése (*Dr. Sréter Lília*)

2007. május 8., kedd

- 9.15–10.30 Gasztroenterológia – Üléselnök: *Dr. Papp János*
- 9.15– 9.50 Az emésztőrendszeri endoszkópia 2007 (*Dr. Papp János*)
- 9.50–10.30 A vékonybél betegségeinek korszerű szemlélete (*Dr. Banai János*)
- 10.30–10.50 *Szünet*
- 10.50–12.00 Hepatológia – Üléselnök: *Dr. Szalay Ferenc*
- 10.50–11.20 Szisztémás autoimmun kórképek emésztőrendszeri megnyilvánulásai (*Dr. Műzes Györgyi*)
- 11.20–12.00 NASH – az új járvány (*Dr. Szalay Ferenc*)
- 12.00–13.00 *Ebéd*
- 13.00–14.00 A gyomorszekréció gátlás 2007 – Janssen-Cilag Szimpózium
Üléselnök: *Dr. Tulassay Zsolt*
- 13.00–13.10 A GERD legújabb osztályozása (Montreal) (*Dr. Hersényi László*)
- 13.10–13.35 A GERD és az alvászavar (*Dr. Demeter Pál*)

COVEREX® Komb.

perindopril 4 mg + indapamid 1,25 mg



Kontroll nélkül a játék sem megy

COVEREX® Komb. tabletta rövidített alkalmazási előírás:

Hatóanyag: 4 mg perindopril ill. 1,25 mg indapamid tablettánként.
Javallatok: Esszenciális hipertónia kezelésére azoknak a betegeknek, akiknek a perindopril önmagában nem volt elegendő a vérnyomás beállítására.
Adagolás és alkalmazás: Adagja naponta egyszer egy tabletta lehetőleg reggel, étkezés előtt.
Ellenjavallatok: A készítmény bármely összetevőjével vagy más ACE-gátlóval szembeni túlérzékenység. Angioneurotikus ödéma a körelőzményben. Terhesség és szoptatás.
Mellékhatások: Klinikai tanulmányokban a betegek 2-4%-ában figyelték meg 12 hetes kezelés után a szérum kálium szint csökkenését, de az sohasem csökkent 3,4 mmol/l-nél alacsonyabbra. Perindopril: Fejfájás, gyengeség, szédülés, hangulatzavarok és/vagy alvászavarok, izomgörcsök, hipotónia, bőrkülés, epigastriális fájdalom, étvágytalanság, hányinger, száraz köhögés. Indapamid: Májelégtelenség esetében lehetséges hepatikus encephalopathia kialakulása.
Csomagolás: 30 db tabletta. Csak vényre kiadható gyógyszer! Alkalmazási előírás OGYI-eng. száma: 30638/55/2003.

Kérjük, hogy rendelés előtt olvassa el az alkalmazási előírást!

Coverex® Komb. fogyasztói ár: 2160,- Ft, TB támogatás: 1469,- Ft, térítési díj: 691,- Ft. Termékeink árváltozásával kapcsolatos információkról tájékozódhat az Országos Egészségbiztosítási Pénztár honlapján: www.oep.hu



– két gyógyszer kis dózisban történő alkalmazása csökkentheti a mellékhatások gyakoriságát, a gyári fix kombináció pedig javítja a betegek együttműködését (compliance);

– olyan társbetegségben (pl. diabetes mellitus) vagy állapotban (pl. metabolikus szindróma), amelyben a vérnyomás normalizálásához valószínűleg több gyógyszer szükséges, illetve ha a beteg aktuális vérnyomása a célvérnyomást 20/10 Hgmm-rel meghaladja, indokolt lehet azonnal gyógyszer-kombinációval kezdeni a kezelést. Különösen hatékony vérnyomáscsökkentő kombinációk: diuretikum + béta-blokkoló, diuretikum + ACE-gátló, diuretikum + angiotenzin-II-receptorantagonista, dihidropiridin kalciumantagonista + béta-blokkoló, kalciumantagonista + ACE-gátló, kalciumantagonista + angiotenzin-II-receptorantagonista, alfa1-adrenerg receptorblokkoló + béta-blokkoló.

A gyógyszerválasztáskor speciális szempontok is érvényesülhetnek, így az individuális kezelés során ismer-ni kell a vérnyomáscsökkentő hatáson kívüli fő és lehetséges indikációkat, illetve kontraindikációkat. Ezen indikációk és a kontraindikációk összefoglalása az 5. táblázatban látható, amely további szempontrendszert ad a gyógyszerválasztáshoz.

A VESE ÉS A HYPERTONIA

Dr. Barna István

Semmelweis Egyetem, Általános orvostudományi Kar, I. Belgyógyászati Klinika

A vesebetegségek okozta hypertonia és a hypertonia okozta vesebetegség szoros összefüggéséről először *Richard Bright* (1831) angol tudós munkáiban olvashatunk. *Goldblatt* 1958-ban kísérletes vizsgálattal bizonyította a veseartéria leszorítását követő szisztémás vérnyomásemelkedés kialakulását. *Guyton* 1969-ben szoros összefüggést talált a vese nátriumkiválasztó képessége és a vérnyomás között.

A vese a vérnyomás szabályozásában több mechanizmuson keresztül is részt vesz. Az extracelluláris folyadék mennyiségének szabályozása a vesén keresztül történő nátrium- és vízkiválasztás révén valósul meg. Bármely okból emelkedik is a vérnyomás, a vesében megnő a nátrium- és a víz kiválasztása, aminek révén csökken a keringő térfogat és így a vérnyomás is. Fokozott szimpatikus idegrendszeri aktivitás esetén is csökken a vese véráramlása, ezért csökkent nátrium- és vízürités figyelhető meg. Minden olyan állapotban, amikor a szervezet nátrium- és vízvesztése megnövekszik, a vesében lévő renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer (RAAS) aktiválódik. Ennek eredményeként a renin termelődése fokozódik, ami a leghatékonyabb érszűkítő anyag, az angiotenzin-II képződéséhez vezet. Az an-

A vérnyomás csökkentése jóval egyszerűbb, mint a célérték elérése, pedig csak így szorítható vissza a házunkban sajnálatosan nagy kardiovaszkuláris morbiditás és mortalitás.

Ajánlott irodalom

- **Tulassay Zs (szerk.):** A belgyógyászat alapjai. Medicina, Budapest 2007.
- **Kiss I (szerk.):** A hypertoniabetegség kezelésének szakmai irányelvei. Hypertonia és Nephrologia 2005; **9(s5)**: 185-256.
- **II. Magyar Terápiás Konszenzus a kardiovaszkuláris betegségek megelőzéséről és preventív kezeléséről.** Metabolizmus 2006; **4(suppl. A)**: A1-A74.
- **Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al.; Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. National Heart, Lung, and Blood Institute; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee:** Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Hypertension 2003; **42**: 1206-1252.
- **Guidelines Committee:** 2003 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertens 2003; **21**: 1011-1053.

giotenzin-II a mellékvesekéregben fokozza az aldoszteron szekrécióját, ami a disztális tubulus nátrium- és káliumszekréciójának növekedését okozza. Továbbá a vesében az efferens arteriola vazokonstrikcióját eredményezi, emellett fokozza a nátrium- és vízreabszorpciót. Extracelluláris volumenterhelés, pl. szívelégtelenség, veseelégtelenség esetén a fokozott pitvari feszülés a pitvari natriuretikus peptid (ANP) szekréciójának növekedéséhez vezet. Az ANP vazodilatációt, a nátrium- és vízürités növekedését, a perctérfogat csökkenését eredményezi.

Veseeredetű hypertonia

Renális eredetű hypertoniában a sóretenció következtében a teljes test kicserélhető nátriumtartalma növekszik, ami a következményes vízretenció miatt a plazmatérfogat és az extracelluláris folyadéktér növekedését vonja maga után, így tehát a perctérfogat is növekszik. A veseállomány pusztulásával a plazmarenin aktivitása (PRA) és a renin-angiotenzin-aldoszteron (RAS) aktiválódása, a noradrenalin-, endotelinszint emelkedése a perifériás ellenállás növekedéséhez vezet.

A másodlagos hypertoniák közt leggyakrabban (5–10%) krónikus renoparenchymás hypertonia mutatható ki. A vesebetegségekben megjelenő hypertonia mind a perifériás ellenállás, mind a perctérfogat növekedésével jellemezhető. A perifériás ellenállás növekedésében a vazodilatatív hatású nitrogén-monoxid képződésének csökkenése és a vesében képződő vazokonstriktor anyagok fokozott termelése áll. A perctérfogat növekedését a csökkent nátrium- és vízürítés okozza. A vese autoregulációjában kiemelt jelentőségű a vérnyomásfüggő filtráció mértéke. Amíg a filtráció nem csökken, addig a vese véráramlása csökken, a filtrációs ráta emelkedik. A nátrium-kiválasztás csökkenésével az extracelluláris térfogat megemelkedik, a nátrium/kálium ATP-áz aktivitása csökken. Ennek következtében az érfalban megnő az intracelluláris nátrium koncentrációja, megnyílik a feszültségfüggő kalciumcsatorna és ezzel megnő az intracelluláris szabad kalcium tartalom. A csökkent nátrium/kálium ATP-áz aktivitás a vesében a nátriumreabszorpció csökkenését okozza, ami a nátrium- és vízürítés növekedésével jár.

Az intracelluláris kalcium és nátrium koncentrációjának növekedése a simaizomsejtek hypertrophiája révén vazokonstrikción keresztül vezet emelkedett vérnyomáshoz. A veseműködés romlása során megfigyelhető intraglomeruláris nyomásnövekedés direkt endothelkárosodás révén a nephron további pusztulásával jár. Az autoregulációs folyamatok eredőjeként a posztglomeruláris értónus is fokozódik, a megmaradt nephronok hiperfiltrálnak, majd az intraglomeruláris nyomás tovább emelkedik, végül a glomerulus elpusztul.

A veseeredetű hypertoniát okozhatja akut (akut posztinfekciózus GN) és krónikus vesebetegség egyaránt (pl. glomerulonephritis, hypertoniás nephrosclerosis, diabeteses nephropathia, autoimmun nephropathiák, krónikus pyelonephritis, polycystás vesebetegség). A glomerulonephritishoz (GN) társuló krónikus veseelégtelenségben és autoszomális polycystás vesebetegségben közel 80%-ban emelkedett a vérnyomás. Ugyancsak közel 80%-ban mérhető emelkedett vérnyomás membranokapilláris GN-ben (MCGN), fokális szegmentális GN-ben (FSGN), míg IgA-GN-ben 40%-os, membranózus GN-ben (MGN) 20%-os gyakoriságban mérhető kóros vérnyomásérték. Akut GN-ben só- és vízviSSzatartás okozta plazmavolumen-növekedés, emelkedett perctérfogat jellemző. Krónikus GN-ben a megnövekedett vértérfogat és plazmavolumen az elsődleges jelentőségű. Krónikus pyelonephritis és a refluxnephropathia gyakran hyperreninaemiával jár.

Diabeteses nephropathiában észlelhető hyperinsulinaemia a vérnyomás növekedését a nátrium- és folyadékretenció révén, a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer aktivitásának fokozódásán, a prosztaglandintermelődés csökkenésén, és a fokozott szimpatikus aktivitáson keresztül okozza. Ezekhez társul a másodlagos hyperlipidaemia, a túlsúly, és a megnövekedett endotelinszint okozta vazokonstrikción, melyek egyaránt szerepet játszanak az emelkedett vérnyomás kialakulásában.

Renális hypertoniában a vérnyomás általában nem nagyon magas és nem ingadozik, vagyis ABPM-vizsgá-

lattal nem észlelhető a megszokott diurnális vérnyomás-ingadozás. A vesebetegségek végállapotában észlelhető malignus nephrosclerosisra a közepes és nagyfokú hypertonia és a veseelégtelenség jellemző. A progrediáló retinopathia, cardiomyopathia, következményes szívélgtelenség tünetei mellett gyakran a cerebrovaszkuláris terület érintettsége miatt súlyos neurológiai kép kíséri az állapotot. Emelkedett karbamidnitrogén-, illetve kreatininérték, csökkent GFR, hypostenuria, csökkent hematokrit, emelkedett húgysav, hyperkalaemia, hyperphosphataemia, alacsony pH-érték jellemző. A vizelet vizsgálatok az üledékben vörös- és fehérvérsejtek mellett cylindereket láthatunk.

Idült vesebetegségben (GFR < 60 ml/perc/1,73 m²) a só-víz háztartás komplex zavarát a hypervolaemia, hyperkalaemia, hypocalcaemia, hyperphosphataemia és a metabolikus acidosis jelzi. A hypervolaemia és a renin-angiotenzin-aldoszteron szabályozás zavara következtében kialakuló hypertonia mindig jelen van. A gyakran észlelhető szívélgtelenség nemcsak a nátrium- és vízretenció miatt, hanem a társuló hypalbuminaemia és a pulmonális kapillárisok permeabilitásának változása miatt is kialakul. Vesebetegségekben a veseműködés romlásának lassítása érdekében a vérnyomásértéknek 130/80 Hgmm alatt kell lennie.

Renovaszkuláris hypertonia

A veseischaemia következtében kialakuló emelkedett vérnyomást renovaszkuláris típusú hypertoniának nevezzük. A klasszikus renovaszkuláris hypertonia a veseartéria véráramlászavara következtében alakul ki. A hypertoniások 2–3%-ában kimutatható szűkület ritkán prerenális, gyakrabban atherosclerosis vagy fibromuszkuláris dysplasia, arteritis következtében a renális artéria szűkületét okozza. A szűk artéria a vese vérellátási zavarát, az intraarteriális nyomás csökkenését okozza. A következményesen kialakuló fokozott renintermelődés a legerősebb érszűkítő anyag, az angiotenzin elválasztásának növekedésével, majd ehhez kapcsolódóan a vazopresszin-, endotelin-, aldoszteronelválasztás fokozódásával és a nitrogén-monoxid-felszabadulás gátlásával társul. A hyperaldosteronismus nátrium- és vízretencióhoz vezet. A vérnyomás emelkedését a veseischaemia okozta fokozott renintermelődés, az aktiválódott renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer, és az ennek következtében kialakuló szimpatikus idegrendszeri aktiválódás, erőteljes vazokonstrikción, valamint a tubuláris nátrium- és folyadékretenció okozzák.

A diagnózist is az emelkedett plazma renin aktivitás és az angiográfia alapján mondjuk ki. A szekunder hypertoniák 1–2%-ában észleljük, malignus hypertoniában szenvedők 30%-ában, a három gyógyszerre (diuretikum + béta-blokkoló + vazodilatátor) rezisztens betegek 20%-ában, a perifériás érbetegek 30%-ában igazolható renovaszkuláris károsodás. A laboratóriumi vizsgálatok szekunder hyperaldosteronismusra utalnak. Emellett a plazma reninaktivitás (PRA) abszolút értéke 12 ng/ml/óra

vagy ennél magasabb, a PRA-növekedés több mint 150%. Két oldalon a vesevénákban meghatározott reninszint hányados (>1,8) a kóros oldal javára diagnosztikus értékű.

Hipertenzív nephropathia

A krónikus veseelégtelenség, illetve a végállapotú vesebetegségek leggyakoribb (25–30%) oka a magasvérnyomás-betegség. A hypertonia okozta szervkárosodás renális formáját hipertenzív nephropathiának nevezzük. Esszenciális hypertoniás betegek vesekárosodásának korai jele a hyperurikaemia, a microalbuminuria és a béta2-mikroglobulin megjelenése a vizeletben. A glomeruláris filtrációs ráta (GFR) romlása már igen előrehaladott állapotot jelent. Az agresszív, renoprotektív szerekek történő vérnyomáscsökkentés a legfontosabb a strukturális és funkcionális károsodások megelőzésében.

A magas vérnyomás következtében kialakuló glomeruláris hypertonia, a preglomeruláris érellenállás csökkenése révén vezet intraglomeruláris nyomásemelkedéshez, filtrációnövekedéshez (hiperfiltráció). Az érfali fokozott feszülés endothelkárosodást, glomeruláris hypertrophiát okoz. A hypertonia okozta nephronkárosodás az arteriolák nephrosclerosisához vezet. Később autoregulációs zavarok következtében a vas efferens tónusa nő, és az intraglomeruláris nyomás emelkedik, ami a glomerulus pusztulását hozza létre. A beszűkülő tubulusfunkciót jelző hypo- majd isostenuria, a kezdetben csak microalbuminuria, majd 1–2 g/24 óra albuminuria megjelenése mellett a kreatinin plazmaszintjének gyors emelkedése (GFR csökkenése) mutatja a hypertonia okozta nephro-

pathia megjelenését, és korrelál annak mértékével. Az emelkedett vérnyomásérték a vesefunkció további károsodását, a vesebetegség progresszióját okozza. A végállapotú veseelégtelenség kialakulásának gyakorisága, mértéke és a vérnyomásérték között szoros összefüggés mutatható ki, amely független az életkortól, etnikumtól, anyagi helyzettől, a szérum koleszterinszintjétől, a dohányzási szokástól, a diabetestől, illetve a korábbi miokardiális infarctustól.

Nem-gyógyszeres és gyógyszeres kezelés vesebetegség és hypertonia esetén

A vesebetegségben megjelenő hypertonia és hypertonia esetén megjelenő vesebetegség esetén a célvérnyomás-érték egyaránt 130/80 Hgmm. Ha a fehérjeürítés az 1 g-ot meghaladja, még ennél kisebb vérnyomás elérésére kell törekedni.

A vesebetegségben észlelt hypertonia nem-gyógyszeres kezelésének alapja a nátrium- (3–5 g/24 óra), a fehérje- (<0,8–1,2 g/kg/nap), a foszfor-, a káliumbevitel megszorítása, valamint a nagy koleszterintartalmú ételek fogyasztásának csökkentése.

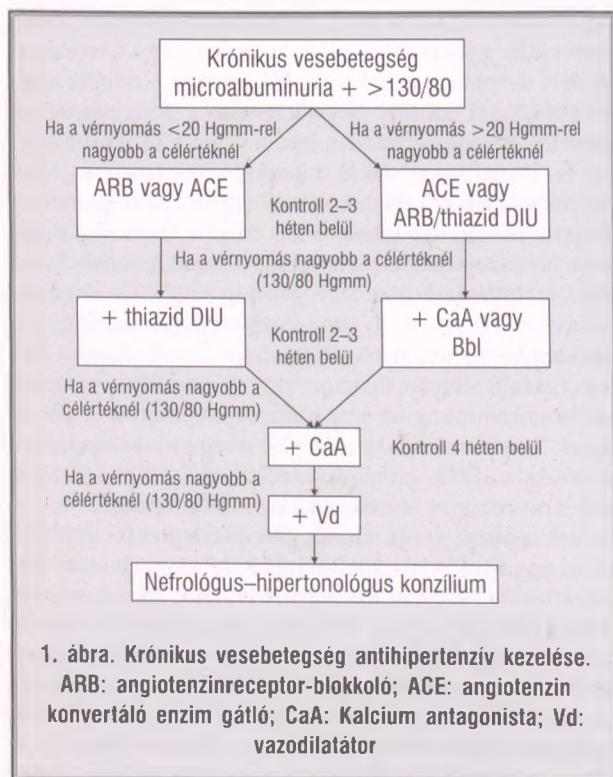
A dohányzás elhagyása (CLUE-study), az alkoholfogyasztás mérséklése, kalciumdús étrend és emellett kiskövi fizikai aktivitás ajánlott.

A vérnyomás csökkentése ACE-gátló (REIN, AIPRI, BENEDICT, SAVE-study) és/vagy ARB (IDNT, IRMA-2, RENAAL, MARVAAL) alapú kezeléssel javasolt. Kezdetben thiazid típusú diuretikummal kiegészítés ajánlott. Ha kalciumcsatorna-blokkoló (HOT, SHEP, Syst-Eur) vagy béta-blokkoló adásával nem érjük el a célvérnyomás értékét, értágító adása is szükségessé válhat (1. ábra).

A sztatinek (ALLHAT, HPS) és thrombocitaaggregáció-gátló kezelés mellett a szénhidrát- és zsírsanyagcsere, kalcium-anyagcsere és az anaemia (eritropoetin adással, EPO-ARIC-study) komplex rendezése is szükséges.

Ajánlott irodalom

- Rosivall L: A hypertonia kórleltana. In: Farsang Cs (szerk): A Hypertonia kézikönyve. Medintel Könyvkiadó, Budapest, 2002; 51-72.
- Kiss I: Renoparenchymás hypertonia. In: Farsang Cs (szerk): A Hypertonia kézikönyve. Medintel Könyvkiadó, Budapest, 2002; 255-258.
- Barna I.: Nephrológia. In: Arnold Cs (szerk): Családorvoslás a gyakorlatban. Melánia Kiadó, Budapest, 2002; 645-659.
- Barna I: A vese szerepe a vérnyomás szabályozásában. In: Kakuk Gy (szerk): Klinikai nephrológia. Medicina Kiadó, Budapest, 2004; 465-471.
- Johnson CA, Levey AS, Coresh J és mtsai: Felnőttkori idült vesebetegség: klinikai gyakorlati irányelvek Orvostovábbképző Szemle 2005; XII: 19-39.
- Barna I: Hypertonia vesebetegségekben. I: Tulassay Zs (szerk): A belgyógyászat alapvonalai. Medicina Könyvkiadó Zrt., 2007; 1093-1096.



A HPV-VEL ÖSSZEFÜGGŐ BETEGSÉGEK ELSŐDLEGES PREVENCIÓJA

Dr. Szentirmay Zoltán,¹ Dr. Szánthó András²

Országos Onkológiai Intézet,¹ Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, I Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika²

Mi a HPV és milyen típusai ismertek?

A HPV a világon több mint 12000 éve meglévő kicsi, csak elektronmikroszkóppal látható vírus, amely fertőzőképes állapotban egy belső gyűrű alakú DNS-szálból és ezt beborító külső fehérjeburokból áll. (A DNS a sejtek örökítőanyaga.) A mai napig legalább 200 alfaja ismert, ezek közül több mint 100 különféleképpen megbetegítheti az embert, a többi az emlőszálatok szemölcsös megbetegedéseit okozza. Az embert megbetegítő HPV-féleségek közül számosak csak a bőrön okoznak szemölcsöket, esetleg könnyen gyógyítható bőrrákok, míg legalább 60-féle vírus azokat a testrészeket fertőzi, amelyeket a többrétegű laphámmal fedett nyálkahártya borít, mint a méhnyak, hüvely, szeméremtest, szájüreg, garat, gége, nyelöcső, a húgycsőnyílás és a végbélnyílás környéke. Az említett testrészeket megbetegítő HPV-féleségeket szokás kis és nagy kockázatú csoportba sorolni azon az alapon, hogy nagyobb vagy kisebb valószínűséggel okoznak rosszindulatú daganatot. Nagy kockázatú vírusok között említhetjük az alábbiakat: HPV16, 18, 31, 33, 35, 45, 52 és 58. Érdemes kiemelni a HPV16-ot, amely Magyarországon az összes fertőzés több mint 40%-át okozza. A kis kockázatúak közé soroljuk a HPV6, 11, 40, 42, 43, 44, 54 vírusféleségeket.

Mi a HPV-fertőzés jelentősége és milyen megbetegedéseket okoz ez a vírus?

A HPV-fertőzés az összes emberi daganat 6,1%-át okozza. Ezek között kiemelt jelentőségű a méhnyakrák, amelyet minden esetben HPV-fertőzés okoz. Magyarországon a méhnyakrák az emlőrák, a tüdőrák, a vastagbélrák után a nők negyedik leggyakoribb rosszindulatú daganata, amely a HPV-fertőzést követő 10–15 év múlva alakul ki nem hirtelen, hanem fokozatosan súlyosbodó rákmegelőző állapotokon (CIN 1-2-3) keresztül. Magyarország az EU-tagállamok között a második/harmadik helyen áll a méhnyakrák gyakorisága és az ebből eredő halálozás tekintetében. Hazánkban 2001 és 2005 között a Nemzeti Rákregiszter adatai szerint 1422 és 1098 közötti számú esetben fordult elő invazív méhnyakrák-megbetegedés. Megoszlását tekintve évi 750 körüli a 0 stádiumú (in situ) méhnyakrák, 600–650 az I. stádiumú, 250–300 a II. stádiumú daganat, valamint 300–350 felismert előrehaladottabb méhnyakrák. A méhnyakrákok 67%-a „in situ”, illetve I. stádiumú daganatként kerül felismerésre. A fennmaradó 33% feltehetően a „kóros hám – in situ

– I. stádium” utat járja be a felismerésig vagy a progresszióig. Az új daganatos betegségek kialakulása nem csökken, évente mintegy 500 nő hal meg méhnyakrákban, és az előfordulás csúcsa mintegy 10 évvel a fiatalabb nőpopuláció felé tolódott el. A rákmegelőző állapotokat nőgyógyászati vizsgálat során kolposzkóppal és a levett citológiai mintából fel lehet ismerni, és egy kis műtéttel (konizáció) meg lehet gyógyítani. Ezzel a méhnyakrák kialakulása megelőzhető.

A méhnyakrák gyakoriságának és halálozási arányának csökkentése, mint sok más rosszindulatú daganat esetében, az elsődleges megelőzés (primer prevenció), a másodlagos megelőzés (szekunder prevenció) és a harmadlagos megelőzés (tercier prevenció) útján történhet.

A hüvely- és a szeméremtestrákok döntő többsége szintén HPV-eredetű és ugyanúgy rákmegelőző állapot stádiumokon keresztül fokozatosan alakulnak ki, mint a méhnyakrák.

A végbélnyílás vagy húgycsőnyílás körül kialakuló szemölcsök relatíve gyakoriak, HPV-eredetűek, sokszor a HPV 6–11 típus a kiváltó ok. Ezek a szemölcsök (condylomák) eltávolítás után gyakran kiújulnak és 10–15%-ban rákosan elfajulhatnak.

A kiújuló gégeszemölcsök (juvenilis laryngealis papillomatosis) csecsemő, gyermek- és fiatal felnőtt korban fordulnak elő és HPV- (többnyire HPV6) fertőzés következtében alakulnak ki, eltávolítás után többször is kiújulnak és jelentős fokban végzetes kimenetelűek. A fertőzést a csecsemők és gyermekek szülés közben a HPV-vel fertőzött anyától kapják meg. Vannak a szájüregben egymagukban előforduló nyeles szemölcsök (papillomák) is, amelyek felnőttkorban jelentkeznek és eltávolítás után véglegesen meggyógyulnak.

A szájüregi-, garat és gége-, valamint a nyelöcsőrakok egyharmadában a HPV jelenléte szintén kimutatható. Újabb adatok szerint HPV jelenlétét egyes emlőrák-féleségekben is megtalálták.

Hogyan fertőz a HPV? Vannak-e a fertőzés elősegítő kockázati tényezők?

A HPV elsősorban nemi közösködés útján terjed, a partnerek egymást fertőzik meg, de manuális-genitális és orális-genitális átvitel is ismert. A fertőzés kockázata nagyobb fiatal életkorban, nagyobb számú szexuális partner vagy anális szex esetén. Növeli a kockázatot a dohányzás és a partner bizonyos tulajdonsága, pl. a promiszkuitás. További bizonyított kockázati tényező

a tartósan, rendszerint többszöri szülés után fennálló elhanyagolt méhszájseb, az orális fogamzásgátlás és az immunhiányos betegség (HIV-fertőzés). Lehetséges kockázati tényezők még a szexuális úton terjedő egyéb fertőző betegségek, a táplálkozás és a hormonegyensúly zavarai, valamint a genetikai hajlam.

A HPV-fertőzés hosszabb-rövidebb ideig, adott esetben akár több évig is rejtve marad a fertőzés helyének megfelelően a nyálkahártyasejtekben. A fertőzés egyszer csak ismeretlen okból ún. produktív fázisba megy át, vagyis a HPV úgy programozza át a megfertőzött sejteket, hogy azok új vírusokat állítsanak elő, miközben saját feladatukat hibásan végzik, végül elpusztulnak és a megtermelt nagyszámú új vírus kiáramlik a környezetbe. Ilyenkor lehet a fertőzést továbbadni, de ebben a stádiumban a HPV daganatkeltő hatásával nem kell számolni. Ez a folyamat tünetmentesen, észrevétlenül zajlik, ha a méhszájon vagy a hüvelyben fordul elő, és egybe esik például a szüléssel, akkor az újszülöttek is megfertőződhetnek. A statisztikai adatok azt mutatják, hogy a HPV az újszülöttek több mint 40%-ában a szájnyálkahártyában megtalálható és a fertőzés egynegyede hosszú ideig fennmarad. Az ilyen fertőzés hatására alakulhat ki csecsemőkben és kisgyermekekben a már fentebb ismertetett kiújuló gégepapillomatosis.

A fertőzött szövetben valódi rákmegelőző állapot és rosszindulatú elfajulás csak akkor következik be, ha az eredetileg gyűrű alakú vírus-DNS felszakad, és így be tud épülni a sejt saját DNS-ébe és kikapcsolja annak fő védekező mechanizmusait.

Vannak-e tünetei a HPV-fertőzésnek?

A HPV-fertőzésnek klinikai tünetei nincsenek, a legtöbb érintett nem is tud a fertőzéséről.

Okoz-e minden HPV-fertőzés daganatos megbetegedést?

Nem minden fertőzött egyén jelölt a méhnyakrák kialakulására. Becsült adatok szerint Magyarországon a nők kb. 25%-a HPV-vel fertőzött, ezek közül azonban évente átlagosan csak 1100 nő betegszik meg méhnyakrákban. A férfiak fertőzöttségi arányáról nincsenek megbízható adatok. Mindez azt jelenti, hogy az összes fertőzés legalább 90%-a magától megszűnik, de azt előre megmondani nem tudjuk, hogy melyik fertőzés szűnik meg és melyik nem. A tartós és daganatos betegséget okozó fertőzés fennmaradása a vírus típusától, a szervezet immunstátuszától, genetikai hajlamosító tényezőktől, egyéb fent említett kockázati tényezőktől, esetleges többszörös vírusfertőzéstől, valamint a fertőzés fennállásának időtartamától függ.

Hogyan védekezzünk a HPV-fertőzés ellen?

A fertőzés megelőzésének leghatékonyabb módja a HPV elleni védőoltás. A kondom használata csökkenti,

de nem előzi meg a fertőzést. Hatékony beavatkozási lehetőség még a méhnyakrákszűrés, illetve a rákmegelőző és rákos állapot kezelése.

Mi a HPV elleni vakcina és kik kaphatják?

A ma Magyarországon forgalomban lévő humán papillomavírus vakcina a HPV6, 11, 16 és 18-as típusai által okozott rákmegelőző állapotok és carcinomák megelőzésére szolgál. Az oltóanyag a felsorolt vírusok egyik burokfehérjéjét tartalmazza, ami ellen a szervezet nagymennyiségű ellenanyagot termel. Az ellenanyag-szint hosszú ideig (várhatóan 15–20 évig) egyenletesen magas marad és ez biztosítja a tartós védettséget. A legújabb vizsgálatok kimutatták, hogy nem csak az említett négyféle vírus ellen, hanem a HPV31 és 45 ellen is – bár kisebb mértékben – kialakul védettség. A jelenleg érvényben lévő javallatok szerint a 16–26 éves nők és 9–15 éves fiúk és lányok kaphatják. Előzetes HPV-tesztet nem szükséges végezni. Biztonsági és hatásossági vizsgálatok hiányában 9 évesnél fiatalabb gyermekek esetében nem ajánlott. A vakcinát izomba adott injekció formájában kell beadni. A teljes védettséghez 3 oltás szükséges a 0, 2. és 6. hónapban. Ennél kevesebb oltás is emeli az ellenanyag-szintet. A hormonális fogamzásgátlók nem befolyásolják az immunválaszt. Az eddigi vizsgálatok arra utalnak, hogy a terhességet követően több mint 30 nappal beadott vakcina nem káros az anyára és a magzatra, de az adatok még nem elegendőek ahhoz, hogy a vakcina terhesség alatt is javasolt legyen. Az oltást tehát a terhesség végéig el kell halasztani. Az oltóanyag beadható szoptató nőknek. További megfontolásokat az „Alkalmazási előírás” tartalmaz, ezzel kapcsolatos felvilágosítást az oltást végző orvos ad.

Megjegyezzük, hogy a védőoltás indikációjának kiterjesztéséhez szükséges vizsgálatok már folyamatban vannak.

Milyen megbetegedések ellen véd a HPV-vakcina?

Az oltóanyag megelőzi a méhnyaknak a HPV6, 11, 16 és 18-as típusai által okozott súlyos fokú rákmegelőző állapotát, valamint méhnyakrák, továbbá a hüvely és szeméremtest, végül a külső genitális szemölcsök (condylomák) kialakulását. Jelenleg nem bizonyított, de remélhető, hogy az egyéb lokalizációjú, a fenti típusú HPV-féleségek által kiváltott elváltozások is megelőzhetők. A védelem hatásosságát férfiak esetében nem értékelték.

A vakcina terápiás hatását nem mutatták ki, ezért a fent felsorolt elváltozások kezelésére nem javasolt.

Hogyan előzhetjük meg a méhnyakrák kialakulását?

Az oltás nem helyettesíti a rutinszerű méhnyakrák-szűrést. A vakcina nem nyújt védelmet azon HPV-típusok ellen, amelyek burokfehérjéjét az oltóanyag nem tartalmazza, illetve a már fennálló HPV-fertőzés ellen sem, ezért a rendszeres méhnyakrák-szűrés továbbra is nagyon fontos.

A COLORECTALIS TUMOROK SZŰRÉSE

Dr. Hersényi László

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

A colorectalis carcinoma (CRC) a fejlett országok többségében és Magyarországon is a második leggyakoribb daganatos halálozási ok, ezért a CRC fontos népegészségügyi kérdés.

A korai stádiumban felfedezett CRC 5 éves túlélése meghaladja a 90%-ot, az esetek több mint 65%-ában azonban a diagnózis előrehaladottabb stádiumokban születik meg, amikor már lényegesen rosszabb a betegek túlélési aránya. A fentiek vezettek oda, hogy a CRC szűrését (screening) világszerte kiemelt kérdés-ként kezelik.

A CRC epidemiológiai jelentősége hazánkban még nagyobb, mint pl. az USA-ban. Magyarországon évente mintegy 8500 új vastag- és végbélrákesetet fedeznek fel, CRC következtében több mint 5000 beteg hal meg évente.

Az elsődleges megelőzés alatt azokat az életmódbeli és étrendi szabályokat értjük, amelyek betartásával a CRC kialakulása megelőzhető vagy késleltethető. A másodlagos megelőzés (profilaxis) alatt a már elkezdődött malignus átalakulás korai, lehetőség szerint premalignus állapotban történő felismerését és kezelését értjük. A másodlagos megelőzésben döntő szerepe van a szűrő (screening) programoknak.

A szűrővizsgálatok szempontjából a CRC ideális daganatbiológiai sajátosságokkal rendelkezik. A CRC-esetek 95%-a polypokból (adenomából) alakul ki. A felmérések szerint az átlagpopuláció akár 20–25%-ában igazolható adenoma, közülük 5%-ban alakul ki CRC. A vastagbél-adenomák malignus transzformációjának kockázati tényezőit az 1. táblázat foglalja össze.

A CRC kialakulása többlépcsős, többtényezős folyamat, ahol az adenoma-CRC szekvencia 10–15 évet vesz igénybe. Az adenomák incidenciája az 55–65 éves populációban, míg a CRC incidenciája a 65–75 éves populációban a legnagyobb. Mindezek alapján egyértelműnek tűnik, hogy megfelelően szervezett és kivitelezett szűrőprogramok segítségével a CRC a legkönnyebben felismerhető daganatok egyike.

A CRC etiológiáját illetően megkülönböztetünk sporadikus CRC-t (az esetek 75%-a), pozitív családi halmozódást (15–20%), hereditér nem polyposis colon-carcinomat (HNPCC), familiáris adenomatosis polyposis (FAP) (1%) és a gyulladásos bélbetegségekhez (IBD) társuló CRC-t (1%). A különböző (kis és nagy kockázatú) rizikócsoporthoz eltérő szűrési-utókövetési stratégiákat igényelnek. Az epidemiológiai adatok arra utalnak, hogy a sporadikus CRC gyakorisága 50 év felett nő. Ezen korhatár alatt a kis kockázatú, panaszmentes populációban a CRC kialakulásának esélye annyira kicsi,

hogy a drága szűrőprogramok elvégzése nem költség-hatékony. A szűrési stratégiák az 50–70 év közötti, átlagos kockázatú populációt célozzák meg.

Egy jó szűrési módszer ismérvei a következők: legyen olcsó, megbízható, csupán elfogadható megterhelést jelentsen a szűrt populáció számára, megfelelő arányú legyen a felajánlott vizsgálati módszerre történő jelentkezés (compliance), alacsony legyen a szövődményi ráta, megfelelő legyen a költséghatékonyság.

A gyakorlatban alkalmazott legfontosabb szűrési technikákat a 2. táblázat foglalja össze.

Két szűrési stratégia ismeretes. Az ún. „kétlépcsős” stratégiák (széklet okkult vér meghatározása [fecal occult blood test, FOBT]); flexibilis szigmoidoszkópia; irrigoszkópia; CT-kolonográfia (virtuális kolonoszkópia); széklet-DNS-vizsgálat, egyéb modern technikák) lényege, hogy pozitív esetekben második lépésben a kolonoszkópia elvégzése minden esetben kötelező.

Az ún. egylépcsős stratégia (one-stage screening) lényege, hogy már első lépésben megtörténik a végleges (gyakran terápiás) beavatkozást jelentő teljes kolonoszkópia („kolonoszkópia-alapú” szűrés).

A legtöbb nemzetközi és hazai tapasztalat a FOBT-alapú szűréssel kapcsolatos. A FOBT-alapú szűrési módszerről igazolódott, hogy ezzel csökkenthető a CRC mortalitása. Téves pozitívítást okozhat diétahiba, gyógyszer; az ál-negativitás leggyakoribb oka pedig a 20 ml/nap mennyiség alatti napi vérvesztés. Az immunológiai vizsgálatokkal kiegészített teszt (FIT) esetén kisebb az ál-pozitivitás aránya. A daganatok kétharmada, a nagyobb polypok mintegy fele vérzik. A FOBT szenzitivitása invazív CRC esetében csupán 60%, az igen kis méretű és in situ carcinoma esetében pedig 40%. A viszonylag kis szenzitivitással szemben a specificitás eléri a 90%-ot; a módszer további fontos jellemzője, hogy a meghirdetett szűrés során a vizsgált populáció 50–60%-a jelentkezik (compliance), amely megfelelő arálynak számít. Ha a FOBT-szűrést önmagában alkalmazzuk, akkor a CRC-esetek kb. 1/3-át nem ismerjük fel, ez különösen a jobb oldali és a kis-méretű daganatokra érvényes. A FOBT-szűrést a szűrt lakosságban évente meg kell ismételni. Ritkább tesztelek esetén a szűrőprogram nem csökkenti a CRC mortalitását. Hangsúlyozandó, hogy a FOBT-alapú komplex CRC-szűrő módszereknek szerves részét kell képeznie a kolonoszkópiának vagy a flexibilis szigmoidoszkópiának.

A flexibilis szigmoidoszkópia előnye, hogy segítségével a CRC-esetek több mint 60%-a felismerhető,

1. táblázat. A vastagbél-adenomák malignus transzformációjának kockázati tényezői

Kis kockázatú adenomák	Nagy kockázatú adenomák
Kis méret (<1 cm)	Nagy méret (>1,5–2 cm)
Kocsányos adenoma	Szesszilis vagy lapos adenoma
Tubuláris adenoma	Villózus adenoma
Enyhe dysplasia	Súlyos dysplasia
Szoliter adenoma	Többszörös adenoma

szenzitivitása jobb, mint a FOBT-szűrésé, jó a compliance (45%). A módszer további előnye, hogy alacsony a szövődmenyrátája (1:4500 vizsgálat). Egyes nyugati országokban speciálisan képzett, nem orvos egészségügyi személyzet is hatékonyan és biztonságosan végzi a vizsgálatot, ami csökkentheti az orvos-függőséget, így a szűrés költségeit. Magyarországon jelenleg nincs annak realitása, hogy nem-orvos egészségügyi személyzet vagy alapellátásban tevékenykedő orvos végezze a szigmoidoszkópiát. A szigmoidoszkópia jelentős hátránya azonban, hogy nem ad információt a proximális vastagbélszakasról, így a CRC-esetek jelentős hányada ezzel a módszerrel elnézhető. Az átlagos kockázatú, panaszmentes populációban a flexibilis szigmoidoszkópia elvégzése szűrővizsgálatként 5 évente javasolt.

A kettős-kontrasztos irrigoszkópia előnye, hogy általa az egész vastagbél vizsgálható, kevésbé megterhelő, mint a kolonoszkópia, hátránya azonban, hogy ugyanolyan teljesbél-előkészítést igényel, mint a kolonoszkópia, a kolonoszkópiánál kevésbé szenzitív, és végül, a vizsgálat során nincs mód terápiás beavatkozásokra,

2. táblázat. Az 50 év feletti, általános kockázatú populáció részére ajánlott legfontosabb szűrés stratégiák

- Okkult vérzés vizsgálata a székletből (FOBT) évente
- Flexibilis szigmoidoszkópia öt évente
- FOBT évente és flexibilis szigmoidoszkópia öt évente
- Kolonoszkópia tíz évente

jelen esetben a polypectomiára. Nem bizonyított, hogy az irrigoszkópiával történő szűrés csökkenti a CRC mortalitását.

A nemzetközi irányelvek egyre inkább a kolonoszkópia-alapú szűrés jelentőségét és előnyeit hangsúlyozzák. A kolonoszkópia a vastagbélvizsgálatok „arany standardja”. A módszer előnye, hogy nagy a szenzitivitása (>90%), a vizsgálat során pedig elvégezhető az endoszkópos polypectomia (az adenomák 90%-a endoszkópos úton eltávolítható). A rendelkezésünkre álló nemzetközi adatok szerint a kolonoszkópia-alapú szűréssel egyértelműen csökkenthető a CRC mortalitása; a stratégia bizonyítottan költség-hatékony. Önálló szűrőmódszerként 50 év felett a 10 évente ismételt kolonoszkópia tűnik a legelfogadottabbnak. A módszer hatékony diagnosztikus és terápiás lehetőségeiből adódóan az „egyszer az életben 50 év után” („once in a life-time colonoscopy”) stratégia is egyre reálisabbnak tűnik.

Hangsúlyozandó, hogy a kolonoszkópia szerves része a FOBT-stratégiákon alapuló komplex CRC-szűrő módszereknek. A leggyakrabban alkalmazott szűrési módszerek előnyeit és hátrányait a 3. táblázat tartalmazza.

3. táblázat. A vastagbélrák szűrőmódszereinek összehasonlítása

Előnyök		Hátrányok
Széklet okkult vér meghatározás (FOBT)	Olcsó A betegek számára elfogadható Csökkenti a mortalitást	Fals pozitívitas lehetősége Kis szenzitivitás Nem ad információt a vérzés lokalizációjáról
Kettős-kontrasztos irrigoszkópia	Közepesen költséges Az 1 cm-nél nagyobb polypusok 70–90%-a kimutatható Alacsony szövődmenyrátá	Kisebb szenzitivitás (az 1 cm-nél kisebb polypusok 50–70%-a észrevétlen maradhat) Nincs lehetőség szövettani mintavételre
Flexibilis szigmoidoszkópia	Közepesen költséges Kis megterhelés a betegnek Csökkenti a disztális CRC mortalitását	Nem igazolhatók a proximális daganatok (a daganatok 40%-a) Potenciális szövődmenyek (1:4500 vizsgálat: perforáció) Szedálást igényelhet
Kolonoszkópia	Az esetek több mint 90%-ában az egész vastagbél vizsgálható Lehetőség szövettani mintavételre Lehetőség polypectomia elvégzésére Nagy szenzitivitás-specifitás Költség-hatékony; csökkenti a mortalitást	A beteg számára a legmegterhelőbb Legnagyobb a szövődmenyek aránya (1:2000 vizsgálat: vérzés, perforáció)

Az utóbbi években székletmintából polimeráz láncreakción (PCR) alapuló módszerrel onkogéneket (Kras) és p53 mutációkat tudtak kimutatni. A FAP kialakulásáért az APC (adenomatosus polyposis coli) gén a felelős. Ez a gén a sporadikus adenomák 70%-ában is igazolható. Az APC genetikai tesztelése igen szenzitív, eléri a 85–90%-ot. A genetikai módszereket, jelentős költségeik miatt, jelenleg még rutinszerűen nem alkalmazzák szűrővizsgálatokra, de a közeljövőben ezek is a komplex szűrési stratégia részeivé válhatnak.

Az utóbbi időben a komputertomográfiás kolográfia (virtuális kolonoszkópia) alkalmazására is lehetőség nyílt. Jóllehet a módszer kevésbé megterhelő, mint a kolonoszkópia, de a korlátozott hozzáférhetőség, a vizsgálat költségvonzata, valamint a nem egyértelmű szenzitivitás-specifitás miatt vélhetően még hosszú ideig nem jelenthet reális szűrési alternatívát.

A kapszulás endoszkópia (Pillcam), valamint az automata kolonoszkóp (Aer-O-Scope) újabb bravúros modern technikák, amelyekkel világszerte most történnek az első próbálkozások. Ezek a legújabb technikák az igen korlátozott hozzáférhetőség és a nagy költségek miatt jelenleg még nem alkalmasak szűrésre. Hangsúlyozandó, hogy a modern módszerek (virtuális kolonoszkópia, kapszulás endoszkópia, automata kolonoszkóp) ún. kétféle lépésű technikák, vagyis pozitív esetekben második lépésben a kolonoszkópia elvégzése minden esetben kötelező.

A nagy kockázatú csoporthoz tartozó örökletes formák esetében (FAP, HNPCC) az érintett családokban szigorú, komplex programra van szükség, amely multidiszciplináris együttműködést igényel (genetikai szűrés, rendszeres gastroenterológiai-sebészeti ellenőrzés). A családi halmozódás esetében („cancer family syndrome”) a szokványos szűrővizsgálatokat jóval 50 éves kor előtt kell elkezdeni. Ebben a speciális kockázati csoportban a kolonoszkópia elsődleges szűrési módszerként szerepel.

A nagy kockázatú csoporthoz tartoznak a gyulladásos bélbetegségek (IBD) is. Colitis ulcerosa és Crohn-betegség esetén a rendelkezésre álló ismert protokollok szerint kell végezni a betegek követését.

Összefoglalásként elmondható, hogy a CRC incidenciája, mortalitása népegészségügyi problémát jelent. A jól megtervezett szűrési programok segítségével csökkenthető a CRC előfordulása és a daganattal összefüggő mortalitás. Egy CRC-szűrő program kivitelezése elképzelhetetlen megfelelő egészségpolitikai szándék nélkül, a szűrővizsgálat lebonyolítása pedig multidiszciplináris együttműködést igényel.

Ajánlott irodalom

- Újszászy L, Horváth G, Simon L et al.: A colorectalis carcinoma szűrésének lehetőségei és nehézségei hazánkban. LAM 2004; 14: 313-320.

- Jorgensen OD, Kronborg O, Fenger C: A randomized study of screening for colorectal cancer using faecal occult blood testing: results after 13 years and seven biennial screening rounds. Gut 2002; 50: 29-32.
- Levi Z, Hazazi R, Rozen P et al.: A quantitative immunochemical faecal occult blood test is more efficient for detecting significant colorectal neoplasia than a sensitive quaiac test. APT 2006; 23: 1359-1364.
- Frazer CG, Matthew CM, Mowat NA et al.: Immunochemical testing of individuals positive for guaiac faecal occult blood test in a screening programme for colorectal carcinoma: an observational study. Lancet Oncol 2006; 7: 127-131.
- Lieberman DA, Weiss DG, Bond JH et al.: Use of colonoscopy to screen asymptomatic adults for colorectal cancer. N Engl J Med 2000; 343: 162-168.
- Schoenfeld P, Brooks C, Flood A et al.: Colonoscopic screening of average-risk women for colorectal neoplasia. N Engl J Med 2005; 352: 2061-2068.
- Thorpe LE, Mostashari F, Hajat A et al.: Colon cancer screening in practice in New York City, 2003. Cancer 2005; 104: 1075-1082.
- Ladabaum U, Song K: Projected national impact of colorectal cancer screening on clinical and economic outcomes and health services demand. Gastroenterology 2005; 129: 1151-1162.
- Winawer SJ: Screening of colorectal cancer. Surg Oncol Clin N Am 2005; 14: 699-722.
- Winawer SJ, Zauber AG, Fletcher RH et al.: Guidelines for colonoscopy surveillance after polypectomy: a consensus update by the US Multi-Society Task Force on colorectal cancer and the American Cancer Society. Gastroenterology 2006; 130: 1872-1885.
- Peterson NB, Murff HJ, Ness RM et al.: Colorectal cancer screening among men and women in the United States. J Womens Health 2007; 16: 57-65.
- Regula J, Rupinski M, Kraszewska E et al.: Colonoscopy in colorectal-cancer screening for detection of advanced neoplasia. N Engl J Med 2006; 355: 1863-1872.
- Vogelaar I, van Ballegooijen M, Schrag D et al.: How much can current interventions reduce colorectal cancer mortality in the U.S.? Mortality projections for scenarios of risk-factor modification, screening, and treatment. Cancer 2006; 107: 1624-1633.
- Levi Z, Rozen P, Hazazi R et al.: A quantitative immunochemical fecal occult blood test for colorectal neoplasia. Ann Intern Med 2007; 146: 244-255.
- Summers RM, Yao J, Pickhardt PJ et al.: Computed tomography virtual colonoscopy computer-aided polyp detection in a screening population. Gastroenterology 2005; 129: 1832-1844.
- Vucelic B, Rex D, Pulanic R et al.: The aer-o-scope: proof of concept of a pneumatic, skill-independent, self-propelling, self-navigating colonoscope. Gastroenterology 2006; 130: 672-677.
- Eickhoff A, van Dam J, Jakobs R et al.: Computer-assisted colonoscopy (the NeoGuide Endoscopy System): results of the first human clinical trial (“PACE study”). Am J Gastroenterol 2007; 102: 261-266.

A COLORECTALIS DAGANATOK KEZELÉSE

Dr. Kocsis Judit

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, III. Belgyógyászati Klinika, Onkológiai Centrum

A colorectalis daganatok kezelési stratégiáját alapvetően a daganat stádiuma határozza meg. A lokalizált, távoli áttétet nem adó daganatok nagy része jelenlegi ismereteink és terápiás eszközeink révén meggyógyítható, a betegek kezelését e szerint kell megtervezni. Az előrehaladott, áttétet adó daganatok esetében végleges gyógyulás csak bizonyos esetekben érhető el (sikeres metastasectomia), így ebben a betegcsoportban a kezelés célja a beteg élettartamának meghosszabbítása, jó életminőség mellett.

A betegek terápiás algoritmusát, illetve az esetleges terápiamódosításokat onkoteam határozza meg, melyben klinikai onkológus, sebész onkológus, sugárterapeuta és patológus vesz részt.

A korai vastagbél-daganatok kezelése

A korai vastagbél-daganatok elsődleges kezelése a kúratív műtét, amit megfelelő staging előz meg (képalkotók, klinikai TNM, tumormarker). A műtét történhet hagyományos módon vagy laparoszkópos technikával. A műtéti eltávolítás során fontos, hogy a sebész radikális reszekcióra törekedjen, valamint az, hogy megfelelő számú nyirokcsomót (>10) távolítsa el.

Ezt követi a minta patológiai feldolgozása, melynek alapján meghatározható a patológiai TNM-stádium. A relapszus kockázatának meghatározása és az adjuváns kezelés elbírálása döntően a patológiai TNM-stádium alapján történik. Az adjuváns kezelés célja az, hogy a feltételezett mikrometasztázisok elpusztítása révén csökkentse a daganat kiújulásának (távoli áttét, lokális recidíva) kockázatát. Ebből következik, hogy azoknak a betegeknek kell adjuváns kezelést kapniuk, akiknél nagy a kiújulás kockázata. Ebbe a csoportba tartoznak a III-as stádiumú, vagy Dukes C stádiumú betegek (nyirokcsomóáttét), akikben a relapszus 5 éves kockázata 44–74%. Ebben a betegcsoportban az adjuváns kemoterápiás kezelés 25–30%-kal csökkenti a relapszus kockázatát, a kezelés 7–12%-os abszolút túlélési előnyt biztosít.

A II-es stádiumú (Dukes B) betegcsoportban már nem ennyire egyértelmű az ajánlás. Itt elsősorban azoknál a betegeknél javasolt az adjuváns kemoterápia alkalmazása, akiknél az alábbiak közül egy vagy több kockázati tényező jelen van: T4-es stádium, rosszul differenciált daganat, bélelzáródás vagy perforáció a műtét előtt, tíznél kevesebb eltávolított nyirokcsomó

(understaging), vérér- vagy nyirokérinvaszió, perineurális tumorterjedés, negatív genetikai prognosztikai faktorok (MSI, DNS-ploiditás, deléciók, p53 mutáció stb). I-es stádiumú betegségben nincs szükség adjuváns kezelésre.

Az adjuváns kemoterápiás kezelés alapja hosszú évekig az 5-FU és a leucovorin (LV) volt. Az újabb citosztatikus szerek megjelenésével a colorectalis daganatok adjuváns kezelési protokolljai is módosultak. A jelenlegi mindennapi gyakorlatba ezek közül egyelőre az oxaliplatin került be, amit III-as stádium esetén ajánlatos az 5-FU + LV kombinációhoz adni, a mérföldkőnek számító MOSAIC vizsgálat eredményei alapján. Új szernek számít az orális fluoropirimidin közül a capecitabin (Xeloda), mely az intravénás 5-FU alternatívája. Ugyanakkor folynak a vizsgálatok az előrehaladott colorectalis daganatokban hatékonynak bizonyult célzott terápiák (bevacizumab, cetuximab) adjuváns alkalmazásával is.

Az adjuváns kemoterápiás kezelés standard időtartama továbbra is 6 hónap, a kezelést a műtét után 8 héten belül kell elkezdeni. Az eddigi klinikai vizsgálatok alapján bebizonyosodott, hogy az adjuváns kemoterápiás kezelés minden korosztály számára egyforma előnyt jelent a daganat kiújulásával szemben.

A rectumdaganatok kezelése

A korai, operábilis rectumdaganatok standard műtéti megoldása a totális mesorectalis excisio, amennyiben a daganat a rectum alsó vagy középső szakaszán van. A felső szakaszon lévő daganatok standard műtéte a parciális mesorectalis excisio. Kiemelten fontos a műtét előtti pontos staging, erre az MRI vagy a rektális ultrahangvizsgálat alkalmas. Klinikai T3-4-es, illetve N+ stádiumok esetén kötelező a preoperatív radioterápia vagy radiokemoterápia adása. Utóbbi során 50,4 Gy kerül leadásra 5 hét alatt, az első és ötödik héten 5-FU + Leucovorin adásával párhuzamosan. A preoperatív kezelést követően nagyobb az esély a sphinctert megtartó műtetre, javul a reszekabilitás aránya és csökken a lokális recidíva kockázata. A műtét utáni adjuváns kezelést a patológiai TNM, illetve a műtét előtti kezelések határozzák meg, de általában megegyezik a colontumorok adjuváns kezelésével. Amennyiben a műtét előtt valamilyen okból nem történt irradiáció, úgy a műtét után azt pótolni kell (kivéve pT1-2, N0 stádiumok).

1. táblázat. A colorectalis daganatok becsült 5 éves túlélése a stádium alapján

Stádium	T stádium	TNM N (nyirokcsomó)	M (metasztázis)	Becsült 5 éves túlélés (%)	Dukes- stádium
I	T1	N0	M0	97	A
	T2	N0	M0	90	
II	T3	N0	M0	78	B
	T4	N0	M0	63	
III	Bármely T	N1	M0	56–66	C
	Bármely T	N1	M0	26–37	
IV	Bármely T	Bármely N	M1	1%	D

A metasztatikus colon- és rectumdaganatok kezelése

Sajnos a betegek nagy részénél már eleve IV-es stádiumban kerül felismerésre a colorectalis daganat, de nem ritka, hogy a korábban műtéten átesett betegeknél távoli áttét igazolódik. Az előrehaladott, áttétes colorectalis daganatok esetében először is azt kell eldönteni, hogy műtéttel/műtétekkel daganatmentessé tehető-e a beteg (10–20%), ez esetben ugyanis van remény a hosszú távú túlélésre. Azoknál a betegeknél, akiknél az alapos staging vizsgálat során szoliter máj- vagy tüdőáttétre derül fény, vagy kevés számú, optimális lokalizációjú májjáttét található, első lépésben a reszekabilitást kell elbírálni. Amennyiben az áttét/áttétek primeren nem műthetők, úgy még mindig lehetőség van arra, hogy ún. neoadjuváns korszerű kemoterápiás és biológiai kezeléssel (bevacizumab + FOLFIRI vagy FOLFOX) érjünk el reszekabilitást (15–25%). Az „agresszív” májreszekció, az újabb májsebészeti technikák (kétüléses hepatectomia, rádiófrekvenciás abláció, vena portae embolizáció) alkalmazása révén az utóbbi években jelentősen nőtt azon betegek aránya, akiknél sikeres metastasectomia történt.

Azoknál a betegeknél, akiknél nem lehet műtéttel daganatmentességet biztosítani, a korszerű szisztémás kemoterápia ± célzott antitestterápia kombinációi állnak rendelkezésre a túlélés meghosszabbítására. 2000 előtt

a standard kezelést az 5-FU és annak leucovorinnal való kombinációja jelentette. Emellett mintegy 20%-os válaszarányt és kb. 12 hónapos átlagos túlélést lehetett észlelni. Ezzel szemben az utóbbi években bevezetésre került újabb citosztatikus szerek (irinotecan, oxaliplatin) és célzott terápiák (VEGF-receptor elleni antitest= bevacizumab; EGFR elleni antitest = cetuximab) optimális kombinációival a válaszarány 50%-ra nőtt, az átlagos túlélés pedig meghaladja a 24 hónapot is azoknál, akik több vonalbeli kezelésben részesülnek. A célzott terápiák bevezetése révén a toxicitás fokozódása nélkül lehetett tovább növelni a kezelés hatékonyságát. Amennyiben lehetőség van rá, célszerű a betegeket randomizált klinikai vizsgálatok keretein belül kezelni.

A mindennapi gyakorlatban jelenleg a következő gyakori szisztémás kezelési kombinációk használatosak:

- DeGramont protokoll (leucovorin + bólus 5-FU + folyamatos (48 h) 5-FU)
- FOLFIRI (irinotecan + deGramont) ± bevacizumab
- FOLFOX (oxaliplatin + deGramont) ± bevacizumab
- XELOX (capecitabin + oxaliplatin)
- Xeloda-monoterápia
- Irinotecan-monoterápia

Másodvonalon, illetve harmadvonalon cetuximab hozzáadásával egészíthető ki a terápia.

A világon az ötödik leggyakoribb daganat a hepatocelluláris carcinoma (HCC). Európában és Észak-Amerikában 3/100000, Ázsiában és Afrikában 50/100000 az előfordulása. A férfiak és a nők aránya 7:1. A betegség általában az etiológiai szerepet játszó idült májbetegségekre jellegzetes életkorban jelentkezik. Minél gyakoribb egy országban az idült hepatitis B, illetve hepatitis C, annál fiatalabb korban fordul elő a HCC. A túlélés a betegség stádiumától függ: az Okuda szerinti, a daganatot körülvevő máj állapotát is figyelembe vevő beosztás szerint a medián túlélés az 1. stádiumban 28 hónap, a 2. stádiumban 8 hónap, a 3. stádiumban pedig 1 hónap. A tünetmentes stádiumban diagnosztizált HCC-s betegek kezelés nélkül átlagosan 3 évig élnek. A legfontosabb etiológia tényezők:

1. krónikus hepatitis B fertőzés,
2. krónikus hepatitis C fertőzés,
3. bármilyen etiológiájú májcirrhosis,
4. aflatoxinexpozíció.

A legfontosabb tünetek:

1. Jobb bordaív alatti fájdalom, testsúlycsökkenés, tapintható májdaganat – átlagosan 6 cm-es a HCC ilyen tünetek kialakulásakor.

2. Májműködés gyors dekompenzációja egy addig kompenzált cirrhosisban szenvedő betegben.

3. Tünetmentes májbetegség szűrése (AFP, májspecifikus enzimvizsgálat és hasi UH) lehetővé teszi a 0,5 cm-es HCC felismerését.

A diagnózis felállítását képalkotó vizsgálat (ultrahang, CT), az alfa-fetoproteinszint meghatározása, a májfunkció vizsgálata, a hepatitisvírus szerológiai vizsgálatok elvégzése és a szövettani vizsgálat biztosítja. Amennyiben a HCC diagnosztikájában derül ki, hogy a beteg idült májbetegségben szenved, a nem-tumoros máj szövettani vizsgálata is szükséges. A konvencionális TNM rendszert a HCC megítélésére kevésbé használjuk, mint egyéb daganatok esetén. Gyakorlati használatra az Okuda szerinti stádiumbeosztás ajánlott, amely figyelemmel van a máj egészének állapotára.

A terápia megválasztását jelentősen befolyásolja, hogy milyen a daganatmentes májszövet állapota, milyen a daganat lokalizációja és mekkora a daganat mérete, valamint az, hogy milyen a beteg általános állapota és mennyi a várható élettartama. Ha a daganaton kívüli májszövet egyébként egészséges, akkor választhatunk reszekciót vagy helyi ablációt, esetleg egyéb lokoregionális eljárást. A reszekálhatóság és a helyi ablálhatóság fontos ismérve a tumor mérete, lokalizációja. Amennyiben a beteg életkilátásai kedvezőtlenek, főként ha a

daganatától függetlenül is azok, úgy agresszív kezelést nem választunk. Cirrhosis talaján kialakult tumor esetén lehetőleg a májátültetés a választandó kezelési eljárás. Befolyásolja a hatásosságán, hatékonyságán kívül elérhetősége is, például a májtranszplantáció meghiúsulhat megfelelő donor hiánya miatt.

Jelenleg három fő csoportba oszthatók azok a beavatkozások, melyek ismereteink szerint kuratívak lehetnek. Ezek:

1. májreszekció,
2. májtranszplantáció,
3. perkután kezelések.

Két szempontot figyelembe kell vennünk minden esetben: egyrészt azt, hogy végleges gyógyulást nem minden esetben tudunk elérni ezen eljárásokkal sem, másrészt azt, hogy nem áll rendelkezésünkre olyan bizonyítékokra alapozott nagy tanulmány, mely egyértelmű irányelvet adhatna arra nézve, hogy melyik legyen az elsőnek választandó kezelési eljárás. Ez mind szakmai, mind pedig költséghatékonysági szempontokat tekintve is igaz. A választást sokszor az elérhetőség és a technikai lehetőségek határozzák meg. A reszekciót meggátolhatja cirrhosis, krónikus aktív hepatitis vagy multicentrikus tumor jelenléte, illetve az, hogy a jelen technikákkal nem minden esetben végezhető el a daganat teljes kiirtása. A kevés rendelkezésre álló donor miatt a hosszú várakozás alatt a daganat progrediálhat és ez megpecsételheti a beteg sorsát. Ezen tényezőknek köszönhető, hogy számos perkután eljárást dolgoztak ki a májtumorokkal foglalkozó szakemberek. A perkután etanolos infiltráció túlélésre gyakorolt hatása kis gócu májrak esetén elérheti a reszekcióét. Egyes szerzők C-vírusra pozitív esetekben, kompenzált cirrhosis és 3-5 carcinomás góc meglétekor a perkután adott etanol mellett szisztémásan ható interferont is alkalmaztak. Az ötéves túlélési eredményeket jobbnak találták az interferon kezeléssel kiegészített csoportban (68% versus 48%). CT, illetve ultrahang vezérlése mellett ciszplatint és epinephrint tartalmazó gélt lehet a tumorba juttatni. Lokalizált, nem reszekálható esetekben próbálták ki, jól tolerálhatónak bizonyult. A daganatos gócek roncsolását nemcsak kémiai szerekekkel, hanem fizikai úton is elvégezhetjük. Ilyen eljárás a rádiófrekvenciás és a mikrohullámú abláció/koaguláció, a mágneses rezonancia elvével vezérelt lézeres termoabláció is. Ezeknek számos technikai megvalósítása lehetséges, általában sikeresebbek, mint az etanolos infiltráció. Ismeretes még a kriobláció is, ezt azonban a gyakoribb szövődmények miatt egyre kevésbé alkalmazzák.

Palliatív szisztémás kezelési eljárások: A korábban HCC-ben reménykeltő tamoxifenről bebizonyosodott, hogy a túlélést nem befolyásolja. Kevés a meggyőző adat az octreotidkezelés kedvező hatásáról és ugyanez a helyzet az interferonnal is. A szisztémás kezelésként alkalmazott 5-fluorouracil, adriamycin, mitomycin-C kombinációjával (FAM-protokoll) sem nő meg a betegek élettartama, ellenben a toxicitás jelentős lehet. Újabban 2. fázisú klinikai vizsgálat eredményét közölték egy szisztémás kezelési sémáról, mely különösen fibrolamelláris típusú májrákban tűnik hatékonynak, és cirrhotikus betegek is jól tolerálták. Ezen séma folyamatos fluorouracil-infúzió és szubkután adott rekombináns interferon-alfa2b adását írja elő, melyet főként neoadjuváns céllal adnak. Tegafur alkalmazása egy tanulmány szerint igen előnyösen befolyásolta a körlefolyást. A terápiában új vegyületek bevezetését is tervezik. A 3-bromopiruvát állatkísérletes adatok szerint intraarteriálisan adva úgy gátolja a tumor növekedését, hogy eközben az ép májszövetet nem károsítja. Intravénás alkalmazással pedig a tüdőáttétek regresszióját eredményezi. A transzarteriális kemoembolizáció (TACE) azon nem reszekálható esetekben tekinthető igazán biztonságosnak és hatékonynak, amikor a máj jó funkcionális tartalékkal rendelkezik. Kemoterápiás szerként doxorubicin, mitomycin, valamint ciszplatin jön szóba, az embolizációra zselatint, illetve lipiodolt használnak. A kétfajta szer (citosztatikum és embolizáló anyag) együttes alkalmazása javítja a túlélést. Gátolják a tumor növekedését, s ezzel akár lényeges progresszió nélkül áthidalható a várakozás a transzplantációra. A kemoembolizációt kiegészíthetjük lokális radioterápiával is. A hagyományos intraarteriális kezelésnél eredményesebbnek tűnik annak továbbfejlesztett változata, az angiográfiás szubssegmentektomia. További előnye lehet, hogy a diagnosztikus beavatkozást ötvözi a te-

rapiással. Ezen esetekben a későbbiekben a reszekció elősegítésére lobáris hypertrophiát idézhetünk elő a vena portae polivinil-alkohol részecskéket tartalmazó embolizációjával. A háromdimenziós konformális radioterápia kifejlesztése a májrák sugárkezelésében is előrelépést hozhat. Kínai kutatók szerint előrehaladott hepatocelluláris rák esetén hatékony eljárásnak tekinthető. A májátültetésnek nemcsak a kivitelezése, hanem a transzplantált betegek gondozása is speciális felkészültséget igényel, ezért ezt az erre szakosodott centrumokban célszerű végezni. Sikeres műtét után is szükséges három évig háromhavonta, majd félévente rendszeresen ellenőrizni a betegeket, hiszen nemcsak a primer tumor, hanem a rekuráló betegség ellátásának eredményeit is meghatározhatja a felfedezéskor észlelt sádium. Ha az etiológia hepatitis C vagy B, akkor elengedhetetlen a rendszeres hepatitis szerológiai vizsgálat elvégzése és szükség esetén a hepatitis ismételt aktív kezelése. Az ellenőrzéshez a fizikális vizsgálaton kívül laboratóriumi (többek közt májfunkció, vérkép, alfa-fötóprotein), hasi ultrahang-, és mellkasi röntgenvizsgálat szükséges. Májrák szempontjából nagy kockázatú betegeknél (hepatitis B-, vagy C-vírust hordozó cirrhotikus betegek), akiknek általános állapota lehetővé tenné kuratív kezelés alkalmazását, döntő lehet a rendszeres szűrés. Ez hathavonta elvégzett ultrahangvizsgálatból és az alfa-fötóprotein szintjének méréséből áll. Figyelembe véve, hogy az esetek jelentős hányadában nincs módunk végleges gyógyulást biztosítani, elengedhetetlen a betegek pszichés vezetése, esetenként pszichiáter/pszichológus bevonásával.

Mint minden betegségnél, a májrák esetében is hangsúlyoznunk kell a megelőzés fontosságát. A májrák miatti halálozás csökkentésére ez a leghatékonyabb eszközünk, annál is inkább, mivel az esetek 80%-ban nem rendelkezünk teljesen kielégítő terápiás módszerrel.

Dr. Papp János

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, I. Belgyógyászati Klinika

A modern emésztőszervi endoszkópia történetében technikai újdonságok bevezetése jelöl ki korszakokat. A széles körben alkalmazott diagnosztikus tevékenység kezdetét feltétlenül a száloptika alkalmazása jelentette, hiszen ezt követően váltak a flexibilis eszközök világ-méreteiben elterjedtté. Újabb lépést jelentett a mikrochipek kialakítása, ami a videoendoszkópiát tette lehetővé, annak minden előnyével együtt (a „real time” kép nemcsak egyetlen vizsgáló élménye, hanem akár egy stadionnyi közönség is láthatja, digitális képrögzítés, képtovábbítás stb.). A videoendoszkópia bevezetését követően egy viszonylag lassú technológiai fejlesztés következett, amelynek során egyre jobb, megbízhatóbb endoszkópokat és egyre alkalmasabb tartozékokat fejlesztettek ki.

Jelenleg (csak felsorolásszerűen) a gasztrointesztinális endoszkópia a következő főbb műveletekre képes:

- A nyelőcsőben: a szokásos diagnosztikus tevékenységen kívül Barrett-oesophagusban különböző módszerekkel nyálkahártya-abláció, nyelőcsőtágítás, palliatív célú stentbehelyezés, varixkezelés részben szklerotizációval, részben gumigyűrű ligatúrával.

- A gyomorban: a szokásos diagnosztikus tevékenységen kívül polypectomia, mucossectomia, submucosadissectio, vérzéscsillapítás, gyomorkimenet-szűkületbe stent behelyezése.

- A hasnyálmirigyben: a diagnosztikus ERCP-n kívül pancreas-sphincterotomia, kőkihúzás, vezeték- és pseudocysta-drenázs, sipolykezelés.

- Az epeutakban: a diagnosztikus ERCP-n kívül endoszkópos sphincterotomia, kőeltávolítás, szűkületek tágítása, endoprotézis behelyezése.

- A vékonybélben: a szokásos diagnosztikus tevékenységen kívül polypectomia, haemostasis.

- A vastagbélben: a szokásos diagnosztikus tevékenységen kívül polypectomia, vérzéscsillapítás, szűkületek stentkezelése.

Az utóbbi évek technikai fejlődése az endoszkópia további, többirányú fejlődését tette lehetővé.

Újabb endoszkópos eljárások

Az endoszkópos nagyítás

Az endoszkópos technika fejlődése ma már mikroszkópos felbontású vagy ahhoz nagyon hasonló, *in vivo*, „real time”, több mint ezerszeres nagyítású képek megtekintését teszi lehetővé (konfokális lézer-endomikroszkópia). Ez a nagyítási technika jelenleg ke-

resi a helyét. Egyelőre nyilvánvalóan nem helyettesíti a hagyományos szövettani vizsgálatot. Inkább annak kijelölésében segít, hogy honnan történjen a biopszáz mintavétel. Alkalmazása talán akkor a leghasznosabb, ha vitális festési eljárásokkal kombinálják, hiszen a nagyított kép túl kicsi területet lát egyszerre. Ilyen módon például az egész vastagbelet lehetetlen lenne megvizsgálni (100000-es nagyságrendű egymás mellé helyezett képet kellene végignézni), és ezért szükség van valamilyen előválasztásra, előszűrésre. Erre jók a vitális festések. A nagyító endoszkópia legígéretesebb talán a Barrett-oesophagus, az annak talaján kialakuló dysplasia és a krónikus gyulladásos bélbetegségekben kialakuló dysplasia felfedezésére. Drágaságán túl (ami szinte minden korszerű módszer sajátja) hátránya az egy látótérben vizsgálható terület kicsiny volta (ami a nagyítás velejárója), és a hagyományos endoszkópiához szokott szakemberek patológiai járatlansága.

A valamivel kisebb mértékű nagyítások (hozzávetőlegesen százszoros) a mucosa felszínének eddig nem ismert rajzolatát bontják ki. Ez a felszíni kép nagy segítséget jelent a nyálkahártya állapotának a megítélésében, és szövettani vizsgálat nélkül is árulkodik bizonyos gastritisek (pl. atrófiás gastritis) meglétéről. Az új nagyító műszerek bevezetése egészen új osztályozást tett szükségessé.¹⁰

Az „optikai biopszia”

Célja a dysplasiára, malignitásra leggyanúsabb területek kiválasztása, endoszkópos felismerése. A legtöbb kutatás talán az autofluoreszcencia jelenségével történt.⁹ Elve, hogy bizonyos ún. fluorofor anyagok specifikus hullámhosszú fényt nyelnek el (pl. kéket) és ennek egy részét ismét kibocsátják nagyobb hullámhosszon (pl. vörös fényt). A jelenséget az ilyen képességgel rendelkező szövetek felismerésére lehet felhasználni. Az onkológiában az endogén fluorochromok (autofluoreszcencia) vagy exogén festékek alkalmazásával igyekeztek felületes neoplasmákat megtalálni. Súlyos dysplasia, korai neoplasia kimutatására a módszer szenzitivitása nagy, specificitása azonban kicsi. Éppen ezért az utóbbi időben kombinálják a narrow band imaging módszerével, amelyről a későbbiekben lesz röviden említés. A két módszer kombinációja nagy pontosságot ígér (az autofluoreszcencia és NBI kombinációjával a szenzitivitás 100%, a specificitás pedig 90%-ra növelhető).⁴ Már megjelentek azok a műszerek, amelyek mindkét eljárást egy eszközt alkalmazva teszik lehetővé. A fluo-

reszcencia kívülről bevitt anyagok, ún. exogén fluoroforok alkalmazásával történik, közülük leggyakrabban alkalmazott az 5-aminolevulinsav (5-ALA), amely az intracelluláris hembioszintézis egyik prekursora.⁹ A fluoreszcencia-spektroszkópia gyakorlati megjelenítése a Light Induced Fluorescence Endoscopy (LIFE), amelynek része a száloptikás endoszkópra szerelhető optikai szűrő (segítségével 400–450 nm excitációs kék fény alkalmazható). Ezt egészíti ki két érzékeny speciális könnyű kamera (külön a zöld 490–560 és a vörös 630–750 nm fény érzékelésére). A két kamera képét kombinálják, és így mesterséges színezésű real-time kép alakul ki, amely a normális szöveteket cian színben és a kóros részeket vörösén ábrázolja.⁸ Hasonló célt szolgál a lézer indukálta fény visszaverődési spektroszkópia. Elve, hogy az endoszkóp által megvilágított felületről visszaverődő fényt spektroszkóppal mérjük, analizáljuk.⁵ Az optikai koherencia tomográfia a nyálkahártyáról nagy felbontású (10 mikrométer) keresztmetszeti képet szolgáltat.³ Az infravörös fényt alkalmazó endoszkópia a nyálkahártya mélyebb rétegeit is láthatóvá teszi, és például a korai gyomorcarcinoma mélységi inváziója pontosabban ítéltető meg.²

A komputerizált, digitális képanalízis

A videoendoszkóppal nyert digitális kép fejlett informatikai módszerekkel vizsgálható, átalakítható. Bizonyos sajátosságait ki lehet emelni, és alkalmassá lehet tenni a komputerizált képanalízisre. Ez a törekvés még nincs teljesen kidolgozva, de számos jól bevált eljárás létezik, amelynek segítségével, a digitális képet mintegy „manipulálva” apró eltérések jobban, könnyebben észrevehetővé válnak. Ilyen módszer a hemoglobinin-dex-analízis,¹² de legfőképpen a narrow band imaging módszere. Utóbbi eljárás a közönséges fehér fényt olyan szűrőn vezeti át, amely a vörös fényből a 485–515 nm, a zöld fényből a 430–460 és a kék fényből a 400–430 nm hullámhosszú sávokat engedi át. Ennek a rendszernek a segítségével (nagyító endoszkóppal kombinálva) a nyálkahártya mikrocirkulációját igen tisztán lehet látni.

Új operatív területek, módszerek keresése és ehhez kapcsolódó technikai innováció

A gasztrointesztinális endoszkópia új operatív utakat keres. Igyekszik olyan mikrosebészeti módszereket alkalmazni, amelyek képesek helyettesíteni a hagyományos sebészeti beavatkozásokat. Ez természetesen a szándékon túl elsősorban a megfelelő technikai lehetőségektől függ. Vegyük sorra (csak nagy vonalakban) ennek irányait!

Az optikai rész miniatürizálása és emellett robotiztus tartozékok alkalmazása

Az úgynevezett operatív gasztrointesztinális endoszkópia az elmúlt 3–4 évtizedben elsősorban robotiztus en-

doszkóppal dolgozott, amelynek egy (vagy esetleg két) biopsziás csatornája jól-rosszul lehetőséget teremtett tartozékok alkalmazására. A fejlődés korláta maga az endoszkóp volt, hiszen bármilyen csodákra képes is a miniatürizálás, a mindennapi gyakorlatban használható, strapabíró, robotiztus tartozékok (pl. endoszkópos varrást lehetővé tevő eszközök, esetleg „endoszkópos kapcsolót behelyező staplerek) 4–5 mm-es biopsziás csatornán nem vezethetők át. A fejlesztők tehát megfordították az arányt: az optika legyen a látást éppen biztosító minimális része az egyébként robotiztus operatív eszközöknek, és a főszerepet vegyék át az így nagyobbra tervezhető és gyártható, a beavatkozást végző „tartozékok”. Ennek legjellegzetesebb példája az endoszkópos „plicator”, amely a gyomor teljes falvastagságának áttűzésére alkalmas kapcsot képes elhelyezni.

Kiemelt jelentőségű az endoszkópos varrást biztosító gépek/tartozékok kialakítása. Több nagy endoszkóptartozékot előállító cég gyárt (már kereskedelemben is kapható) varrógépeket, ezek alkalmazása azonban egyelőre meglehetősen körülményes és drága. Ígéretes az ún. eagle claw rendszer, amely jelenleg a hetedik továbbfejlesztett változatánál tart.

Az operációs terület többirányú megközelítése

Az adott operációs terület több eszközzel történő megközelítése nyilvánvaló segítséget jelent. Sokkal hasznosabb azonban, ha adott területet több irányból közelítünk meg. Gondoljunk csak a laparoszkópos sebészet többszörös „port”-jaira, amelyek ugyanezen célt szolgálják. Erre több eszköz (esetleg különböző behatolással) alkalmazása mellett van lehetőség.

Az operációs terület többirányú ábrázolása

Nem igényel hosszas magyarázatot az sem, hogy az adott operációs területet több irányból megfigyelve, pontosabb kép, jobb információ nyerhető. Egyelőre csak kísérletek folynak olyan belső „kamerák”, „monitorok” elhelyezésével, amelyek kicsik, hasonlóak a kapszulás endoszkópokhoz, és amelyek bizonyos helyeken rögzítve kiegészítő eltérő szögből történő megfigyelést tesznek lehetővé.

A robottechnika fejlesztése és ennek kapcsán a távolban végzett endoszkópia

A példát a sebészi robotok szolgáltatják. Ezeknek kétségtelen előnye, hogy igen finom, preparatív tevékenységre tesznek alkalmassá. A nagyon látványos és sok port felvert „távsebészet” inkább csak szellemes hozadéka a módszernek.

A hagyományos felső és alsó endoszkópos területeken túl a vékonybél endoszkópiája

A kapszula, de különösképpen a kettős ballon endoszkópia a teljes vékonybél endoszkópos megtekintését teszi lehetővé. Különös, hogy egy ilyen műszer megjelenésére 3 évtizedet kellett várni. A kettős ballon módszer operatív beavatkozásokra is módot ad. Elsősorban az ismeretlen eredetű gasztrointesztinális vérzések felismerésében és esetleg kezelésben jelentenek segítséget.¹² Mindkét technika még viszonylag friss, világszerte inkább tanulják mind a technikát, mind az észlelt eltérések értékelését.

A „kapszula-endoszkópia” alkalmazási területének kiszélesítése

Az utóbbi idők endoszkópos innovációi közül kétségtelenül a „kapszula-endoszkópia” kapta a legnagyobb reklámot. Lényege egy olyan kapszula, amely kicsi, könnyen lenyelhető, magában foglalja az endoszkópos kamerát, a világítótestet, a képet sugárzással továbbító egységet és az energiaforrást. A képet a hasra erősített vevőegység rögzíti. A „kapszula” -endoszkóp az utóbbi időben látványosan fejlődött. Egyre jobb, egyre nagyobb gyakorisággal képeket sugároz, és a vékonybélben kívül gyakorlatilag megoldott a nyelőcső és nagyrészt a vastagbél endoszkópiája is. Dolgoznak azon, hogy meg tudják oldani irányíthatóságát, és alkalmassá tegyék biopsziás minta vételére is.

Az automatizált, „önjáró” endoszkópok fejlesztése

Elsősorban a kolonoszkópia kapcsán merült fel az igény olyan endoszkóp kifejlesztésére, amely „magától” tud felkúszni a vastagbélben. Ez igen fontos lenne, miután világszerte a kolonoszkópos vizsgálatok iránti igény (különösen a vastagbélrákszűrés miatt) hatalmasan megnövekedett, és a vizsgálat (az anatómia variabilitása folytán) technikailag sokszor nehéz, továbbá nem minden gasztroenterológus zsonglőr. Egyelőre csak kísérleti megoldások vannak, ezek azonban biztatók.

Kilépés a gasztrointesztinális traktus falain, határain túl

A hagyományos emésztőszervi endoszkópia eddig jobbra csak a tápcsatornán belül maradt – nem valami visszafogottság miatt, hanem mert egyszerűen nem láttott a felület mögé. A továbblépést ismét a technika tette lehetővé.

Az endoszonográfia vezérelte intervenciók

Az endoszkópiával összekapcsolt ultrahangvizsgálat létrehozása és elterjedése tette lehetővé azt, hogy az emésztőrendszer belső felületén túl lehessen lépni és tájékozódni. Ennek ma már számos példája van mind

diagnosztikus (endoszonográfia-vezérelt tumor, nyirokcsomó citológiai és szövettani mintavétel), mind pedig terápiás (pseudocysta-drenázs, biliodigestív anasztomózisok kialakítása)⁷ vonatkozásban. Azok a kísérleti endoszkópos munkák, amelyek a hasüregben történő operatív beavatkozásokat célozták meg, ugyancsak az endoszonográfias tájékozódást tekintik alapnak.¹

A transzluminális endoszkópia

Néhány éve foglalkozik a kísérleti endoszkópia az ún. transzluminális beavatkozásokkal. Az eddigi endoszkópos operációk elsősorban állatkísérletekben történtek. Az eljárások lényege az, hogy a tápcsatornai szervek (elsősorban a gyomor) falán nyílást vágva, az endoszkópot a hasüregbe vezetik és ott bizonyos beavatkozásokat (gastro-jejunostomia, tubalektómia, appendektómia) végeznek. Történtek már emberi beavatkozások is, például appendektómia, de a transzluminális endoszkópia elterjedése (ha egyáltalán valaha megtörténik) a sok nehezen megoldható probléma (sterilitás, instrumentárium, drágaság, a beavatkozások hosszadalmas volta) és a kevés előny (nem kell a hason semmiféle behatolást létesíteni) miatt valószínűleg a közeli években nem várható.

A „funkcionális” betegségek endoszkópos kezelésének kutatása

A gasztrointesztinális traktus motilitási betegségei jelentős életminőség-romlással járnak és a népesség közel egyharmadát érintik valamilyen szinten. Újabban törekvések vannak arra, hogy a funkcionális betegségekért felelős vegetatív idegrendszert endoszkópos módszerekkel befolyásolják és így érjenek el javulást. A kutatások egyelőre nagyon kezdeti szinten tartanak, de biztató eredményeket értek el vastagbéllektrodók endoszkópos elhelyezésével és a colon időnkénti ingerlésével irritábilis bél szindrómában, krónikus obstipációban, továbbá a gyomor ingerlésével gastroparesisben. Ugyancsak endoszkópos módon, a gyomor-nyálkahártyán elhelyezett ingerlő készülékekkel eredményesen kezelik a kóros kövérést is (Tantalus rendszer).

Irodalom

1. Frischer-Ravens A, Mosse A, Mukherjee D et al.: Transgastric gastropexy and hiatal hernia repair for GERD under EUS control: a porcine model. *Gastrointest Endosc* 2004; **59**: 89-95.
2. Ishihara R, Uedo N, Iishi H et al.: Recent development and usefulness of infrared endoscopic system for diagnosis of gastric cancer. *Digestive Endoscopy* 2006; **18**: 45-48.
3. Jäckle S, Gladkova N, Feldchtein F et al.: In vivo endoscopic optical coherence tomography of the human gastrointestinal tract – toward optical biopsy. *Endoscopy* 2000; **32**: 743-749.

4. Kara MA, Peters FP, Fockens P et al.: Endoscopic video-autofluorescence imaging followed by narrow band imaging for detecting early neoplasia in Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc* 2006; **64**: 176-185.
5. Mayinger B, Horner P, Jordan M et al.: Light induced autofluorescence spectroscopy for tissue diagnosis of GI lesions. *Gastrointest Endosc* 2000; **52**: 395-400.
6. Nakayoshi T, Tajiri H, Matsuda K et al.: Magnifying endoscopy combined narrow band imaging system for early gastric cancer. correlation of vascular pattern with histopathology. *Endoscopy* 2004; **36**: 1080-1084.
7. Püspök A, Lomoschitz F, Dejaco C et al.: Endoscopic ultrasound guided therapy of benign and malignant biliary obstruction: A case series. *Am J Gastroenterol* 2005; **100**: 1743-1747.
8. Song L-MWK: Optical spectroscopy for the detection of dysplasia in Barrett's esophagus. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; **3**(Suppl): 2-7.
9. Stepp H et al.: Fluorescence endoscopy of gastrointestinal diseases: basic principles, techniques and clinical experience. *Endoscopy* 1998; **30**: 379-86.
10. Toyoda H, Rubio C, Befrits R et al.: Detection of intestinal metaplasia in distal esophagus and esophagogastric junction by enhanced-magnification endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2004; **59**: 15-21.
11. Yamamoto H, Sekine Y, Sato Y et al.: Total enteroscopy with nonsurgical steerable double-balloon method. *Gastrointest Endosc* 2001; **53**: 216-220.
12. Yao K, Kato M, Fujisaka J: Techniques using the haemoglobin index in the gastric mucosa. *Endoscopy* 2005; **37**: 479-486.

A VÉKONYBÉL BETEGSÉGEINEK KORSZERŰ SZEMLÉLETE

Dr. Banai János

Országos Gyógyintézeti Központ, Budapest

A vékonybél betegsége, illetve működésének zavara sokkal gyakrabban fordul elő, mint azt általában gondoljuk. Ez az emésztőrendszer központi szerve, ezért az egyéb emésztőszervi vagy más betegségek feltétlenül hatással vannak rá.

A vékonybél működése összetett, összehangoltsága szükséges a zavartalan táplálék-, folyadék- és elektrolit-anyagcseréhez.

A vékonybél funkciói:

1. Motilitás – a nyugalmi és posztprandiális perisztaltika biztosítja a béltartalom továbbítását a gyomortól a vastagbél felé.

2. Emésztés, felszívás, szekréció – a bevitt tápanyagok emésztése és felszívódása csaknem teljes mértékben a vékonybélben történik.

3. Barrier- és immunfunkció – a vékonybél mucosája az antigének tömegével találkozik, köztük patogén és ártalmatlan mikroorganizmusokkal. A védekezés részben nem specifikus (perisztaltika, nyáktermelés stb.), részben célzott (szekretoros IgA).

4. Proteinszintézis és -szekréció – a vékonybél-mucosa néhány protein, köztük az apolipoproteinek szintézisének fő helye.

5. Hormontermelés – a vékonybél az egyik legnagyobb endokrin szervünk. Számos biológiailag aktív aminosav és peptidet termel, melyek részben endokrin, részben parakrin módon szabályozzák az emésztés, motilitás és felszívódás folyamatát.

A vékonybélre jellemző, hogy nyálkahártyája igen érzékeny, tehát a különböző noxák (kórokozók, oxigén-

hiány stb.) könnyen károsítják, de rezerv kapacitása, valamint adaptációs képessége is nagy.

Ma tudjuk, hogy a vékonybél primer betegségei nem annyira ritkák, mint korábban gondoltuk. Másodlagos nyálkahártya-károsodás különösen gyakran fordul elő és számos emésztőszervi panasz oka lehet. Leginkább a felszívódási vagy motilitási zavar vezet tünetekhez.

A malabszorpció klasszikus jelei a fogyás, hasmenés, steatorrhoea. Oka lehet a rossz emésztés (maldigestió), vagy az elégtelen felszívódás. A kifejezett malabszorpció felismerése nem nehéz, azonban gyakrabban fordul elő, hogy csak enyhe fokú emésztési vagy vékonybél-működési zavar áll fenn. Erre utalhatnak az általános panaszok, mint puffadás, rossz közérzet, korai teltségérzés, székelési problémák, hasi diszkomfort vagy fájdalom, bélmozgásérzés, flatulencia, ételek okozta panaszok, izolált hiánytünetek (vashiány, oedema, hajhullás, körömtörés, menstruációs zavarok, idegrendszeri tünetek stb.).

A diagnosztikában részben a funkcióra, részben a morfológiai eltérések kimutatására alkalmas módszereket használjuk.

A laboratóriumi vizsgálatok közül felszívódási zavarra utalhat az alacsony vas-, kalcium-, koleszterin-, protrombin-, albumin-, folsav-, B₁₂-vitamin-szint. Egyszerű terheléssel vizsgálatokkal (vas, xilóz, diszacharida) szintén a felszívódás milyenségére lehet következtetni. A H₂- és metánkilégzési teszt részben a motilitás megítélésére, részben a diszacharidáz enzimek funkciójának

vizsgálatára, részben a vékonybél bakteriális kontaminációjának kimutatására szolgál.

A morfológiai eltéréseket részben radiológiai, részben endoszkópos módszerekkel mutathatjuk ki. Az intraluminális eltérések megítélésére a kettős kontrasztos röntgen, CT-vizsgálat alkalmas. Ez utóbbi az extraintesztinális folyamatokról is felvilágosítást ad. Jelentős fejlődés következett be az endoszkópos módszerekben is. A kettős ballon enteroszkóppal az egész vékonybél végigvizsgálható, ez a módszer azonban bonyolult. A kapszula-enteroszkóppal szintén az egész vékonybél leképezhető, de szövetminta vételére, terápiára nincs mód. A szövettani vizsgálat a kórisme megállapításának sok esetben nélkülözhetetlen eleme. A diffúz vékonybélbetegségek rendszerint a duodenumot is érintik, így felső panendoszkóppal a flexura duodeno-jejunalis tájáról vett szövetmintából a diagnózis felállítható.

A vékonybél gyakoribb primer betegségei az enzimhiány (leginkább laktáz), infekciók, lisztérzékenység (coeliakia), Crohn-betegség, Whipple-kór. Jóval ritkábban fordulnak elő a vékonybél különböző tumorai, a speciális enteritisek (eozinofil), amyloidosis, sarcoidosis. Viszonylag gyakori a vékonybél bakteriális kontaminációs szindróma, valamint a más betegségekhez, gyógyszerekhez társuló szekunder vékonybél-károsodás, motilitási zavar. Gyakran okoz problémát a hashajtók, NSAID-készítmények, biguanidok, citosztatikumok szedése. A kardiovaszkuláris betegségek a hypoxia következtében okoznak mucosaelterést. A diabetes mellitushoz társuló neuropathia, az endokrin, valamint a szisztémás kötőszöveti betegségek a motilitási zavar miatt okoznak panaszokat és tüneteket.

Az egyre több ismeret, diagnosztikus és terápiás lehetőség meghozta azt az eredményt, hogy ma egyre több a felismert vékonybélbetegség.

A coeliakiáról (lisztérzékenység, gluténszenzitív enteropathia) kiderült, hogy korántsem olyan ritka, mint korábban gondoltuk. 1–2%-os gyakorisággal fordul elő hazánkban is. Igaz, hogy klinikailag sokkal ritkábban manifesztálódik, mint ahány embert érint. Csendes, latens, potenciális formája véletlenül vagy szűrésnél kerül felismerésre. Ma a coeliakiát a provokált, reverzibilis autoimmun betegség modelljének tekintjük, aminek tanulmányozásából más folyamatokra vonatkozó általános jellegű következtetéseket is sikerült levonni. A klinikum alapján könnyű felismerni a fogyással, hasmenéssel, hiánytünetekkel járó betegséget. Gyakoribb, hogy csak izolált hiányállapot (pl. vashiány) áll fenn, a panaszok pedig jellegtelenek. Fontos figyelni az atípusos tünetekre is. Alopecia, rekuráló stomatitis aphtosa, psoriasis, transzamináz-emelkedés, illetve a májbetegség bármilyen nem infekciós formája, vala-

mint az ataxia, epilepsia, myasthenia gravis, polyneuropathia, kedélyváltozás, vasculitis hátterében coeliakia állhat. Más autoimmun betegségekkel gyakran társul és gyakrabban alakul ki lymphoma, illetve más malignus daganat is. A diagnosztikában ma használt szerológiai módszerek (anti-transzglutamináz ellenes antitest és endomysium-ellenes antitest mérése) specificitása és szenzitivitása nagy, de hisztológiai vizsgálat szükséges a biztos diagnózis felállításához. A boholyatrophia mellett a kriptahyperplasia, valamint az intraepitheliális lymphocytaszám (IEL) emelkedése jellemző. Teljes gluténmentes diéta mellett felnőttkorban is néhány hét alatt klinikai javulás következik be. A nyálkahártya azonban csak hónapok, esetleg 1–2 év alatt regenerálódik. Refrakternek mondjuk a coeliakiát akkor, ha a diéta nem hozza meg a kívánt eredményt. A diéta pontossága az antitestvizsgálattal ellenőrizhető. Ha a korábban magas antitesttiter normalizálódik, akkor nem diétahiba a javulás elmaradásának az oka. Szövettanilag refrakter coeliakiában az IEL-k fenotípusa hasonlóvá kezd válni a lymphomában találhatóéhoz, tehát ez az állapot átmenet lehet a malignizálódás felé.

A bizonytalan, jellegtelen emésztési, hasi panaszok oka lehet étel-, gyakran laktóztolerancia. Könnyű felismerni, ha a laktóztartalmú étel fogyasztása bélmozgást, puffadást, hasmenést vált ki. Gyakoribb, hogy a tünetek nem ilyen egyértelműek, inkább csak diszpepsiás jellegűek, és közvetlen időbeli összefüggés sem derül ki a laktózexpozíció és a panaszok között. A laktózterhelés egyszerű diagnosztikus módszer, különösen a H₂-kilégzéses formája. A laktózmentes diéta általában hatásos.

Az emésztőrendszerben levő hatalmas számú és változatos, de nagyjából stabil összetételű mikroorganizmusok fontos szerepet játszanak a szervezet működésében. Adott helyen a baktériumok hasznosak lehetnek. Panaszokat okoznak azonban a mikroorganizmusok, ha nem a megszokott helyen és számban fordulnak elő. A vékonybél orális részén elszaporodó mikroorganizmusok okozzák a bakteriális túlnövekedési, vagy kontaminációs szindrómát. Az esetek többségében ilyenkor csak diszpepsiás panaszok, diszkomfort, puffadás, ételintolerancia következik be. Ritka, hogy olyan fokú nyálkahártya-károsodás alakul ki, ami felszívódási zavarhoz, és ennek következményes tüneteire is vezet.

Kétségtelen, hogy az utóbbi években változás következett be a klinikai szemléletben a vékonybélre vonatkozóan. Ma tudjuk, hogy az emésztés és felszívódás komplex folyamatában az okot sokszor itt kell keresni. Még ha a vékonybél károsodása másodlagos is, az erre ható diétával, gyógyszeres kezeléssel a beteg állapota javítható, vagy a panaszok megszüntethetők.

SZISZTÉMÁS AUTOIMMUN KÓRKÉPEK EMÉSZTŐRENDSZERI MEGNYILVÁNULÁSAI

Dr. Múzes Györgyi

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. Belgyógyászati Klinika

Az emésztőrendszer érintettsége szinte valamennyi szisztémás autoimmun kórképben kialakulhat, bár eltérő mértékben. A lehetséges megnyilvánulásai formák változatosak, és a gyomor-bél, valamint a máj-epeúti rendszer egészét érinthetik. Felismerésük azért lényeges, mert esetenként (kombinált) immunuszuppresszív kezelést (is) igényelnek. A kialakuló tünetek szerteágazóak, heterogének és nem betegség-specifikusak. Sokszor nehéz az elkülönítés a fertőzőes, trombotikus hátterű, nem alap(immun)-betegség-asszociált, ún. interkurrens kórformáktól vagy az alkalmazott terápia szövődmenyeként jelentkező eltérésektől. A diagnosztikában a gondos anamnéziszfelvétel és fizikális vizsgálat, a (rutin) laboratóriumi és (speciális) immunszerológiai analízis mellett általában konvencionális (bárium-kontrasztos) röntgen, UH, endoszkópia/biopszia, kontrasztanyag CT és angiográfia, MRI, szcintigráfia, esetleg laparoscópia/laparotomia, sebészi intervenció jön szóba.

SLE

Idiopathiás, multifaktoriális hátterű idült gyulladás, a szisztémás immunkomplex-betegségek prototípusa. Patomechanizmusában – adott genetikai háttér és iniciáló tényezők mellett – elsődleges a szerteágazó immunregulációs zavar. (Becsült incidenciája 2–10/100000, prevalenciája 15–120/100000). Elsősorban a női nemet érinti (nő/férfi: 9/1). A diagnózis megfogalmazása az ACR (1982, 1997) kritériumrendszerén alapul:

1. vespertilio/fix erythema,
2. szolid discoid,
3. fotoszenzibilitás,
4. orális ulceráció,
5. nem destruáló arthritis,
6. serositis,
7. veseérintettség,
8. neurológiai tünetek,
9. vérképzőszervi tünetek,
10. immunszerológiai eltérések (anti-DNS / anti-Sm / anti-CL) és
11. pozitív ANA.

Minimum 4 kritérium megléte valószínűsíti SLE-t. Az emésztőrendszer érintettsége gyakori, a lefolyás során a betegek kb. 75%-ában kialakul, és akár a betegség első tüneteként is mutatkozhat. Fájdalmatlan, többnyire a palatum durumon vagy a buccalis nyálkahártyán megjelenő orális fekélyképződés 6–52%-ban, DLE-s betegekben fájdalmas, krónikus plakk-szerű erythemás

nyálkahártya-lézió kb. 24%-ban, míg szekunder Sjögren-szindróma részjelenségeként xerostomia 8–9%-ban fordul elő. Dysphagia 1–3%-ban, pyrosis 11–50%-ban jelentkezhet. Hátterük komplex: stomatitis sicca, károsodott pharynx- és oesophagusfunkció (elsősorban a nyelőcső felső harmadát involváló, kb. 10–32%-os gyakoriságú oesophagus-hypomotilitas), oesophagitis/ulceráció (3–5%), GERD egyaránt provokálhatja. (Gastritis/erózió/ulceráció többnyire az NSAID/szteroid kezelés mellékhatásaként lép fel!) Bár az általában súlyos kimenetelű mezenterialis/intesztinális vasculitis (lupus enteritis) ritka, az összes SLE-s csupán 0,2–1,1%-át érinti, azonban akut has szindróma felléptekor előfordulása már 5–60%-os! A lehetséges, következményes kórformák spektruma széles: ulceráció/vérzés, nyálkahártya-oedema, paralyticus ileus, haemorrhagiás ileitis, intussusceptio, vagy akár infarctus, gangraena, perforáció is kialakulhat. A splanchnicus artériákat érintő krónikus mezenterialis ischaemia többnyire intermittáló hasi fájdalom, angina abdominalis formájában mutatkozhat. Előidézője az SLE-ben gyakori korai atherosclerosis, ill. az antifoszfolipid antitestek. SLE-ben a károsodott bélmotilitás valószínűleg (pl. myopathia vagy vasculitis okozta) simaizom- vagy ENS-diszfunkció következménye. Jellemző megnyilvánulási formája az (általában a vékonybelet érintő) intesztinális pszeudoobstrukció, mely ileusnak megfelelő klinikummal jelentkezik. (Aktív SLE-s betegek kb. 40%-ában akár a betegség első tünete is lehet.) Ascites kb. 8–11%-ban fordul elő. Akut képződésekor lupus serositis mellett mezenterialis vasculitis, bélinfarctus, pancreatitis, infekciók lehetősége is felmerülhet. A krónikus termelődő ascitest is okozhatja lupus serositis, azonban bármely eredetű hypalbuminaemia, ill. kongesztív szívelégtelenség, konstriktív pericarditis, v. hepatica thrombosis, valamint infekciók, különösen tbc is előidézhetheti. SLE-ben malabsorptio-szindróma általában fehérjevesztő enteropathiaként mutatkozik. (Valódi coeliakia kb. 1%-ban fordul elő.) Az ún. lupus colitis hátterében főleg vasculitis áll. A klinikum és a szövettan colitis ulcerosára utal, de gyakoribb a perforáció. Kollagén-colitis SLE-vel és DLE-vel egyaránt asszociálódhat. SLE-s betegek kb. 20%-ában enyhébb, nem specifikus, fluktuáló májfunkciós eltérések (fokozott ALT, AST) észlelhetők. A valódi lupus hepatitis (azaz SLE és autoimmun hepatitis együttes előfordulása) ritka (kb. 3–4%). Szekunder antifoszfolipid-szindrómában Budd–Chiari-szindróma, valamint a máj noduláris regeneratív hyperplasiája is kialakul-

hat. Az átlagpopulációhoz képest SLE-ben a PBC/PSC nem gyakoribb, hasonlóképpen a HBV/HCV hepatitisek sem.

Rheumatoid arthritis (RA)

Ismeretlen eredetű, multifaktoriális, autoimmun mechanizmusú krónikus destruktív arthritis, jellegzetes extraartikuláris, szisztémás tünetekkel. Az immunológiai történések sorozatában – a megfelelő genetikai háttér és trigger faktorok mellett – sajátos T-sejt (Th1) repertoár, klonális B/T lymphocita expansió, ill. az aktivált macrophagok, synovialis sejtek szerepe emelhető ki. Viszonylag gyakori, a népesség kb. 0,5–1,5%-a érintett (nő/férfi arány: 3/1). Az ACR-kritériumok közül legálább 4 esetén RA diagnosztizálható:

1. reggeli ízületi merevség,
2. lágyoszöveti duzzanat minimum 3 ízületben,
3. a kéz ízületeinek – PIP, MCP, csukló – gyulladása,
4. szimmetrikus arthritis,
5. szubkután rheumatoid csomók,
6. RF a szérumban,
7. röntgen során marginális eróziók, periartikuláris osteopenia).

Emésztőrendszeri érintettség gyakran tapasztalható, bár általában mérsékeltbb tünetek kísérik. A temporo-mandibularis arthritis (kb. 85%) rágási, nyelési zavart, a szekunder sicca-szindróma pedig stomatitist okozhat. Az oesophagus funkcionális hypomotilitása dysphagiát eredményez. Hosszan tartó aktív betegség esetén szekunder amyloidosis kialakulásával is számolni kell (mely a gastrointestinum bármely részén manifesztálódhat). A közepes és kisereket érintő vasculitis kb. 10%-ban fordul elő: ulceráció/vérzés, intesztinális ischaemia, bélinfarctus, nekrosis kísérheti. Speciális, ritka (1%) formája a Felty-szindróma, amit hepatosplenomegalia és granulocytopenia (anaemia, thrombocytopenia) jellemez.

Primer Sjögren-szindróma

Lényege az exokrin mirigyek progresszív (multifaktoriális) krónikus gyulladása, majd lassú pusztulása (autoimmun exocrinopathia/epithelitis). Poliszisztémás kórkép, az obligát glanduláris tünetek mellett non-exokrin szervi eltérések is megjelenhetnek. Gyakori, incidenciája 1–3% (nő/férfi arány: 9/1). A diagnózis felállításához kritériumrendszer használható:

1. szemtünetek: xerophthalmia,
2. szájtünetek: xerostomia,
3. pozitív Schirmer- vagy bengálvörösteszt,
4. pozitív nyálmirigy-biopszia (lymphoid infiltráció).
5. igazolt nyálmirigy-érintettség,
6. autoantitestek: anti-SS-A /SS-B, ANA, RF).

Sjögren-szindróma minimum 4 pozitív tünettől igazolható. Stomatitis sicca esetén a nyálkahártya száraz,

fénytelen, gyakori a térképnyelv, a fogakon a marginális caries. Dysphagia, pyrosis a betegek kb. 40%-ában fordul elő. A tünetek provokálásában a csökkent nyáltermelés (következmenyesen csökkent pufferkapacitás), a száraz nyálkahártyák, az oesophagus motilitási zavara, GERD és laryngo-pharyngealis reflux egyaránt szerepet játszhat. Krónikus atrophias gastritis is kialakulhat, jellemző lymphocytás infiltrációval. A betegekben gyakoribb lehet az NHL előfordulása, ezért a Hp-státusz ellenőrzése feltétlenül indokolt (MALT-lymphoma!). PBC közel 15–35%-ban igazolható, de ritkábban autoimmun hepatitis is manifesztálódhat. Coeliakia viszonylag gyakran társul Sjögren-szindrómával, akár 15%-ban. A pancreas érintettsége krónikus pancreatitis, pancreas-fibrosis formájában mutatkozhat.

Progresszív szisztémás sclerosis

A kötőszövet idiopathiás, krónikus gyulladásos és degeneratív elváltozása, következményes fibrosissal (sclerosis). Mindig a kiserek vasculopathiája kíséri. A patomechanizmus főbb elemeit az excesszív mennyiségű kollagént termelő fibroblastok (kulcs-citokin a TGF- β), a domináló Th2 válasz, és az ischaemiát/nekrózist okozó endothelkárosodás jelentik. Ritka betegség, becsült incidenciája 1,5–19/1 millió, prevalenciája 20–75/1 millió (nő/férfi: 3–8/1). Lokalizált és szisztémás formái különíthetők el. A diagnózis megfogalmazása kritériumrendszeren (ACR) alapul:

- A. major kritérium: proximális scleroderma.
 - B. minor kritériumok:
 1. sclerodactylia,
 2. ujjbegy-atrophia és -hegesedés,
 3. bilaterális bazális tüdőfibrosis.
- PSS = 1 major vagy 2 minor kritérium.

Az emésztőrendszer érintettsége szisztémás sclerosisban obligát tünet. A súlyos mértékű dysphagia, pyrosis háttérben microstomia, xerostomia, legkifejezettebben azonban az oesophagus (disztális 2/3-ának) gravis motilitási zavara áll: általában a sphincterfunkciók károsodása, 40–80%-os gyakorisággal (akár stricturát is okozó) oesophagitis, erózió/ulceráció, GERD (Barrett-metaplasziával!) provokáló hatása emelhető ki. A betegek kb. 75%-ában oesophagus atrophia/fibrosis alakul ki. Az antrumban vaszkuláris ectasia, az ún. görög-dinnye-gyomor képe jelentkezhet, mely okkult vérzést, vashiányos anaemiát, (ritkán azonban haematemesis, melaenát) is okozhat. A béltraktus típusos elváltozása az intesztinális pszeudóobstrukció állapot, mely részben az innerváció zavarára, ill. simaizom-atrophiaára vezethető vissza. A jellemző (50–70%-ban előforduló) fibrosis + sacculatio következtében pneumatosis cystoides, pseudodiverticulosis (perforáció), volvulus is kialakulhat, ill. vak bélkacs-szindrómára jellemzően a baktériumok túlszaporodása, malabsorptio-szindróma. A pancreas fibrosisa a mirigy elégtelenségével szövődik. CREST szindrómások között gyakoribb a PBC, ill. a máj noduláris regeneratív hyperplasiája.

Polymyositis/dermatomyositis

Az idiopathiás gyulladásos myopathiák közé sorolt ritka kórkép (incidenciája kb. 2–7/1 millió). A nő/férfi arány: 2/1. Míg polymyositisben CD8⁺ T-sejtek infiltrálják az izomszövetet, addig dermatomyositisben elsődleges az IC-ek szerepe. A diagnosztikus kritériumok alapján:

1. szimmetrikus proximális izomgyengeség,
2. enzimszint-fokozódás (CPK, LDH),
3. myogen lézió EMG jelei,
4. jellegzetes izombiopsziás eltérések,
5. típusos bőrtünet (napraforgópír/erythema) definitív, valószínű, vagy lehetséges megbetegedés véleményezhető.

A kórkép a gyomor-bél rendszer egészét érintheti. A dysphagia/pyrosis különösen jellemző tünetként értékelhető. Kialakulásukat a pharynx-, ill. az oesophagus felső harmadának motilitási rendellenessége, a károsodott sphincterfunkciók, valamint oesophagitis/GERD egyaránt elősegítheti. Intesztinális pseudoobstrukció, pseudodiverticulosis, pneumatosis intestinális, (perforáció) is előfordulhat. Intesztinális vasculitis eredményeként ulceráció/ vérzés, súlyosabb formában ischaemiás nekrosis léphet fel.

Primer szisztémás vasculitisek

A vasculitis az érfal nekrozisát és a lumen okklúzióját eredményező gyulladást jelent. Ismeretlen etiológiájú, progresszív jellegű, (poli)szisztémás gyulladásos betegségekről van szó. A változatos klinikai tünetek első sorban attól függenek, hogy mely szerv(ek) érintett(ek), ill. hogy milyen méretű erekben zajlik a gyulladás. Felosztásuk folyamatosan változik. Az érinvolválációt alapul vevő osztályozás (Jenette, Falk, 1994) szerint a primer kísér-vasculitis csoportba – a ritka, 1–15/1 millió átlagos incidenciájú – Wegener-granulomatosis (WG), Churg–Strauss-szindróma (CSS) és mikroszkopikus polyangitis (MPA) triásha tartozik, melyek ún. pauci-immun, ANCA-asszociált kórképek. (WG-ra és CSS-ra hisztológiailag a granulomaképződés is jellemző). A Schönlein–Henoch-purpura (HSP) szintén a kísér-vasculitisek közé tartozó, de nem ANCA-mediált.

Viszonylag gyakori, incidenciája 6–11/100000. A közepesér-vasculitis csoportba a polyarteritis nodosát (PAN) (incid.: 5–10/1 millió), míg a nagyér-vasculitisek közé az óriássejtes arteritist (GCA) (incid.: 15–35/100000) és a Takayasu-arteritist (TA) (incid.: 1–2/1 millió) sorolják. Valamennyi vasculistípusban a diagnózis megfogalmazása az ACR által ajánlott kritériumrendszeren alapul.

GCA-ban ritka (<1%) a gasztrointesztinális komplikáció. TA-ben, kb. 1–15%-ban, akut kezdettel bélinfarctus/nekrózis, míg krónikus mezenterialis ischaemia talaján (főleg posztprandiálisan) angina abdominalis jelentkezhet.

PAN-ban (kb. 30–50%-ban) az érgyulladás következményeként colitis, bélinfarctus, nekrosis/perforáció, esetleg appendicitis, cholecystitis, haemorrhagiás pancreatitis kialakulásával, alkalmanként mezenterialis thrombosisal lehet számolni.

WG-ben gasztrointesztinális érintettség a betegek 5–15%-ában mutatkozik, általában granulomás gastritis/colitis, súlyosabb esetekben bélulceráció, infarctus, perforáció formájában. A gyomor-bél rendszeri manifesztáció gyakoribb CSS-ben és MPA-ban, kb. 25–50%-ban észlelhető. A vasculitis fekélyképződést, vérzést, perforációt, ileust, olykor cholecystitist okozhat. A kísér-vasculitis csoportban GI-involváláció elsősorban HSP-vel társul, akár 30–70%-ban. A spektrum széles, ulceráció, vérzés, ischaemia, bélinfarctus, perforáció, intussusceptio kísérheti.

Ajánlott irodalom

- Abraham S, Begum S, Isenberg D: Hepatic and gastrointestinal manifestations of autoimmune rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2004; **63**: 123-129.
- Denton CP, Black CM: Scleroderma – clinical and pathological advances. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2004; **18**: 271-290.
- Mok CC: Investigations and management of gastrointestinal and hepatic manifestations of systemic lupus erythematosus. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2005; **19**: 741-766.
- Morgan MD, Savage COS: Vasculitides in the gastrointestinal tract. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005; **19**: 205-233.

NEM-ALKOHOLOS STEATOHEPATITIS (NASH) – AZ ÚJ JÁRVÁNY

Dr. Szalay Ferenc

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, I. Belgyógyászati Klinika

A nem-alkoholos steatohepatitis (NASH) összefoglaló megjelölése azoknak a különböző eredetű és patomechanizmusú betegségek által okozott klinikai és diffúz szövettani eltéréseknek, amelyek nagyon hasonlóak az

alkohol által okozott zsírmájban zajló gyulladáshoz, de az alkoholfogyasztás biztosan kizárható. A NASH tehát nem etiológiai diagnózis. Újabban a metabolikus szindróma részjelenségének tekintik.

A NASH a fejlett országok leggyakrabban, pl. az USA-ban a kóros májbetegségek egyik leggyakoribb oka. Az elmúlt két évtizedben az obesitas, a diabetes előfordulásának növekedésével párhuzamosan a NASH-esetek száma is növekszik.

Klinikai gyakorlati szempontból fontos entitás, mert az átlagos populációban a zsírmáj előfordulása eléri a 20%-ot, a NASH-é a 3%-ot, továbbá a NASH-esetek kb. egyötöde cirrhosisba megy át. Ma már elfogadott, hogy az ún. kriptogén cirrhosisos esetek egy része NASH következtében alakul ki. A betegség súlyosságának megítélésére nemzetközi grading and staging rendszer kialakításán dolgoznak.

A NASH általában a már meglévő makrovezikuláris zsírmáj talaján alakul ki, többnyire valamilyen további károsító hatás („second hit”) vagy az alapmechanizmus kiterjedése következtében. A spektrum széles a nem-alkoholos zsírmáj (non-alcoholic fatty liver, NAFL) és a NASH között.

A patomechanizmus a legtöbb esetben multifaktoriális, de még nem tisztázott minden részletében. Különböző etiopatogenetikai faktorok, mint az obesitas, 2-es típusú diabetes mellitus, hyperlipidaemia, jejunoileális bypass, jelentős mértékű és főleg gyors fogyás, coeliakia, teljes parenterális táplálás, bizonyos gyógyszerek, vastárolási és más anyagcsere-betegségek, inzulinrezisztencia, különböző mechanizmusok útján hozzák létre az eltéréseket. A genetikai tényezőknek hajlamosító szerepe van.

A sejtkárosodáshoz és gyulladásához vezető komplex folyamatban jelentős tényező az inzulinrezisztencia, a hyperinsulinismus, amit független rizikófaktornak tartanak. Lehetséges, hogy a hibás inzulin jel-átvitel miatt megnövekedett CYP2E1 hajlamosít az oxidatív stresszre, ami ismert jelenség diabetesben. Ugyanakkor a kontrainzuláris hormonok, az angiotenzin-II és a leptin a fibrogenesisben játszhatnak szerepet.

Több adat utal az endotoxinok szerepére, amelyek a Kupffer-sejtek, monocyták és más gyulladásos sejtek TNF-alfa-képzésének fokozása útján okoznak gyulladást. Diabetesben a csökkent bélmotilitás hozzájárul a bakteriális túlburjánzáshoz, ami végül TNF-alfa-indukciót okoz. Egyéb kemokineknek és citokineknek is fontos szerepe lehet, továbbá fontos a pro- és antiinflammatorikus citokinek egyensúlyának zavara. A leptinszint magasabb, a védő adiponektin szintje alacsonyabb NASH-ban.

Obesitas

Régi megfigyelés, hogy kövér embernek a mája is zsíros. Kövérekben a NASH kockázata hatszor nagyobb, mint a soványakban, továbbá a kövérség összefügg a fibrosis súlyosságával. A pontos mechanizmus nem ismert, de több mediátornak is szerepe lehet. A vizsцерális zsír felszaporodása és annak mértéke szorosabb összefüggést mutat a transzaminázokkal, mint a BMI-érték.

A patomechanizmus legfontosabb tényezőjének az oxidatív stresszt tartják, pontosabban a prooxidáns és antioxidáns egyensúly megbomlását. Az oxidatív stressz, a keletkező szabad gyökök és aktív metabolitok szerepe kettős: a fokozott lipidperoxidáció révén direkt membrán- és májsejtkárosító hatásuk van, továbbá indirekt úton aktiválják a gyulladásos választ, ami perpetuálja a sejtkárosodást és a fibrosist.

Ehez képest, a testsúly csökkenésekor a májsejtekbe nagy mennyiségben jut zsírsav, az energiaszerzés fő útja a zsírsavak béta-oxidációja, ami két helyen, a mitokondriumokban és a peroxisómákban zajlik. NASH esetén a mitokondriumok károsodása részben következmény, de ugyanakkor ok is, a szabad gyökök generálása révén. A lipidperoxidációs termékek károsítják az elektrontranszportot a légzési láncban, ami további reaktív oxigénintermedierek (ROI) képződéséhez és további peroxidációhoz vezet.

A peroxisómákban a nagyon hosszú szénláncú zsírsavakból hidrogén-peroxid keletkezése közben rövidebb szénláncúak képződnek, amelyek béta-oxidációja a mitokondriumokban folytatódik. Az így keletkező hidrogén-peroxid fokozza az oxidatív stresszt. A mikroszomális rendszerben omega-oxidáció zajlik. A májsejtek magjában lévő peroxisómaproliferátor-aktivált receptornak (PPAR-alfa) kulcsszerepe van a sejt energiahomeostasisában, a zsírsavoxidáció szabályozásában. Általatkísérletekből extrapolálható, hogy a PPAR-alfa vagy az általa szabályozott enzimrendszer működési zavarának szerepe lehet a NASH kialakulásában.

A kórlefolyást befolyásoló tényezők

Cirrhosis kialakulása. A betegség lefolyása függ az alapbetegségtől, a másodlagos károsító hatásoktól, a kiváltó ok és a folyamat kezelésétől, illetve a kezelésre adott választól. Kezelés nélkül az esetek közel 20%-ában a steatohepatitist cirrhosis követi, és a prognózist ilyenkor már a cirrhosis és annak szövődményei határozzák meg. Hepatocelluláris carcinoma (HCC) kialakulását leírták NASH következtében kialakult májcirrhosisban.

A májkárosító hatások következménye súlyosabb meglévő NASH esetén. Különösen azok a kémiai anyagok, alkohol és gyógyszerek okozhatnak NASH esetén súlyosabb májkárosodást, amelyek metabolizációja a citokróm P-450 rendszerben a CYP2E1 és a CYP4A1 útján történik. A nem-szteroid gyulladásgátlók is ide tartoznak.

NASH esetén a kardiovaszkuláris betegségek kockázata nagyobb. A vizsцерális zsírfelhalmozódás mind a NASH, mind a vaszkuláris betegségek szempontjából fokozott kockázati tényező.

A hepatitis C vírus infekció inzulinrezisztenciát okozó hatása révén is súlyosbíthatja a NASH lefolyását.

NASH esetén az alkoholfogyasztás további súlyosbító tényező, a fibrosis és cirrhosis felé vezető folyamatot provokálja és gyorsítja.

Ajánlott irodalom

- Reid BM, Sanyal AJ: A nem-alkoholos eredetű steatohepatitis kivizsgálása és kezelése. European Journal of Gastroenterology and Hepatology magyar kiadás 2005; IX(6): 1494-1495. (Eredeti: Eur J Gastro Hepatol 2004; 16: 1117-1122.)
- Hagymási K, Fehér J: Nem-alkoholos steatosis/steatohepatitis. Orvosi Hetilap 2005; 146: 1494-1495.

- Werling K, Ghyczy D, Pregun I: Kórlefolyás és prognózis nem alkoholos eredetű zsírmájban. European Journal of Gastroenterology and Hepatology magyar kiadás. 2006; X(1): 1-3.
- Szalay F: Nem alkoholos steatohepatitis. In: Tulassay Zs (szerk): A belgyógyászat alapjai. Medicina Könyvkiadó Zrt., Budapest, 2007; 947-950.

ÚJ UTAK A NON-HODGKIN LYMPHOMÁK DIAGNOSZTIKÁJÁBAN ÉS KEZELÉSÉBEN

Dr. Demeter Judit

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

Klasszifikáció, diagnosztika

A lymphomák (valamennyi lymphoma malignus) diagnosztikájának és kezelésének alapjait a WHO 2000-ben közzétett klasszifikációja képezi. Ez a klasszifikáció B- és T/NK sejtis tumorokat különböztet meg, továbbá mindkét csoporton belül prekursor vagy érett B-sejtekből kiinduló folyamatokat. A WHO *expressis verbis* ellenzi a lymphomáknak azt a klinikai alapon történő megkülönböztetését, ami a korábbi klasszifikációk (pl. a Kiel-i felosztás) alapját képezte, a felosztás a tiltás ellenére mégis tovább él: a mérsékelt és a kifejezett malignitású lymphomák megkülönböztetése a klinikai döntéshozatal mechanizmusában továbbra sem vesztette el létjogosultságát. Általánosságban igaz, hogy a B-sejtis lymphomákban a prognózis kedvezőbb, mint a T/NK sejtesekben, de a rizikóadaptált kezelési döntést minden betegben külön kell meghozni.

Bár a lymphomákat onkohematológiai centrumokban kezeljük, a diagnosztika fő lépcsőjére, a nyirokcsomó nagybodással jelentkező beteg vizsgálatára a legkülönbözőbb belgyógyászati, sebészeti, onkológiai és háziorvosi intézményekben kerül sor. Ezért nem lehet eléggé hangsúlyozni az anamnézis részletes felvételének jelentőségét (infekció? háziállatok? gyógyszer-szedés? utazás exotikus külföldi országba? autoimmun betegség? szexuális irányultság? lymphomás beteg a családban?) jelentőségét. A fizikális vizsgálatkor a nyirokcsomó-státusz dokumentálása mellett a hepatosplenomegalia és az ún. B-tünetek (fogyás, láz, nagyfokú éjszakai verejtékezés) kívül a (gyakori) extranodális érintettség fizikális jeleit kell keresnünk. Ún. bulky tumorok (8–10 cm-nél nagyobb átmérőjű daganatos nyirokcsomó-konglomerátumok) a mediastinumban vena cava superior szindrómát is okozhatnak. A főbb extranodális lymphomák (gasztrointesztinális, kután, okuláris, adnexális és központi idegrendszeri lymphomák)

esetén a klinikai kép a kiindulási helytől függ, és igen változatos lehet.

A lymphomák diagnosztikájában az integrált megközelítés a döntő, ezért nagyon fontos, hogy a nyirokcsomó excisiójára olyan intézményben kerüljön sor, ahonnan a minta egyenesen és frissen (fixálatlanul) hematopatológiai centrumba kerülhet, és ahol a citológiai és hisztológiai értékelés mellett a molekuláris genetikai és citogenetikai vizsgálatra is mód van.

A lymphomák klinikai viselkedése alapján két nagy csoportot különböztetünk meg, az indolens ún. mérsékelt malignitású lymphomákat (amelyekre a relatíve lassú progresszió jellemző) és kifejezett malignitású lymphomákat (amelyek gyorsan progrediálnak) (*1. táblázat*).

A lymphomák prognosztikai csoportosításának alapja a szövettani vizsgálat, a betegség stádiumának meghatározása (ehhez képalkotó vizsgálatok, nyaki-mellkasi, hasi-kismedencei CT, és csontvelőbiopszia szükségessé) és a nemzetközi prognosztikai index (IPI, International Prognostic Index) meghatározása. Az IPI score kiszámításakor egy-egy plusz terhelő pontot jelentenek az életkor (60 év felett), az előrehaladott klinikai stádium (III–IV.), a rossz általános állapot az ECOG performance skálán, valamint az emelkedett szérum-LDH-aktivitás.

Kezelési szempontok agresszív lymphomákban

Az agresszív lymphomák kezelésében a kuratív szándék a döntő: ezekben a kórképekben az ezredfordulóra arany standarddá vált a ciklikus kombinált citosztatikus kezelésben a háromhetenként adott CHOP (cyclophosphamid, doxorubicin, vincristin, methylprednisolon) kezelés, testfelszínre számított séma szerinti adagolással. A 2001-es év egyik szenzációja az onkohematológiában az volt, hogy diffúz nagy B-sejtis lymphomában, a leggyakoribb (50–58%) agresszív lymphomában a

monoklonális antitestkezelés, a B-sejtek felszínén levő CD20-molekula ellen irányuló monoklonális antitest jelentősen megnöveli a betegek túlélési esélyeit, számottevő mellékhatások veszélye nélkül. A 60 és 80 éves közti (!) diffúz nagy B-sejtes lymphomában szenvedő betegek öt éves utánkötéses vizsgálata igazolta, hogy a monoklonális CD20-ellenes antitest, a rituximab (MabThera) hozzáadása a CHOP kezeléshez (8 kezelési ciklus R-CHOP) szignifikánsan javítja a túlélést (mind a teljes túlélést, mind a progressziómentes, ill. a betegségmentes túlélést) a „solo” CHOP kezeléshez képest a kis, illetve nagy kockázatú betegek alcsoportjában egyaránt. A vizsgálat során hosszú távú toxicitást nem észleltek. A tanulmány eredményei alapján az R-CHOP kombinációt „standard terápiának” javasolták. Ebben az indikációban a rituximab (MabThera) Európában, így hazánkban is törzskönyvezték. Irodalmi adatok az összes B-sejtes non-Hodgkin lymphomában (beleértve még a preB-sejtes eredetűeket, tehát a preB-sejtes lymphoid leukaemiákat is) igazolják a molekulárisan célzott kezelés (az adott kórképnek megfelelő) kombinált kemoterápiához való hozzáadásának a hasznát (köpenysejtes lymphoma, marginalis zóna lymphoma esetén stb.).

Az agresszív lymphomákban általában 3 kezelési ciklus után képző vizsgálatot győződünk meg arról, hogy a kezelés megfelelően eredményes-e. Amennyiben a lymphoma az addigi kombinált kezeléssel szemben refrakter, úgy más szereket tartalmazó kemoterápiára váltunk. A cél a komplett remisszió elérése, gyógyuláshoz csak 5 vagy tíz évvel később beszélhetünk, betegeink egyre nagyobb hányadában. Amennyiben a kezelés befejezése után úgy tűnik, hogy még tisztázatlan a massa, nyirokcsomó látható a CT-n, és el szeretnénk dönteni, hogy csak inaktív reziduumból, vagy élő tumorszövetről van szó, úgy PET-CT vizsgálatra van szükség. Ennek során a radioaktív glukóz beépülése a reziduumba, vagy annak hiánya dönti el, hogy kialakult-e az ún. metabolikus remisszió.

Kezelési vonatkozások mérsékelt malignitású lymphomákban

Folikuláris lymphoma

A nodális kiindulású mérsékelt malignitású lymphomák kezelésének prototípusa a follikuláris lymphoma. A betegség indolens lefolyású, de hosszú idő alatt mégis progresszív és halálos kimenetelű. Ez a lymphoma is CD20+, így a rituximab mind a primer kezelésben, mind a relabáló betegség kezelésében megnöveli a túlélési esélyeket. A rituximab (MabThera) monoklonális CD20-ellenes ellenanyag és a kemoterápia (CHOP vagy CVP) kombinálása (IMMUNKEMOTERÁPIA) ma a follikuláris lymphoma kezelésének alapja. A follikuláris lymphoma kezelésében bizonyítottan szerepe van a rituximab fenntartó kezelésnek: ennek során a kezelés befejezése, a klinika remisszió elérése után további

2–3 éven át 2–3 havonta történik rituximabinfúziós kezelés.

Az immunkemoterápiával kezelt, de mégis relabáló follikuláris lymphoma kezelésében új, innovatív kezelési lehetőség a RADIOIMMUNTERÁPIA. Ennek során a CD-20-ellenes monoklonális antitesthez béta-sugárzó radioaktív izotópot (pl. 90-yttriumot) kötnek, ez a konjugátum az ibritumomab tiuxetan (Zevalin). Ez az ambulánsan végzett infúziós kezelés nemcsak a CD20+ lymphomasejteket, hanem a környezetükben levő további lymphomasejteket is elpusztítja, nagy tumortömegű nyirokcsomók eliminálására is képes. A kezelés a beteget nem terheli, így az életminőség szempontjából is igen előnyös.

A gyomor MALT-lymphomája

A lymphomák (ezen belül az extranodális lymphomák) közül a patogenezis és a kezelés szempontjából kiemelkedő jelentőségű a gyomor MALT-lymphomája mint a bakteriális eredetű antigénstimulust követően kialakuló lymphoma prototípusa. Hasonló szerepet játszik a *Campylobacter jejuni* az alfa-nehézláncbetegség (immunoproliferatív vékonybélbetegség, immunoproliferatív small intestinal disease [IPSID]) patogenezisében, és úgy tűnik, hogy a *Chlamydia psittaci* is kóroki szerepet

1. táblázat. Prognosztikus csoportosítás B-sejtes lymphomákban

Prognosztikus csoportok	B-sejtes lymphoma entitások
Indolens	B-sejtes krónikus lymphoid leukaemia/kis lymphocytás lymphoma Lymphoplasmocytoid lymphoma Folikuláris lymphoma (grade I, II) Marginális zóna lymphoma (MALT-lymphoma: mucosa-asszociált lymphoid szövet lymphomája) Splenikus marginális zóna lymphoma Hajas sejt leukaemia Plasmocytoma/myeloma
Mérsékeltan agresszív lymphoma	B-prolymphocytás leukaemia Köpenysejtes lymphoma Folikuláris lymphoma (grade III)
Agresszív lymphoma	Diffúz nagy B-sejtes lymphoma
Nagyon agresszív lymphoma	Prekurzor B-sejtes, B-lymphoblastos Burkitt-lymphoma High-grade B-sejtes, Burkitt-szerű lymphoma



MABTHERA®

R I T U X I M A B

Új törzskönyvezett indikáció: MabThera fenntartó kezelés



MabThera 100 mg, 500 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz

Rövidített alkalmazási előírás

Minőségi és mennyiségi összetétel: 100 mg rituximab 10 ml-ben (10 mg/ml) egyszerűhasználatos injekciós üvegenként 500 mg rituximab 50 ml-ben (10 mg/ml) egyszerűhasználatos injekciós üvegenként. **Gyógyszerforma:** koncentrátum oldatos infúzióhoz. **Terápiás javallatok:** CD20 pozitív, diffúz, nagy B-sejtes non-Hodgkin lymphomában, CHOP kemoterápiával kombinálva. Előzetesen nem kezelt, III-IV. stádiumú, follicularis lymphomában CVP kemoterápiával kombinálva. Indukciós (MabTherával vagy anélkül) kemoterápiára reagáló relapszusos/refrakter follicularis lymphomában szenvedő betegek fenntartó kezelésére. III-IV. stádiumban lévő kemorezisztens vagy kemoterápia után másodszor, vagy többször recidiváló follicularis lymphoma kezelésére. **Adagolás és alkalmazás módja:** Az elkészített MabThera infúziót iv. kell beadni, egy erre dedikált szerialékon keresztül, olyan helyen, ahol a resuscitációhoz szükséges minden felszerelés azonnal rendelkezésre áll, gyakorlati orvos felügyelete mellett. Nem adható be iv. lökés vagy bolus injekcióként. Az infúziók előtt premedikációt, mindig lázcsillapítót és antihisztamint (pl. paracetamolt és difenhidramint) kell adni. A glükokortikoid premedikáció is megfontolandó. A betegeket szorosan meg kell figyelni citokin felszabadulási szindróma lehetősége miatt (CRS). Súlyos reakciók, mint pl.: súlyos dyspnoe, bronchospasmus vagy hypoxia esetén az infúziót azonnal abba kell hagyni.

Diffúz, nagy B-sejtes non-Hodgkin lymphoma: CHOP kemoterápiával kombinálva 375 mg/testfelszín m², a kemoterápia 1. napján, 8 cikluson keresztül, a CHOP glükokortikoid komponense után.

Follicularis lymphoma: CVP-vel kombinálva 375 mg/testfelszín m² a kemoterápiás 1. napján, 8 cikluson keresztül, a CVP glükokortikoid komponense után.

Fenntartó kezelésként az indukcióra reagálóknál 375 mg/testfelszín m², 3 havonta egyszer, a betegség progressziójáig vagy legfeljebb 2 évig.

Indukcióként monoterápiában (beleértve a relapszus utáni újakezelést is), 375 mg/testfelszín m² heti egyszer, négy hétig.

Első infúzió: ajánlott kezdő infúziós sebesség: 50 mg/h, 30 perc múlva 50 mg/h rész-dózisokkal 30 percenként emelhető, max. 400 mg/h-ra. További infúziók: 100 mg/h

kezdősebességgel, 30 percenként 100 mg/h-val emelhető, max 400 mg/h-ra.

Dózis módosítás: Nem ajánlott a MabThera adagjának csökkentése. Ha a MabThera-t CHOP vagy CVP kemoterápiával kombinálják, a kemoterápiás szerek szokásos dózisát csökkenteni kell.

Gyermekek: A MabThera nem javallott gyermekek számára.

Ellenjavallatok: A MabThera ellenjavallt a készítmény bármely összetevőjével vagy egyéb fehérjével szembeni túlérzékenység esetén.

Különleges figyelmeztetések: Azokat a betegeket, akikben a tumor tömege nagy vagy akikben a keringő malignus sejtek száma nagy ($\geq 25 \times 10^9/l$), és akikben ezért a különösen súlyos citokin felszabadulási szindróma rizikója nagyobb, csak nagyon nagy gondossággal szabad kezelni és csak akkor, ha már minden terápiás lehetőség eredménytelennek bizonyult. A citokin felszabadulási szindróma együtt járhat a tumor lízis szindróma néhány jellemző tünetével.

Gyógyszerkölcsönhatások: jelenleg nem állnak rendelkezésre adatok erre vonatkozólag. **Nemkívánatos hatások, mellékhatások:** infúzióval kapcsolatos mellékhatások: túlnyomórészt az első infúzió alatt, általában az első 1-2 óra folyamán jelentkeznek: láz, hidegrázás, izommerevség, kipirulás, angioödéma, hányinger, urticaria/kiütés, fáradtság, fejfájás, torok irritáció, rhinitis, hányás és tumor fájdalom, vérnyomáscsökkenés, bronchospasmus, szívproblémák rosszabbodása, citokin felszabadulási szindróma. Fertőzések: bakteriális, vírus, gombás fertőzés. Hematológiai mellékhatások: általában enyhék, reverzibilisek voltak. Kardiális mellékhatások: elsősorban supraventricularis aritmiák.

Kérjük, tanulmányozza a részletes alkalmazási előírást (2007. 03. 27) a gyógyszer alkalmazása előtt!

Tárolás: 2-8 °C közötti hőmérsékleten (hűtőszekrényben)

Csomagolás: 2 db 100 mg-os injekciós üveg, 1 db 500 mg-os injekciós üveg

Kiadhatóság: "Sz" Szakorvosi/kórházi diagnózist követően folyamatos szakorvosi ellenőrzés mellett kiadható gyógyszerkészítmények.

TB támogatás mértéke: 100 %* az elsővonalbeli FL és DLBCL kezelésére (Eü. 8/r)

Fogyasztói ár: MabThera 100 mg 2x: 145761 Ft, MabThera 500 mg 363130 Ft* EU tkvi szám: EU/1/98/067/001, EU/1/98/067/002

*Egészségügyi Közlöny LVII. Évfolyam, 2. szám, 2007. január 15.

*Egészségbiztosítási Közlöny VI. Évfolyam, 1. szám, 2007. január 26.

Roche (Magyarország) Kft.

2040 Budaörs, Edison u. 1.

Telefon: 06 (23) 446-800, Fax: 06 (23) 446-860

E-mail: info@roche.hu Web: www.roche.hu



játszhat az okuláris adnexális lymphomák egy részének kialakulásában.

A gyomor MALT (a mucosa-asszociált lymphoid szövet daganata) az esetek 90%-ában *Helicobacter* pozitív egyénekben alakul ki. A korai, csak a mucosára lokalizálódó sádiumú MALT-lymphomák több mint 80%-ában komplett hisztológiai regresszió érhető el a H. p.-ellenes eradikációs kezeléssel, a kezelést követő egy éven belül. Ezekben a betegekben (csakúgy, mint IPSID-ben) a bakteriális eredetű T-sejt-stimulus megszüntetése meggátolja a lymphomás B-sejtek proliferációját. Az esetek 30–40%-ában az agresszív MALT-lymphomák is regrediálhatnak antibiotikumkezelés hatására! Minél több fajta mutáció, molekuláris eltérés következik be a *Helicobacter pylori* fertőzés hatására kialakuló ún. szerzett MALT szövetben, ill. a belőle kialakuló daganatban, annál kisebb a valószínűsége azonban, hogy a H.p. eradikációs kezelés (önmagában) eredményes lesz.

Krónikus lymphoid leukaemia

A krónikus lymphoid leukaemia (CLL) egy indolens non-Hodgkin-lymphoma, egyben ez a leggyakoribb leukaemia féleség. Idősebb korban gyakorisága különösen megnő, de fiatal (50 év, sőt 40 év alatti betegekben is előfordul). Diagnosztikájának alapja a vérkép vizsgálata (a lymphocyták abszolút száma $>5 \text{ G/l}$) + az áramlási (flow) citometria együttese a CD19+, CD20+, CD5+, tehát a CD5 T-sejtmarkert hordozó B-sejtek kimutatása. A prognosztikus rizikóbecslés fő tényezői a genetikailag kétféle CLL elkülönítése (az immunoglobulingének mutációs státuszának meghatározását a gyakorlatban helyettesítő ún. surrogate markerek, a CD38 és a ZAP-70 áramlásos citometriás meghatározása), valamint a perifériás vér interfázis FISH-vizsgálata, 17p deléció, 11q deléció keresése (rossz prognosztikus jelek) és 13q deléció keresése (kedvező prognosztikus tényező). A klinikai stádium (a klaszikus Rai stádiumok), az interfázis FISH és az IgVH mutációs státuszt reprezentáló áramlásos citometria (ZAP70, CD38) alapján történik a kockázati csoport meghatározása (kis, közepes és nagy kockázatú betegség) és ezek a tényezők, ill. beosztás segíti elő a kezelésre vonatkozó döntést. Magában a kezelésre vonatkozó döntésben még a prognosztikai markerek ismertetésén is a klinikum a döntő, a Rai-stádiumoknak megfelelően. Amennyiben a kezelés szükséges, a beteg életkora fontos tényező. Idős, gyengébb általános állapotú betegekben még van létjogosultsága az intermittáló chlorambucil-kezelésnek, de fiatalabb, jó általános állapotú betegekben jelenleg a hazai CLL munkacsoport ajánlása szerint a ciklikus kombinált fludarabin + cyclophosphamid kezelés áll az első helyen. A jövőben a monoklonális antitestek szerepe a CLL kezelésében is várhatóan növekedni fog. Kezeletlen betegek újabb klinikai vizsgálatain során 90%-os teljes terápiás válaszarányt találtak immunoterápiával kiegészített kemoterápia adása esetén, ahol a monok-

lonális antitest a CD2-ellenes rituximab (MabThera), más betegcsoportokban a CD52-ellenes monoklonális antitest (alemtuzumab, MabCampath) voltak.

A betegség genetikája előre jelzi, hogy mely betegek nem reagálnak fludarabinra (FISH-vizsgálat során 17 p deléció). Ezekben a betegekben a monoklonális CD52-ellenes antitest kezelés (alemtuzumab, MabCampath) még jó eredményeket hozhat. Infekciós szövődmények a CLL szempontjából kezeletlen betegekben is veszélyesek a celluláris és humorális immunitás hiánya miatt, de purinnukleozid analóggal (fludarabin) vagy pedig az alemtuzumabbal (monoklonális anti-CD52 ellenanyag) kezelt betegekben az infekciók kockázata még nagyobb.

Hajas sejtes leukaemia (HSL)

Az indolens B-sejtes lymphomák olyan ritka csoportja, amelyben megfelelő kezelés esetén a várható életkilátások nem vagy alig különböznek az egészségesekétől. A „treatment of choice” ma már a purinnukleozidanalóg cladribin (2 klór-dezoxiadenozin), melynek egyetlen ciklusa az esetek több mint 85%-ában 10 éven túl fennálló komplett remissziót eredményez. A hajas sejtes leukaemia regiszter adatai szerint a hazai betegek többsége alfa-interferon-kezelésben részesül, ezzel a kezeléssel azonban általában csak részleges remisszió érhető el HSL-ben.

Myeloma multiplex

A myeloma multiplex is a mérsékelt malignitású lymphomák közé tartozik, ezzel kapcsolatban a 2007-ben megjelent belgyógyászattankönyv megfelelő fejezetére utalunk. Kiemeljük azonban, hogy a myeloma multiplex kemoterápiával nem gyógyítható, a kemoterápia a betegek várható túlélésében sem eredményezett számottevő változást. A nagy dózisu kemoterápia és autológ őssejtátültetés volt az első olyan eljárás, amely a kezelésre jól reagáló esetekben a túlélést megnövelte, azonban nem volt gyógyító hatású, mivel évek múltán az autológ őssejtátültetéssel kezelt betegekben is kialakul visszaesés (relapszus). Ezért különleges jelentőségűek olyan új kezelési lehetőségek, mint a thalidomid, ill. a bortezomib. A thalidomid olyan gyógyszermolekula, amely embriopathiát okozó mellékhatása miatt vált hírhedtté. A szer antineoplasztikus, ill. angiogenezist gátló szerként jelenleg a reneszánszát éli, myeloma multiplex kezelésében igen hatásos. Dexametasonnal vagy különböző citosztatikumokkal kombinálható, így a hematológiai választ adók aránya még nagyobb. Dexametason vagy eritropoetin/darbepoetin hozzáadása esetén a szer thrombosishajlamot fokozó hatása viszont megnő, az így kezelt betegekben a tartós profilaktikus antikoaguláns kezelés kötelező. A szer hazánkban egyedi importból beszerezhető, intézeti felhasználásra engedélyezett gyógyszer, számos lehetséges mellékhatása miatt a betegek szoros ellenőrzése szükséges.

A bortezomib az első, klinikailag kipróbált proteaszóma-inhibitor. A szer a myeloma multiplex kezelésében egy elvileg is új terápiás lehetőség, hatásmechanizmusa a proteaszómák működésének gátlása. A proteaszómák (a lizoszómák mellett) a sejtek legfontosabb fehérjebontó helyei. A proteaszómák apoptózist szabályozó szerepének, az ún. ubiquitin-proteaszóma rendszernek a felismerése a magyar származású Nobel-díjas tudós, *Avram Hershko* névéhez fűződik. A bortezomib (Velcade) 2006 áprilisa óta második vonalbeli szerként adható hazánkban is (az EU-ban centralizált eljárással törskönyvezték, ez hazánkban is érvényes). A bortezomib myeloma multiplexben hozzájárul az angiogenenezis gátlásához, fokozza az apoptózist és növeli a sejtek anthraciklin-érzékenységet. A kezelés parenterális (iv. bolus), ciklikus, különböző bortezomibtartalmú protokollok ismertek (kombinálható pl. dexametasonnal, anthraciklinekkel, melphalannal). A ciklusok száma az alapbetegség válaszkészségétől, ill. a mellékhatásoktól függ (neuropathia stb.).

Az őssejtátültetés (autológ esetleg allogén) lehetséges szerepét a lymphomák kezelésében külön előadás tárgyalja.

Ajánlott irodalom

- **Feugier P, Van Hoof A, Sebban C et al.:** Long-term results of the R-CHOP study in the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: a study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol* 2005; **23**: 4117-4126.
- **Losonczy H:** Indolens lymphomák. In: Tulassay Zs (szerk): A belgyógyászat alapjai. Medicina Kiadó, Budapest, 2007; 1314-1324.
- **Marschalkó M:** Cutan lymphomák. In: Dank M, Demeter J: Hatóanyagok, készítmények, terápia: Fókuszban az onkológia és az onkohematológia. Melinda Kiadó, 2006; **633-641**.
- **Mikala G, Bátaí A, Ceglédi A és mtsai:** A myeloma multiplex bortezomibalapú kezelése. *LAM*, 2007; **17**: 26-34.
- **Varga Gy, Krenács L:** Diffúz nagy B-sejtes lymphoma. In: Matolcsy A, Udvardy M, Kopper L (szerk): Hematológiai betegségek atlasza. Medicina Kiadó, 2007; 274-280.

CSONTVELŐ-TRANSZPLANTÁCIÓ

Dr. Masszi Tamás

Országos Gyógyintézeti Központ, Hematológiai és Őssejt-transzplantációs Osztály, Budapest

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

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

Az őssejt forrása lehet csontvelő, a gyűjtés ilyenkor műtéti úton történik. Növekedési faktorok (pl. G-CSF), ill. kemoterápia adására az őssejtek száma a perifériás vérben jelentősen megemelkedik (mobilizálás). Sejt-szeparátorral a vérből az őssejtek összegyűjthetők, és fagyaszttva tárolhatók. Az újszülött köldökzsinórvérben található őssejt mennyisége kis testsúlyú felnőtt transzplantációjára elegendő lehet. Autológ átültetés

szinte kizárólag perifériás őssejtet használunk, mert a megtapadás gyorsabb. Allogén transzplantációkor mérlegelendő a perifériás őssejt graft nagyobb T-sejt-tartalma miatt gyakrabban kialakuló krónikus graft versus host betegség kockázata, és az ezzel együtt járó graft versus tumor hatás relapszust csökkentő hatása. Az őssejtek megszámlálására a CD34 sejtfelszíni antigén áramlásos citométerrel (FACS) történő mérése terjedt el. A transzplantációs gyakorlatban az egészséges donor minden CD34⁺ sejtje őssejtnek tekinthető. (Autológ átültetéskor CD34⁺ daganatsejtek csontvelői infiltrációja zavart kelthet!) A recipiens testtömegére számolva kilogrammonként kb. 5 millió „őssejt” (CD34⁺ sejt) beadása szükséges. Az őssejtgraft tumormentesítése (vagy T-sejt-tartalmának csökkentése) céljából számos őssejt-tisztítási eljárást ismerünk, ezek közül legelterjedtebb a monoklonális antitestekhez kapcsolt vasszemcsék segítségével alkalmazott immuno-magnetikus szelekció.

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

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

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

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

Komplikációk

Szinte minden betegnek jelentős, többnyire az egész gasztrointesztinális traktusra kiterjedő mucositis lesz, a bélfal megsérül, s a bélcsatornában élő kórokozók bejuthatnak a véráramba, és súlyos infekciókat okozhatnak. A bakteriális infekciókon kívül gyakoriak az invazív gombás infekciók, és a herpesvírus család, valamint egyes protozoonok (*Toxoplasma*, *Pneumocystis carinii*) által okozott fertőzések. A különféle komplikációk között kiemelt jelentőséggel bír gyakorisága, magas mortalitása, és elméleti jelentősége miatt az allogén átültetéseket követően fellépő graft versus host betegség (GVHD).

A donor T-sejtjei (melyek a graftban az őssejtekkel együtt kerülnek a recipiensbe) idegennek ismerik fel a recipiens szöveteket, ezért megtámadják azokat. Ez még akkor is előfordulhat (kb. 40%-os gyakorisággal), ha a donor és a recipiens HLA-identikus testvérek. Ha a donor és a recipiens nem rokonok (HLA-azonos önkéntes idegen donor) a GVHD még gyakoribb és még súlyosabb. Két fő formát különböztetünk meg:

a heveny GVHD az átültetést követő első 100 napon belül jelentkezik és hasmenéssel, sárgasággal, a májenzimek emelkedésével és bőrlenségekkel járhat. A bőrlenségek gyakran a tenyéren és a talpon kezdődnek, illetve a fülek mögött, bőrpírral, de az egész testre kiterjedhetnek, és súlyos, bullosus dermatolysis formáját ölthetik (Lyell-szindróma). A heveny GVHD-t I–IV. stádiumba soroljuk; az I–II. stádium általában jól kezelhető, a III–IV. stádium az életet veszélyeztető, gyakran kezelhetetlen, rettegett szövődmény. A krónikus forma általában a transzplantációt követő 100 nap eltelte után jelentkezik. Legtöbbször bőrlenségekkel jár: hyper- és hypocoloratio, valamint sclerodermához hasonlitos elváltozások lépnek fel. A nyálkahártyák lichenoid elváltozása és a conjunctiva sicca-szindrómája is jellemző. Emellett elhúzódó súlyos immunhiányt okoz, s infekciók fenyegetik a beteg életét. A GVHD megelőzésére és kezelésére egyaránt immunszuppresszív szerek használatosak, esetleg a graft megtisztítása a T-sejtektől.

Graft versus tumor hatás

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

Hány éves korig végezhetünk átültetést?

A beteg életkora az átültetés kimenetelét illetően az egyik legfontosabb meghatározó tényező, és a gyermekek transzplantációs eredményei ezért jobbakként, mint a felnőtteké. Természetesen más tényezők is erősen befolyásolják az átültetés kimenetelét, s az átültetés indikációjának felállításakor ezeket együttesen kell figyelembe venni. Általánosan elmondható, hogy autológ transzplantációt általában 65 éves korig, allogén transzplantációt testvér donor esetében 60, idegen donorral, pedig 50 éves korig lehet végezni. Ha ezeket az életkorhatárokat átlépjük, a transzplantációs halálozás kockázata jelentősen megnő. Kivéve, ha nem a klasszikus szupraletális kondicionálást adjuk, hanem

non-mieloablatív előkészítést alkalmazunk – ilyenkor akár 75 éves beteget is transzplantálhatunk. Ez esetben viszont az átültetést követő relapszus veszélye fokozott.

Transzplantációs indikációk betegcsoportok szerint

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

Allogén transzplantáció

1. Súlyos aplasztikus anaemia esetében ha a betegnek testvére van, azonnal transzplantációra kell gondolni, az átültetés rendkívül sürgős: a legjobbak az eredmények, ha a transzplantáció egy hónapon belül megtörténik. Emiatt az aplasztikus anaemiás beteg a várólistán mindenkit megelőzve az élre kerül, ha 40 évesnél fiatalabb. 40 év felett az immunszuppresszív kezelés eredményei jobbak.

2. Heveny leukaemiák első komplett remissziójában HLA-identikus testvér donor esetén a transzplantáció standard terápiának tekinthető. Kivételt csak a jó prognózisú kromoszómaeltéréssel járó esetek jelentenek.

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

4. Myelodysplasia blastos formáiban ugyan a betegek nem több mint 40%-át gyógyítja meg az allogén transzplantáció, de más kezelés még ennél is rosszabb eredményt nyújt.

5. Myeloma multiplexben rendkívül nagy a beavatkozás mortalitási kockázata (1 éves követést tekintve csaknem 50%!), azonban néhány beteg teljesen meggyógyulhat. Nagyon óvatosan kell tehát a betegeket megválasztani, főleg a ritkán előforduló fiatal, 45 év alatti betegek jönnek szóba.

6. Krónikus lymphoid leukaemia esetében a myelomához nagyon hasonló a helyzet. Csakis fiatal betegek agresszív betegségénél jön szóba az allogén átültetés, ezek között viszont ismerünk olyanokat, akik teljesen meggyógyultak. A manapság használatos csökkentett intenzitású kondicionálással idősebb életkorban is ígéretesek az eredmények.

Autológ transzplantáció

1. Non-Hodgkin-lymphoma (kifejezett és közepes malignitású) kemoszenzitív relapszusában indokolt az autotranszplantáció. Kemorezisztens betegség a transzplantációtól sem gyógyul meg. Egyes nagyon rossz prognózisú entitások esetében (pl. köpenysejtes lymphoma, perifériás T-sejtes lymphomák) nem szabad a relapszust megvárni, hanem már az első remisszióban kell elvégezni az átültetést. Mérsékelt malignitású lymphomákban az első relapszust követően jön szóba az átültetés.

2. Hodgkin-kór első relapszusában ma autológ átültetés javasolt. Fiatal betegek esetében akkor is javasolható (nem úgy, mint NHL-ben!), ha a beteg kemorezisztencia következtében nem kerül komplett remisszióba, mert a transzplantáció a rezisztenciát áttörheti.

3. Myeloma multiplex esetén az autológ átültetés a beteget ugyan nem gyógyítja meg, de a medián túlélést megnyújtja (4 évről hat évre) és a betegek életminősége is javul. A transzplantációs mortalitás ebben az indikációban különösen csekély (2% körüli), ezért valamennyi szóba jöhető beteg számára (akár 70 éves korig!) javasolt a diagnózishoz képest egy éven belüli autotranszplantáció. Ügyelni kell arra, hogy az őssejtgyűjtésig a beteg lehetőleg ne kapjon melphalant, mert annak őssejttoxicitása a transzplantációt megíúsíthatja.

4. Heveny leukaemiák kezelésekor elsősorban myeloid betegségek nagy kockázatú eseteinek első remissziójában jön szóba az autológ transzplantáció, de ha lehet, inkább allogén átültetést érdemes választani.

5. Szolid tumorok közül felnőttkorban egyedül a germinális tumorok kemoszenzitív relapszusa számít standard indikációnak, a többi daganat esetében az átültetés haszna nem egyértelmű.

6. Egyes autoimmun kórképekben (sclerosis multiplex, SLE, Crohn-betegség, ITP, rheumatoid arthritis) válogatott esetekben az autológ transzplantáció javulást okozhat a kondicionálás jelentős immunszuppresszív hatásának következtében.

Az őssejt-transzplantáció helyzete hazánkban

Európában 2005-ben közel 25 ezer őssejt-átültetést történt, az esetek kétharmada autológ, egyharmada allogén transzplantáció. 10 millió lakosra számítva az átlagos transzplantációs szám 300–400 között mozog.

Hazánkban 2006-ban négy, felnőtt beteget transzplantáló centrum működött (kettő Budapesten, egy Pécsen, egy Debrecenben) és összesen 248 átültetés történt. Valamennyi átültetésről jelentést küldünk az európai központnak (EBMT), ami kötelező. A hazai transzplantációs túlélési adatok kitűnőek. Noha az elmúlt években jelentősen növekedett, a jelenleg finanszírozott esetszám még mindig elmarad az igényektől, emiatt a betegek várólistára kerülnek. Átlagosan 3–6 hónapot vár egy beteg a transzplantációra.

Ajánlott irodalom

- Ljungman P, Urbano-Ispizua A, Cvazzana-Calvo M et al. for the European Group for Blood and Marrow Transplantation: Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: definitions and current practice in Europe. Bone Marrow Transplantation 2006; 37: 439-449.
- Apperley J, Carreras E, Gluckman E, Gratwohl A, Masszi T (eds): The EBMT Handbook – Haemopoietic Stem Cell Transplantation. Forum Service Editore 2004.

IDÜLT MIELOPROLIFERATÍV BETEGSÉGEK

Dr. Demeter Judit

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

Az idült mieloproliferatív betegségek krónikus lefolyású, őssejteredetű klonális megbetegedések. A csontvelőben egy vagy több sejtvonal (vvt-képzés, fvs-képzés és/vagy vérlemezke-képzés) proliferációja jellemző. Az ebbe a csoportba tartozó kórképek sokszor évekig tartó lefolyást követően az esetek egy részében heveny (általában myeloid) leukaemiába vagy myelofibrosisba alakulhatnak át. A kórképek közös jellemzője a leukocytosis, a thrombocytosis és a hepatosplenomegalia, elkülönítésükben a csontvelő szövettani vizsgálatának és az egyes kórképekre jellemző citogenetikai eltérések meghatározásának van döntő szerepe.

A krónikus mieloproliferatív betegségeket a WHO felosztása szerint csoportosítjuk (1. táblázat). A krónikus myeloid leukaemián kívül a polycythaemia vera (PV), az esszenciális thrombocythaemia (ET) és a krónikus, idiopathiás myelofibrosis (CIMF), valamint a (ritka) krónikus eosinophil leukaemia (CEL) és hypereosinophil szindróma (HES) tartoznak ebbe a csoportba.

Az idesorolt kórképek diagnosztikájában közös elem, hogy a csontvelő-aspirátum citológiai és célzott genetikai (molekuláris biológiai) vizsgálatán kívül csontvelő-biopsziára (hisztológiai vizsgálat) is szükség van.

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

A krónikus myeloid leukaemia (CML) diagnózisának sine qua nonja a Philadelphia-kromoszóma t(9;22) (q34;q11), BCR/ABL pozitivitás, tehát a 9-es és 22-es kromoszóma közti transzlokáció következtében kialakuló fúziós gén, a BCR/ABL (a breakpoint cluster régió és az ABL protoonkogén fúziójából). A BCR/ABL fúziós gén terméke kóros tirozin-kináz aktivitással rendelkezik. A splenomegáliával, laboratóriumilag általában

leukocytosisal, gyakran basophiliával jelentkező betegen ma már a GAP-vizsgálat csökkent volta elvesztette (differenciál)diagnosztikus jelentőségét, viszont a csontvelő-aspirátum citológiai vizsgálata, a jelentősen fokozott granulopoesis, a BCR/ABL fúziós gén mennyiségi meghatározása akár egy napon belül diagnózishoz vezet, a metafázis citogenetika eredménye pedig 3 napon belül rendelkezésre áll. A csontvelő-biopszia hisztológiai leletére kb. 10 napot kell várnunk. A betegség krónikus fázisból akcelerált vagy blastos fázisba való átalakulásakor további citogenetikai és molekuláris eltérések alakulnak ki.

A betegség klinikai tünetei a krónikus fázisban általában enyhék, akcelerált vagy blastos fázisban azonban súlyosak, különösen nagyon nagy fehérvérsejtszám (200–300 G/l), anaemia, vagy jelentős thrombocytopenia, ill. thrombocytosis esetén. Ezeket a betegség-fázisokat is a WHO kritériumai alapján különítjük el, a túlélés prognózisa szempontjából az egyik pontrendszer (Sokal) a beteg életkorát, a lépnagyságot, a thrombocyta- és a blastszámot veszi figyelembe, míg a másik pontrendszer (Hasford vagy Euroscore) a fentiek mellett a periférián számolt basophilek és eosinophilek számát is beépítette a formulába. A túlélés szempontjából a betegek mindkét pontrendszerrel háromféle csoportba sorolhatóak: rossz, közepes és jó prognózisú esetekre.

A diagnosztika és a kezelési lehetőségek CML-ben szinte párhuzamosan fejlődtek. A korábbi citoredukciós kezelésekhez képest az 1980-as évek közepétől alkalmazott alfa-interferon már a betegek várható túlélésének szignifikáns növekedését, a hematológiai válasz mellett különböző arányú citogenetikai választ (a Philadelphia⁺ oszlások arányának csökkenését, ritkán eltűnését) eredményezett. Az 1999-es év döntő volt a CML-es betegek sorsában. Ekkor jelentették be az Amerikai Hematológiai Társaság kongresszusán, hogy

a tirozinkináz-gátló kezelés (imatinib) igen eredményes CML-ben. A tirozinkináz-gátló a BCR/ABL tirozinkinázát gátolva hatásosan megszünteti a CML-es sejtek proliferációját, és erősíti azok apoptózisát. Azóta az imatinib mezilát (Glivec) az egész világon a CML első vonalbeli gyógyszere lett. Ma az imatinib mezilát a CML mindhárom fázisában elsőként választandó szer, amely nemcsak hematológiai és citogenetikai, hanem molekuláris biológiai remissziót is eredményez, sőt a kezelés eredményessége és a várható túlélés attól függ, hogy milyen mély a molekuláris válasz, hány „loggal” sikerült csökkenteni a kóros fúziós transzkriptnek, a fúziós gén termékének a szintjét (ideális esetben 4 „loggal” vagy még ez alá). A gyógyszert jelenlegi tudásunk szerint a betegnek megszakítás nélkül, élete végéig kell szednie, de a várható túlélés olyan mértékben (évtizedekkel) megnőtt, hogy az még csak jósolható (újjonnan diagnosztizált krónikus fázisú, imatinibbel kezelt betegekben az 5 éves várható túlélés 75–90% közötti). A gyógyszerrel szemben különböző molekuláris mechanizmusokkal rezisztencia is kialakulhat: ilyen esetekben az újabb generációs tirozinkináz-gátlókkal történő kezelés eredményes lehet. A dasatinibet (Sprycel) ezzel az indikációval már hazánkban is törzskönyvezték.

A betegség egyetlen kuratív kezelési lehetősége továbbra is az allogén őssejtátültetés. Ennek ún. non-mieloablatív válfaját krónikus myeloid leukaemiában *Kelemen Endre* professzor alkalmazta elsőként. A tirozinkináz-gátló kezelés kiemelkedően eredményes voltának felfedezése óta az Európai Perifériás Vér és Csontvelő Transzplantációs Csoport adatai (EBMT.org) szerint a (HLA-identikus) őssejt-transzplantáció alkalmazása CML-ben visszaszorult. Jelenleg hazánkban kb. 500–600 CML-es beteget kezelünk, a megjavult életkilátások miatt a betegség prevalenciája lényegesen megnőtt.

Krónikus eosinophil leukaemia (CEL) és a hypereosinophil szindróma (HES)

A CEL és a HES igen ritka betegségek. Eosinophilia észlelése esetén elsődleges a reaktív eosinophiliát kiváltó kórképek igazolása, vagy kizárása. Reaktív eosinophiliát okozó kórképek kizárása után a FIP1L1/PDGFR fúziós gén kimutatása a következő diagnosztikus lépés (FIP-1 like gén és platelet derived growth factor receptor-alfa gén fúziójának kimutatása fuoreszcens in situ hibridizáció [FISH] vagy reverz transzkriptáz-PCR segítségével). Ez a mutáció is fokozott tirozinkináz aktivitáson keresztül vezet a (dominálan eosinophil) sejtek proliferációjához. Ha a fúziós gén kimutatható, az krónikus eosinophil leukaemia mellett szól. Hypereosinophilia szindrómában az eosinophil sejtek száma a perifériás vérben több mint 6 hónapon át meghaladja az 1,5 G/l-t. CEL-ben és HES-ben a klinikai spektrum az indolens eosinophiliától az agresszív, elsősorban a szívet, a tüdőt, a központi idegrendszert és a gyomor-bél rendszert érintő, jelentős klinikai tünetekkel járó szervi

érintettségig változhat. A palliatív szereken (kortikoszteroidok, hydroxyurea) túlmenően a fenti fúziós gén (FIP1L1/PDGFR) kimutatása esetén a tirozinkináz-gátló imatinib-kezeléssel érhető el a legjobb eredmény.

A JAK-2 V617F mutáció jelenősége a Philadelphia-negatív krónikus mieloproliferatív betegségekben

Három másik krónikus mieloproliferatív betegségben a patogenezis megismerésében, ill. a diagnosztikában 2005 volt a döntő év, ekkor 4 különböző kutatócsoport egyidejűleg, de egymástól függetlenül közölte, hogy a polycythaemia verában szenvedő betegek igen nagy részében (74–97%) a JAK-2 mutáció pozitív. A mutáció a 9-es kromoszóma JH-2 pszeudokináz doménjén belül található. A mutáció következtében a 617-es pozícióban valin helyett fenilalanin épül be, ami a tirozin folyamatos foszforizációjához vezet és ez erythrocytosis idét elő. A JAK-2 V617F mutáció a polycythaemia verán kívül az esszenciális thrombocythaemiában és a myelofibrosisban szenvedő betegek egy (kisebb) részében is kimutatható, de kóroki szerepe egyelőre nem tisztázott. A diagnosztikus (és gyakorlati) jelentősége abban áll, hogy a fenti három krónikus mieloproliferatív betegség (PV, ET és CIMF) diagnosztikájában a vérképeltérések és a klinikum által indikált csontvelő-biopszián túl – de adott esetben az előtt – rendelkezésünkre áll egy olyan egyszerű, perifériás vérből (egy cső vérképes, EDTA-val alvadágátolt vérből) elvégezhető vizsgálat, amelynek pozitív prediktív értéke egyértelmű. Ha a JAK-2 mutáció pozitív, biztosak lehetünk benne, hogy a betegnek krónikus mieloproliferatív betegsége (PV, ET vagy CIMF) van. A vizsgálat egyetlen PCR-reakció, amely pl. a Semmelweis Egyetem I. Patológiai Intézetében rutinszerűen történik.

Polycythaemia vera (PV)

A PV-ben a pancytosis (erythrocytosis, de sokszor leuko- és thrombocytoysis) klinikai tünetei, illetve a fürdéskor jelentkező bőrvizketés vetik fel a betegség gyanúját. A szekunder polyglobuliától való elkülönítés egyértelműen belgyógyászati feladat. A kezelésben az elsődleges teendő az ismételt vérlebcsoptás (és volu-

1. táblázat. A krónikus mieloproliferatív betegségek WHO-klasszifikációjának főbb entitásai

- Krónikus myeloid leukaemia (Philadelphia-kromoszóma, t[9;22] [q34;q11], BCR/ABL pozitív)
- Krónikus eosinophil leukaemia (és a hypereosinophilia szindróma)
- Polycythaemia vera (PV)
- Krónikus idiopathiás myelofibrosis (CIMF) (extramedulláris hemopoézissel)
- Esszenciális thrombocythaemia (ET)

menpótlás), mellyel a hematokritot 45% alá kell szorítani. A gyógyszeres citoreduktív kezelés lehetőségei szűkek, ma csak hydroxyurea adható (és adandó). A jól bevált alfa-interferon (50 év alatt) és radiofoszfor (70 év felett) alkalmazása jelenleg ebben az indikációban nincsen (már) törzskönyvezve. A fokozott thromboshajlam miatt folyamatos kis dózisú (100 mg/nap) aszpirinkezelésre van szükség.

Krónikus idiopathiás myelofibrosis (CIMF)

A krónikus idiopathiás myelofibrosis (CIMF) klonális őssejtbetegség, amelyre anaemia, a betegség hipercelluláris fázisában leukocytosis és thrombocytosis, majd leuko- és thrombocytopenia kialakulása, nagyfokú hepatosplenomegalia és általános tünetek (gyengeség, fogyás, léptáji nyomásérzés, láz) jellemzőek. A hepatosplenomegaliát és a leukoerythoblastos vérképet (a éretlen fvs- és vvt-alakok jelenlétét a perifériás vérkenetben) az extramedullárisan folyó vérvérvétel magyarázza. A kezelésben (citoredukció hydroxyureával, autoimmun hemolitikus anaemia társulása esetén szteroid, a nagy lép okozta nyomási tünetek esetén lépbesugárzás) még nincs átútt új lehetőség. Számos szerrel, pl. az angiogenezist gátló hatású thalidomiddal történnek kezelési próbálkozások több-kevesebb eredménnyel. A kezelés tehát nagyrészt szupportív, a transzfúzió (mint minden onkohematológiai betegségben) mindig választott vérkészítménnyel kell hogy történjen.

Esszenciális thrombocythaemia

Az esszenciális thrombocythaemia (ET) fő jellemzője az emelkedett thrombocytaszám (általában 600 G/l felett), valamint az, hogy a hemopoézis a betegek egy részében klonális. A diagnózis kizárásos, először a reaktív thrombocytosis számos lehetséges okát kell kizárni, majd a többi krónikus mieloproliferatív betegséget. Az ET tünetei részben vazomotor tünetek (erythromelalgia, fejfájás, szédülés), részben változatos megjelenésű vérzéses tünetek. A kezelési ajánlás ET-ben a rizikócsoporthoz (kis, közepes és nagy thromboembolia-kockázat) szerinti besorolástól függ. A rizikócsoporthoz megkülönböztetésében az a fő szempont, hogy a beteg 60 évesnél fiatalabb vagy idősebb, szerepel-e az anamnézisben thrombosis, a thrombocytaszám 1,5 millió/μl alatti vagy feletti és fennáll-e valamely ismert kardiovaszkuláris rizikótényező (2. táblázat). A thromboshajlam csökkentésére thrombocytaaggregáció-gátlás céljából mindhárom kockázati csoportban kis dózisú aszpirin adása javasolt. Citoredukciós kezelés elsősorban a nagy kockázati csoportban javasolt, jelenleg hazánkban csak hydroxyurea adható (ill. hydroxyurea-rezisztens esetekben egyedi engedéllyel anagrelid), holott például fertilis korú nőkben tervezett vagy fennálló terhesség esetén egyértelműen IFN-alfa-kezelésre lenne szükség.

A fenti krónikus mieloproliferatív betegségek kezelése, gondozása hematológiai centrumok feladata, de

2. táblázat. Rizikócsoporthoz esszenciális thrombocythaemiában

Kis rizikó	60 év alatti életkor ÉS anamnézisben nem szereplő thrombosis ÉS thrombocytaszám 1,5 millió/μl alatti ÉS nem áll fenn ismert kardiovaszkuláris rizikótényező (dohányzás, hypertonia, obesitas)
Nagy rizikó	60 év feletti életkor Thrombosis az anamnézisben
Intermediér rizikó	Azok a betegek, akik sem a nagy, sem a kis kockázati csoportba nem illelnek bele

a Philadelphia-negatív krónikus mieloproliferatív betegségek (PV, ET, CIMF) felismerését a belgyógyászok körében elősegíti, ha a klinikai tüneteken túl a hasi echográfián a lép méretének (esetleg akár diszkkrét) megnagyobbodását keresik, illetve ha egy tervezett csontvelő-biopszia előtt JAK-2 mutációanalízist kérnek. (A csontvelő-biopszia hisztológiai vizsgálata egyértelműen hematopatológiai centrumban kell hogy történjen.) A diagnosztika fejlődésével várható, hogy ezekben a körképekben is új perspektívák nyílnak a kezelésben (például az újabb tirozinkináz-gátlók, ill. immunmoduláló szerek [IMiD-ek] felfedezésével).

Ajánlott irodalom

- Demeter J, Lehoczy D, Poros A, Masszi T: Idült myeloid leukémia. In: Hematológiai betegségek kezelése. A Szakmai Kollégium és a Tudományos Társaság kezelési javaslata. Document, 2006; 57-63.
- Bodó I: Esszenciális thrombocythaemia. In: Dank M, Demeter J: Hatóanyagok, készítmények, terápia: Fókuszban az onkológia és az onkohematológia. Medicina, 2006; 435-442.
- Kantarjian H, Talpaz M, O'Brien S et al.: Survival benefit with imatinib mesylate versus interferon-alpha-based regimens in newly diagnosed chronic phase chronic myelogenous leukemia. Blood 2006; 108: 1835-1840.
- Matolcsy A: Új lehetőségek a krónikus myeloid leukémia diagnosztikájában és monitorozásában. Orvosi Hetilap 2004; 145: 2603-2609.
- Matolcsy A, Udvardy M, Kopper L: Hematológiai betegségek atlasza. Medicina, 2006.
- Udvardy M: Krónikus myeloid leukémia. Orvosi Hetilap 2005; 146: 243-247.
- Rajnai H, Bódor Cs, Reiniger L, Timár B, Csernus B, Szepesi A, Csomor J, Matolcsy A: Új lehetőség a chronicus mieloproliferatív betegségek diagnosztikájában – a JAK2 mutáció kimutatása. Orvosi Hetilap 2006; 147: 11-12.
- Talpaz M, Shah NP, Kantarjian H: Dasatinib in imatinib-resistant Philadelphia chromosome-positive leukemias. NEJM 2006; 354: 2531-2541.

A REUMATOLÓGIA AKTUÁLIS KÉRDÉSEI

Dr. Géher Pál

Budai Irgalmasrendi Kórház, Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar, III. Belgyógyászati Klinika, Reumatológiai és Fizioerápiás Tanszéki Csoport, I. Részleg

2000–2010, a Csont és Ízület Évtizede

Világszerte a tudományos szervezetek, egyetemek, kormányzati szervek és civil szervezetek dolgoznak az évtized 4 fő céljának megvalósítása érdekében. A prioritások egyike a mozgásszervi betegségek költséghatékony kezelésének és megelőzésének elősegítése és az ellátás színvonalának emelése.¹ Európában a reumatológusok tudományos egyesületeinek szövetsége (EULAR) célul tűzte ki a leggyakoribb mozgásszervi betegségek diagnosztikájával és kezelésével foglalkozó ajánlások kidolgozását és széles körben való terjesztését, hogy a betegségek kezelése egész Európában azonos színvonalon történjen.^{2–5}

A reumatológia aktuális kérdései közül két betegség kezelésének ajánlásait tekintjük át. Az egyik a rheumatoid arthritis (RA), melynek kezelése és a kezelésről vallott felfogásunk az utóbbi években legtöbbet változott, a másik az osteoarthritis, melynek helyes kezelése a betegség gyakorisága miatt népegészségügyi jelentőségű.^{6–8}

1. táblázat. Korai oligo- és polyarthritis differenciáldiagnosztikájában szóba jöhető kórképek

Gyulladásos mozgásszervi betegségek

- rheumatoid arthritis
- spondylarthritis (spondylitis ankylopoetica, arthritis psoriatica, reaktív arthritis, enteropathiás arthritisek)
- juvenilis idiopathiás arthritisek
- köszvény, álköszvény

Autoimmun betegségek

- szisztémás lupus erythematosus
- scleroderma
- polymyositis, dermatomyositis
- Sjögren-szindróma
- vasculitisek
- nem differenciált kötőszöveti betegség

Egyéb betegségek

- infekciózus arthritis (bakteriális, vírus és gomba okozta)
- polymyalgia rheumatica
- paraneopláziás arthritisek
- endocarditis lenta

Korai arthritis diagnosztikája és kezelése

Egy vagy több ízületet érintő akut arthritis jelentkezésekor a differenciáldiagnosztikailag szóba jöhető kórképek közül az RA a leggyakoribb (1. táblázat). Egy éven belül a korai arthritises betegek 70%-ában az RA „klasszifikációs” kritériumai alapján RA diagnózis felállítható (2. táblázat).¹⁰ A betegség a lakosság 0,5–1%-ában fordul elő. Az RA diagnózisa az esetek 65–85%-ában jelent súlyos, rossz prognózisú betegséget, ezért nagyon fontos a korai arthritises betegek közül azok kiemelése:

- akiknek RA-ja van,

2. táblázat. Az RA klasszifikációs kritériumai⁹

1. Reggeli ízületi merevség, amely legalább egy óra hosszat tart és legalább 6 hete fennáll.
2. Arthritis legalább 3 ízületi régióban, legalább 6 hete.
3. A kéz ízületeinek (MCP vagy PIP sor) legalább 6 hete fennálló arthritise.
4. Legalább 6 hete fennálló szimmetrikus arthritis.
5. Rheumatoid csomók.
6. A szérumban rheumatoid faktor emelkedett szintje (olyan módszerrel meghatározva, mellyel az egészséges populációban a gyakoriság <5%).
7. Radiológiai elváltozások (marginális eróziók vagy sávós osteoporosis).

Biztos RA: legalább 4 kritérium

3. táblázat. Az RA remissziójának kritériumai

ACR-kritériumok – valamennyi kritérium együttes teljesülése esetén¹¹

1. A reggeli ízületi merevség kevesebb, mint 15 perc
 2. Nincs mozgáskorlátozottság
 3. Nincs se ízületi fájdalom, se ízületi nyomásérzékenység
 4. Nincs ízületi duzzanat
 5. Nincs lágyrészduzzanat
 6. We <30 mm/1. óra
- EULAR-kritérium¹²
1. DAS28 <2,6 vagy DAS44 <1,6

• akiknek RA-ja a várhatóan tartós synovitis miatt súlyos ízületi destrukciókhoz vezet.

Az EULAR ajánlása az RA korai diagnózisát és kezelését írja elő (3. táblázat).⁶ Az agresszív betegség kockázata nagy azoknál, akik rendelkeznek a HLA DR B1 04 antigénnel, arthritisek legalább 12 hete fennáll, több mint 6 ízületük beteg, magas a rheumatoid faktor titerük és korán súlyos funkcionális károsodás mutatható ki a standard kérdőívekkel (pl. HAQ).¹⁰

Akiknél az RA diagnózisát felállítják, azok közül 3 év múlva csak a betegek 30%-a kerül tartós remisszióba, azaz a betegek többségénél a betegség súlyos károsodáshoz vezet.¹⁰ A funkcionális állapotot leíró, maximálisan 3,0 súlyosságú HAQ skálán az RA-s betegek 33%-a 3 év alatt eléri a közepes károsodást jelző 1,0 pontot.¹³ RA-ban a betegek 90%-ának van radiológiai károsodása a betegség 2. évének végére.¹⁴ A betegek 50–70%-a veszti el munkáját 10 éven belül.¹⁵ A betegség, súlyosságától függően, 5–15 évvel rövidíti meg a betegek életét.¹⁶ A betegség okozta egyéni és társadalmi terhek igen jelentősek. Mindezeket a betegség hatékony kezelése révén meg lehet előzni. A hatékony kezelést minél korábban kell elkezdeni.¹⁷ Az EULAR-ajánlás a korai kezelésbe vételt és a betegek rendszeres

ellenőrzését javasolja, annak érdekében, hogy időben felismerjük a gyógyszerek mellékhatásait és a kezelés szükségessé váló korrekcióját (dózisemelés vagy gyógyszercseré) időben elvégezve a remissziót mielőbb elérjük (4. táblázat).

Az alap betegségmódosító szerként ajánlott methotrexat hatástalansága esetén az RA kezelésében áttörést jelentett a biológiai szerek alkalmazása.^{18–20} Jelenleg a TNF-alfa-gátló szerek (adalimumab, etanercept és infliximab) alkalmazása terjedt el világszerte. Amíg methotrexat alkalmazásával a remissziót elérők aránya 10–15%, addig a kombinációs kezeléssel ez az arány a 20–30%-ot is eléri.^{18–20}

A biológiai kezelések indikációja és kontraindikációja hazánkban is módszertani ajánlásokon alapul.²¹ A kezelést hazánkban a kijelölt centrumok szakorvosai végezhetik, azoknál az RA-ban szenvedő betegeken, akiknél:

- biztos az RA diagnózisa;
- betegsége a betegségmódosító kezelés ellenére is aktív (DAS28 <5,1, illetve az SDAI <20);
- a betegségmódosító kezelést legalább három hónapig 20 mg/hét methotrexattal vagy 10 mg/nap leflunomiddal végezték.

4. táblázat. Az EULAR ajánlása a korai arthritis kezeléséről⁶

1. Az arthritist ízületi fájdalom és duzzanat vagy merevség jellemzi. Azokat a betegeket, akiknek egynél több ízületükben jelentkezik arthritis, lehetőleg 6 héten belül reumatológushoz kell irányítani.
2. Az arthritis diagnosztizálása a klinikai vizsgálaton alapul. Kétséges esetben jön szóba ultrahang, power Doppler- vagy MRI-vizsgálat a korai synovitis kimutatására.
3. Az RA mellett szóba jöhető egyéb betegség kizárására az anamnézisen és a fizikális vizsgálaton felül legalább a teljes vérkép, a vizelet, a szérum-GOT és -GPT, valamint az antinukleáris antitest vizsgálatokat is el kell végezni.
4. Minden, reumatológusnál jelentkező korai arthritises betegnél a prognózis érdekében meg kell határozni a duzzadt és nyomásérzékeny ízületek számát, el kell végezni a vörösvértest-süllyedés vagy CRP, a rheumatoid faktor és anti-CCP antitest meghatározást és radiológiai vizsgálattal meg kell határozni az eróziók számát.
5. Azoknál a betegeknél, akiknél nagy a tartós és/vagy erozív arthritis kockázata, betegségmódosító kezelést kell elkezdeni még akkor is, ha nem teljesülnek a gyulladásos reumatológiai betegségek klasszifikációs kritériumai.
6. Fontos a beteg tájékoztatása a betegségről, a kezelésről és a várható kimenetelről. Kiegészítő szerepük lehet azoknak az oktatási programoknak, melyek a fájdalommal való együttélést, a munkaképesség megtartását célozzák.
7. A nem-szteroid gyulladáscsökkentők tüneti kezelésként alkalmazhatók, a gyomor-bél rendszeri, vese- és kardiovaszkuláris állapot függvényében.
8. A szisztémás glukokortikoid-kezelés a fájdalmat és a duzzanatot enyhíti, emiatt a betegségmódosító kezelés kiegészítő kezelésekként megfontolandó alkalmazásuk. A gyulladás helyi tüneteinek enyhítésére megfontolandó intraartikuláris glukokortikoid adása.
9. A betegségmódosító szerek közül a methotrexat a kulcskészítmény, és ezt kell használni elsőként azoknál, akiknél a perzisztáló betegség kockázata nagy.
10. A betegségmódosító kezelés célja a remisszió elérése. A betegség aktivitásának és az esetleges gyógyszer-mellékhatásoknak a rendszeres ellenőrzése kell, hogy meghatározza a terápia megválasztását és megváltoztatását.
11. A nem gyógyszeres kezelések (dinamikus gyakorlatok, foglalkozásterápia, hidroterápia) a gyógyszeres kezelések kiegészítőiként alkalmazhatók korai arthritisben.
12. A betegség aktivitásának ellenőrzése magában foglalja a gyulladt és nyomásérzékeny ízületek számát, a beteg és a kezelőorvos véleményét, a vörösvértest-süllyedés és a CRP meghatározását. Az aktivitást egy-három havonta kell meghatározni, mindaddig, amíg a remissziót el nem érjük. Az első években 6–12 havonta kell radiológiai felvételeket készíteni a strukturális károsodás megítélésére. A funkcionális állapot mérése (pl. a HAQ kérdőívvel) kiegészítő eszközként használható a betegségaktivitás és a strukturális károsodás ellenőrzése mellett.

5. táblázat. Az EULAR ajánlása a csípő arthrosisának kezeléséről⁷

1. A csípőarthrosis helyes kezelése a nem gyógyszeres és gyógyszeres kezelési módok kombinációjából áll.
2. A csípőarthrosis kezelésében figyelembe kell venni:
 - a csípőarthrosis rizikótényezőit (obesitas, fizikai aktivitás, dysplasia, mechanikai hatások),
 - általános rizikótényezőket (életkor, nem, komorbiditás, komedikáció),
 - a fájdalom, a funkcionális károsodás és fogyatékoság mértékét,
 - a strukturális károsodás helyét és súlyosságát,
 - a beteg elvárásait.
3. A csípőarthrosis nem gyógyszeres kezelése: a rendszeres betegoktatás és gyógytorna, a segédeszközök alkalmazása (bot, sarokemelő) és túlsúlyos betegnél a testsúlycsökkentés.
4. Hatékonysága és biztonságossága miatt a paracetamol (napi legfeljebb 4 gramm) az elsőként választandó orális analgetikum enyhe és közepes fájdalom esetén.
5. Nem-szteroid gyulladáscsökkentő, a lehető legkisebb hatékony dózisban adható a paracetamol helyett, annak hatástalansága esetén. Fokozott gyomor-bél rendszeri kockázat esetében nem-szelektív COX-1-gátló gasztroprotektív szerrel együtt vagy szelektív COX-2-szer adása javasolt.
6. Opioid analgetikum, paracetammal vagy anélkül adható azoknak a betegeknek, akiknél a nem-szteroid gyulladáscsökkentő kontraindikált, hatástalan vagy rosszul tolerált.
7. A struktúramódosító szereknek (glukozamino-szulfát, chondroitin-szulfát, diacerhein, hialuronsav) tüneti hatása és kis toxicitása van, de a hatásuk csekély, s alkalmazási területük tisztázatlan, valamint struktúramódosító hatásuk sem kielégítően igazolt.
8. Intraartikuláris szteroidinjekció (ultrahang vagy röntgenképernyő vezérelten) adható azoknak a betegeknek, akiknél a gyulladásos fájdalmat az analgetikum és a nem-szteroid gyulladáscsökkentő nem kielégítően enyhítette.
9. Osteotomia és az ízületmegtartó műtétek megfontolandóak fiatal betegek tünetekkel járó csípőarthrosisában, különösen dysplasia vagy varus/valgus deformitás esetében.
10. Ízületi protézist azoknál a betegeknek kell megfontolni, akiknek radiológiailag kimutatott csípőarthrosis és terápia-refrakter fájdalmuk, valamint funkciókárosodásuk van.

A kezelés kontraindikációja:

- infekció (ideértve latens tuberkulosis lehetőségét is),
- kardiális dekompenzáció NYHA III–IV. stádiumban;
- demielinizációs betegség;
- terhesség.

Az RA kezelésének új szemléletétől és az új, hatékony gyógyszerektől már a közeljövőben is várható e súlyos betegség egyéni és társadalmi terheinek csökkentése.

A térd- és csípőízületi arthrosis kezelése⁷⁻⁸

Az arthrosis diagnosztikájában és kezelésben nem történt olyan jelentős fordulat, mint a korai arthritisek, az RA kezelésében. A csípő arthrosis a 35 éven felüli lakosság 3–11%-át, a térdízületi arthrosis az 55 éven felüliek 10%-át érinti.²² A térdarthrosis okozta fogyatékoság kockázata időskorban ugyanakkora, mint a szívbetegség okozta fogyatékoság kockázata, és nagyobb, mint az összes többi betegségé együttvéve.²³ A betegség meggyógyítása az etiológia pontos ismeretének hiányában változatlanul megoldatlan, ezért az elmúlt évtizedekben számos különböző gyógyszeres és nem gyógyszeres kezelés alkalmazására került sor,

gyakran nehezen értékelhető eredménnyel. Az EULAR ajánlása összefoglalja azokat a kezelési módszereket, betegvezetési technikákat, melyek alkalmazásáról egyértelmű tudományos bizonyítékokkal rendelkezünk (5. táblázat).^{7,8}

Az ajánlásból kiemelendő, hogy a betegséget komplex módon kell kezelni: preventív és kuratív eszközök, gyógyszeres és nem gyógyszeres kezelési módok kombinált alkalmazásával lehet elkerülni a betegség súlyosságának fokozódását és elérni a beteg tünetmentes állapotát.

A gyógyszeres kezelésben a WHO fájdalomkezelésben javasolt lépcsőknek megfelelő stratégia követése ajánlott. A nem-szteroid gyulladáscsökkentők alkalmazását illetően a csípőarthrosis 2004-ben elkészült ajánlásától eltérően a 2006-ban elkészült, kézarthrosisra vonatkozó kezelési ajánlás már felhívja a figyelmet arra, hogy fokozott kardiovaszkuláris kockázat esetén a szelektív COX-2-gátlók adása kontraindikált és ez esetben a hagyományos nem-szteroid gyulladáscsökkentők óvatos adása mérlegelendő.² A betegségmódosító szerek megítélésében változatlanul nem sikerült egységes álláspontot kialakítani, hisz a 2003-ban elkészült térdízületi ajánlásban még az szerepel, hogy e szereknek struktúramódosító hatása lehet, míg az újabb ajánlásokban a hangsúlyt a bizonyítékok hiányára teszik.^{2,7,8}

1. European Action towards Better Musculoskeletal Health – A Public Health – Strategy to Reduce the Burden of Musculoskeletal Conditions. BJDOnline, <http://www.boneandjointdecade.org/Default.aspx?contId=534>
2. Zhang W, Doherty M, Leeb BF et al.: EULAR evidence based recommendations for the management of hand osteoarthritis: Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2007; **66**: 377-388.
3. Zhang W, Doherty M, Pascual E et al.: EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. EULAR evidence based recommendations for gout. Part I: Diagnosis. Report of a task force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2006; **65**: 1301-1311.
4. Zhang W, Doherty M, Bardin T et al.: EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. EULAR evidence based recommendations for gout. Part II: Management. Report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2006; **65**: 1312-1324.
5. Zochling J, van der Heijde D, Burgos-Vargas R et al.: „ASsessment in AS” international working group; European League Against Rheumatism. ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2006; **65**: 442-452.
6. Combe B, Landewe R, Lukas C et al.: EULAR recommendations for the management of early arthritis: report of a task force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2007; **66**: 34-45.
7. Zhang W, Doherty M, Arden N et al.: EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). EULAR evidence based recommendations for the management of hip osteoarthritis: report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2005; **64**: 669-681.
8. Jordan KM, Arden NK, Doherty M et al.: Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials ESCISIT. EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2003; **62**: 1145-1155.
9. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA et al.: The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; **31**: 315-24.
10. Ollier WER, Harrison B, Symmons D: What is the natural history of rheumatoid arthritis? *Best Pract & Res Clin Rheumatol* 2001; **15**: 27-48.
11. Pinals RS, Masi AT, Larsen RA: Preliminary criteria for clinical remission in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1981; **24**: 1308-1315.
12. Prevoo ML, van Gestel AM, van't Hof MA et al.: Remission in a prospective study of patients with rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1996; **35**: 1101-1105.
13. Young A, Cox N, Davis P et al.: Early rheumatoid arthritis (RA): clinical patterns and outcome during first 3 years of disease in 207 patients. *Br J Rheumatol* 1993; **32**(Suppl. 1): 97-105.
14. van der Heijde DM, van Leeuwen MA, van Riel PL et al.: Biannual radiographic assessments of hands and feet in a three-year prospective follow-up of patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1992; **35**: 26-34.
15. Yelin A, Meenan R, Nevitt M et al.: Work disability in rheumatoid arthritis: effects of disease, social, and work factors. *Ann Int Med* 1980; **93**: 551-556.
16. Wolfe F, Mitchell DM, Sibley JT et al.: The mortality of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1994; **37**: 481-494.
17. Pincus T, Sokka T: How can the risk of long-term consequences of rheumatoid arthritis be reduced? *Best Pract & Res Clin Rheumatol* 2001; **15**: 139-170.
18. Klareskog L, van der Heijde D, de Jager JP et al.: Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2004; **363**: 675-81.
19. Breedveld FC, Kavanaugh AF, Cohen SB et al.: Early treatment of rheumatoid arthritis with adalimumab plus methotrexate vs adalimumab alone or methotrexate alone: the PREMIER study. *Arthritis Rheum* 2006; **54**: 26-37.
20. St Clair EW, van der Heijde DM, Smolen JS et al.: Combination of infliximab and methotrexate therapy for early rheumatoid arthritis: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2004; **50**: 3432-3443.
21. Reumatológiai és Fizioterápiás Szakmai Kollégium: Módszertani levél a biológiai terápiák gyulladásos reumatológiai betegségekben történő alkalmazásáról. *Magyar Reumatológia* 2005; **46**: 199-255.
22. Felson DT: Epidemiology of hip and knee osteoarthritis. *Epidemiol Rev* 1988; **10**: 1-28.
23. Peat G, McCarney R, Craft P: Knee pain and osteoarthritis in older adults: a review of community burden and current use of health care. *Ann Rheum Dis* 2001; **60**: 91-97.

A CUKORBETEGSÉG INZULINKEZELÉSE

Dr. Somogyi Anikó

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

A cukorbetegség inzulinkezelése I-es típusú diabetes-ben életfontosságú és a 2-es típusú cukorbetegség közel 50%-ánál a betegség tartama alatt a leghatékonyabb kezelési lehetőséggé válik. Az elmúlt évtizedekben sok új információval bővült tudásunk a fiziológiás szénhidrát-anyagcseréről és ennek következtében a terápiás kutatások is sokat fejlődtek. Az inzulinkezelés módszerei, az alkalmazott készítmények az elmúlt évtizedekben jelentősen változtak.

Ahhoz, hogy az inzulinterápia nemcsak az orvosok, de a betegek számára is elfogadható legyen, egyszerűen kivitelezhetőnek, hatékonynak és veszélytelennek kell lennie. Az egyszerűség egyrészt jelenti az alkalmazás technikájának könnyű kivitelezhetőségét, másrészt azt, hogy a beteg napi életvitelét minél kevésbé bolygassa, azaz, az inzulinkezelés egyszerűen, a napi tevékenységbe nehézségek nélkül beilleszthető legyen.

A cukorbetegség kezelésében használt inzulinkészítményeket eredetük és hatásprofiljuk szerint csoportosíthatjuk.

Az inzulin felfedezése után szarvasmarha-, majd sertésinzulinokat használtak. Az 1980-as években rekombináns géntechnikával előállították az endogén humán inzulinnal azonos kémiai szerkezetű inzulint, mely forradalmasította az inzulinkezelés technikáját is. Az állati eredetű inzulinokról a humán inzulinra áttérés oka részben az volt, hogy az elsődleges szerkezet aminosavkülönbségeiből adódóan a bovin inzulinkészítmények immunogénitása nagyobb, másrészt a géntechnika használatával az elegendő inzulin előállításának nincsenek korlátai. A humán inzulinnal azonos készítmények kisserelési formáit HMGE jelzéssel látják el. Az állati eredetű inzulinokat fokozatosan kivonták a forgalomból. Napjainkban az inzulinkezelés alapja a humán inzulinok használata monospecies vagy keverék formában.

Az újonnan alkalmazott inzulinok tehát előállításuk módszere szerint, következményesen kémiai szerkezetükben, tisztasági fokukban, allergizáló képességükben, farmakokinetikai tulajdonságukban, így hatáskezdetükben, hatástartamukban különböznek elődeiktől.

A humán inzulin bevezetésével előtérbe került – kezdetben elsősorban I-es típusú cukorbetegség kezelésére – a naponta többször alkalmazott ún. intenzív inzulinkezelési technika, mellyel a fiziológiás inzulintermelődést már relatíve sikeresen lehet utánozni (bázis-bólus inzulinadagolás). Ugyanakkor a humán inzulinok bár szerkezetileg azonosak az ember által termelt inzulinnal, de a hatás kezdetében, a hatástartamban és a hatásmaximum megjelenésében attól különböznek. Ez a

különbség elsősorban abból adódik, hogy az inzulin az injekciózás után a szubkután térből relatíve lassan jut a keringésbe. E tulajdonság miatt az injekciózás és a táplálkozás nem történhet egy időben, a betegnek ki kell várnia, amíg az inzulin hatni kezd (15–20 perc).

A cukorbetegség kezelésében használatos inzulinokat csoportosíthatjuk a hatás dinamikája szerint is. Ennek megfelelően ismerünk gyors, közepes és elhúzódó hatású inzulinkészítményeket. Az időbeli hatást számos tényező befolyásolja, melyek közül a felszívódás dinamikája alapvető szerepet játszik. A készítmények hatását elhúzódóvá teszi a protamin-szulfát (NPH – neutral protamin Hagedorn – típusú inzulinok), valamint cinkionok hozzáadása.

A rövid hatástartamú humán inzulinok (Humulin R és Actrapid) hatástartama (kb. 5–6 óra) is hosszabb, mint azt a táplálkozás folyamata megkívánja. Ez az elhúzódó hatás azért is hátrányos, mert a szükségletnél tartósabb hatású inzulin alkalmazása exogén hyperinsulinaemiát okoz. A hyperinsulinaemia befolyásolja a betegek életminőségét (gyakrabban és kötöttebb időpontokban kell táplálkozni, mint a beteg életmódja kívánná, és következményes testsúlygyarapodást okoz). A közepes hatástartamú (8–10 óra) humán inzulinok (Humulin N és Insulatard) viszont csak napi többszöri adagolással „fedik le” a bazális inzulinszükségletet és hatásuk nem egyenletes.¹

Ugyanakkor a humán inzulin készítményekkel kapcsolatban számos egyéb probléma is felmerült. Ilyen probléma pl. a hypoglykaemiához vezető csúcsok az inzulingörbén.

Ma azt lehet mondani, hogy a humán inzulin a „legfiziológiásabb” inzulinkészítmény és relatíve olcsó is. Ezért az inzulinra szoruló cukorbetegség kezelésére alkalmas. Hátránya, hogy a fiziológiás inzulinhatást még naponta többször adagolva, a rövid és közepes hatástartamú inzulinok kombinálásával sem lehet az esetek egy részében elérni.

Az analóg inzulinok kifejlesztésekor e nehézségek legyőzésére törekedtek.

Analóg inzulinok

Az inzulinanalógokat a humán inzulinmolekula aminosav-szekvenciájának változtatásával hozzák létre. Ultragyors hatású (3–4 óra) és hosszú hatású inzulinanalógokat (16–24 óra) állítottak elő. Jelenleg három ultragyors hatású (inzulin lispro – Humalog, inzulin aspart – Novorapid, glulisin – Apidra) és két hosszú hatástartamú

inzulinanalóg (glargin – Lantus és detemir – Levemir) érhető el a hazai betegek számára.

Az ultragyors hatású készítmények a gyors hatáskezdettel és rövidebb hatástartamukkal különböznek a humán inzulinoktól. Az egyes készítmények bár szerkezetükben kissé eltérnek egymástól, hatásukban kevéssé. Előnyük a posztprandiális vércukor-emelkedés korigálása a sürgősségnél tartósabb hyperinsulinaemia nélkül, a betegek életvitelének könnyítése. Fizikai aktivitás esetén az ultragyors analógok mellett gyakoribbak a posztprandiális fázisban a súlyos hypoglykaemiák.

A hosszú hatástartamú inzulinanalógok jelenleg az ideális bázisinzulinok. A két, forgalomban levő készítmény közül a glargin olyan inzulinanalóg, amely az A-lánc 21-es pozíciójában (aszparagin helyett glicin) és a B-lánc C-terminális végén kialakított oldalláncban (+ két arginin) különbözik a humán változattól.² A glargin inzulin neutrális vegyhatású, a subcutisba adva lokálisan mikroprecipitátumot képez, ahonnan a hatékony inzulinmolekula felszabadulása lassú, fokozatos, a gyakorlatban közel 24 órán keresztül és csúcsmentes. A detemir inzulinban az inzulinhoz kapcsolt zsírsavlánc albuminhoz kötődik, ebből egyensúlyi állapotban folyamatosan csak kis mennyiségű inzulin szabadul fel, ezért hatása relatíve egyenletes 16–20 órán át. Ezeknek az inzulinoknak a hatásgörbéje – megfelelő adagolás mellett – igen közel esik az élettani bázisinzulinválasztáshoz, ezért ezeket szinte ideális bázisinzulinként használhatjuk. Az a helyes, ha az egymást követő napokon a beadás időpontja mindig azonos.

A klinikai vizsgálatok igazolták, hogy 1-es és 2-es típusú diabetesben a bázisinzulinhiány hosszú hatású inzulinanalóggal való pótlása biztonságos és legalább annyira hatékony, mint az egyszer vagy kétszer adott NPH inzulinok adagolása. Általában elmondható, hogy azok a betegek (1-es és 2-es típus), akik a klinikai vizsgálatokban hosszú hatású analóg inzulint kaptak, kevesebb (éjszakai) hypoglykaemiás eseményt jeleztek, és a posztprandiális vércukorértékeik is jobb anyagcserekontrollra utaltak, mint azok a betegek, akik NPH inzulinban részesültek.³ Az analóg inzulinok használatakor kisebb mértékű a betegek súlynövekedése.⁴ Az analóg inzulinok klinikai vizsgálata azt a nem elhanyagolható előnyt is hozta, hogy kialakult egy új kezelési séma (treat-to target) a bázisinzulin felépítésével kapcsolatban, mely alapján a cukorbetegségben szenvedők maguk is el tudják végezni – időszakos orvosi konzultáció mellett – a bázisinzulin módosítását.⁵

Általában elmondhatjuk, hogy a közepes hatású humán inzulinhoz hasonlítva az analóg hosszú hatású inzulinok mellett szignifikánsan kevesebb esetben alakul ki éjszakai hypoglykaemia, a betegek testsúlya kevésbé nő, adagolása kényelmes a betegnek. Ugyanakkor elmondható, hogy mindkét kezelési formával közel azonos HbA_{1c} -értékek érhetők el. A hosszú hatású analógok dózisének változtatása fizikai aktivitás esetén rövid időszakra nem lehetséges, ezért ekkor elsősorban a diéta

változtatása segítheti a beteget a szénhidrát-anyagcsere egyensúlyának megtartásához.

Bár egyre több klinikai vizsgálat valószínűsíti, hogy cukorbetegséggel társult terheességben az inzulinanalógok használata nem veszélyes, nincs megfelelő klinikai indok arra, hogy a veszélytelen humán inzulint ebben az állapotban más inzulinra cseréljük.

Hazánkban az 1-es típusú cukorbeteg kezelésénél – ha a szénhidrát-anyagcsere a hagyományos módon nem rendeződik – lehetőség van inzulinpompával végzett kezelésre áttérni.

Inzulinkezelés 2-es típusú diabetesben

1-es típusú cukorbeteg kezelésénél – fiatal felnőtt kortól az időskorig – a vércukorértékeknek minden esetben meg kell közelítenie a nem cukorbetegét. Az Amerikai Diabetes Társaság (ADA) irányelvei szerint 2-es típusú diabeteses betegek kezelésének a célértékei a következők: hemoglobin A_{1c} [HbA_{1c}] <7%; éhomi vércukor 5,0–7,2 mmol/l (90–130 mg/dl); és posztprandiális vércukor <10,0 mmol/l (180 mg/dl).⁶ 2-es típusú cukorbetegben inzulinkezelésre akkor térünk át, amikor az orális antidiabetikus kezeléssel (2, maximum 3 különböző hatásmechanizmusú készítmény, maximális dózisban) nem tudjuk a szénhidrát-anyagcsere egyensúlyát biztosítani. Az aktuálisan alkalmazott inzulinkezelést optimális esetben az anyagcsere-egyensúly zavarának mértéke határozza meg.

Ha a HbA_{1c} 8,5% alatti, akkor várható, hogy a napon-ta egy alkalommal adagolt bedtime inzulin megfelelően rendezi az anyagcserehelyzetet. Ha a HbA_{1c} 8,5% felett van, premix (előkevert) vagy intenzív inzulinkezelés bevezetése a kívánatos. Az inzulininterápia megválasztásakor tehát számos tényezőt (a beteg életkora, társuló betegségei, gyakorlati érteke, táplálkozási szokásai, foglalkozása, anyagi lehetőségei, otthoni körülményei, hypoglykaemiás epizódokkal kapcsolatos korábbi tapasztalatai) mérlegelni kell.^{7,8} A legfontosabb rendező elv az, hogy egyénre szabottan, biztonságosan éadjuk el a lehető legjobb eredményt.

Irodalom

1. Plum MB, Sicut BL, Brokaw DK: Newer insulin therapies for management of type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Consult Pharm* 2003; **18**(5): 454-465.
2. Campbell RK, White JR, Levien T, Baker D: Insulin glargine. *Clin Ther* 2001; **23**: 1938-1957.
3. Abrahamian H, Ludvik B, Scherthaner G, Prager R, Zellenka U, Knudsen L, Wascher T: Improvement of glucose tolerance in type 2 diabetic patients: traditional vs. modern insulin regimens (results from the Austrian Biaspart Study). *Horm Metab Res* 2005; **37**(11): 684-689.

4. Davies M, Storms F, Shutler S, Bianchi-Biscay M, Gomis R; ATLANTUS Study Group: Improvement of glycemic control in subjects with poorly controlled type 2 diabetes: comparison of two treatment algorithms using insulin glargine. *Diabetes Care* 2005; **28**(6): 1282-1288.
5. Riddle MC, Rosenstock J, Gerich J; Insulin Glargine 4002 Study Investigators: The treat-to-target trial: randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2003; **26**(11): 3080-3086.
6. American Diabetes Association: Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care* 2004; **27**(Suppl 1): S15-35.
7. Jermendy Gy: Tényeken alapuló inzulinterápia. *Orv Hetil* 2005; **146**: 341-352.
8. Gulácsi L, Winkler G, Lepp-Gazdag A, Péntek M, Jermendy Gy: A glargin inzulin (Lantus®) az egészség-gazdaságtani elemzés tükrében. *Diabetologia Hungarica* 2004; **12**: 215-220.

AZ ORÁLIS ANTIDIABETIKUS KEZELÉS ÚJ LEHETŐSÉGEI

Dr. Winkler Gábor

Fővárosi Szent János Kórház II. Belosztálya

Rövidítések

ADOPT (vizsgálat): korai 2-es típusú diabetes kezelésének kimenetelét vizsgáló tanulmány (A Diabetes Outcome Progression Trial); **AIR:** akut inzulinválasz (acute insulin response); **2DM:** 2-es típusú diabetes mellitus; **DPP-IV:** dipeptidil-peptidáz IV; **GIP:** glukóz-dependens insulinotrop polipeptid; **GLP-1:** glukagon-szerű peptid-1 (glucagon-like peptide-1); **GLUT-4:** 4-es számú glukóztanszporter molekula; **HGP:** hepatis glukózkibocsátás (hepatic glucose production); **HOMA:** a béta-sejt-működés, illetve az inzulinhatás megítélésére szolgáló matematikai modell (homeostasis modell assessment); **IR:** inzulinrezisztencia; **IRS:** inzulinreceptor-szubsztrát; **OAD:** orális antidiabetikum; **PPAR:** peroxiszóma proliferátor aktiválta receptor; **pp:** posztprandiális; **SU:** szulfanilurea; **TZD:** tiazolidin-dion; **UKPDS:** Egyesült Királyság Prospektív Diabetes Tanulmány (United Kingdom Prospective Diabetes Study)

Az orális antidiabetikumok (OAD-k) készítményválasztéka örvendetesen gyarapodott,¹⁵ ami – a 2-es típusú diabetes mellitus (2DM) patogenezisével kapcsolatos ismereteink bővülésével^{3,12,19} és terápiás algoritmusunk újragondolásával együtt^{14,21} – a vércukorcsökkentő kezelés korábbi gyakorlatának bizonyos módosulásaihoz vezetett. Összefoglalásunk e hangsúlytolódás fő szempontjait tekinti át, kitérve az antidiabetikus kezelés újabb, a közeljövőben várhatóan nálunk is megjelenő lehetőségeire is.

Az OAD-kezelés paradigmaváltásának háttere

Jól ismert, hogy a 2DM két meghatározó patogenetikai tényezője az inzulinrezisztencia (IR) és az elégtelen inzulintermelés (illetve az utóbbi háttérben álló béta-sejt-diszfunkció). Bár az esetek többségében – a

metabolikus szindróma talaján kialakuló, túlsúllyal járó formákban – az IR-t tekintik elsődlegesnek, a béta-sejt-diszfunkció is korai, már a preklinikai szakban megjelenő elváltozás. Legkorábbi megnyilvánulási formája a prandiális inzulinszekréció első (korai) fázisa, az ún. akut inzulinválasz (acute insulin response: AIR) károsodása, aminek klinikailag is észlelhető következménye az étkezés utáni (posztprandiális: pp.) vércukorszint emelkedése.⁵ További, de klinikailag jó ideig észrevétlenül maradó velejárója a hepatis glukózkibocsátás (hepatic glucose production: HGP) és a lipolízis elégtelen szuppressziója, valamint, az inzulinhatás szempontjából elsődleges „célszövetek”, a zsír- és izomszövet glukózfelvételének élettanitól való elmaradása. Károsodik az alfa-sejt-működés is. Részben, feltételezések szerint, az IR részeként, elmarad az emelkedő vércukorszint glukagonelválasztásra gyakorolt gátló hatása – sőt, hosszabb időn át fennálló jelentős vércukor-emelkedés paradox válaszként a glukagonkibocsátás fokozódását eredményezheti –, részben, az AIR károsodása miatt zavart szenved a szigetelemek közötti parakrin szabályozás (az inzulinszekréció glukagonelválasztást gátló, szomatostatinelválasztást serkentő hatása). Ez utóbbi mechanizmusa nem tisztázott. Egyik lehetséges patogenetikai tényezője a pulzatilis inzulintermelés megváltozása lehet: a béta-sejt-diszfunkció részeként megszűnik az oszcillációk szabályos jellege és rövidül azok tartama.³

A felsoroltak következményeként előtérbe került az inzulinhatást javító OAD-k alkalmazása – az IR csökkentésével mérsékelhető a béta-sejt-diszfunkció –, s a célérték vezérelte kezelési koncepcióból adódóan, a korábbinál hamarabb lehet szükség antidiabetikum-kombinációk – két inzulinhatást erősítő OAD, vagy inzulinhatást javító és inzulin szekretagóg hatású szer együttes – alkalmazására is. A paradigmaváltás említett és további jellemzőit az 1. táblázatban foglaljuk össze.

E szemléletváltással szorosan összefügg az OAD-k atherogenesisre gyakorolt hatásának figyelembevétele

DIAPREL® MR

gliclazide 30mg

2–4 tableta

a legjobb formában



- ✓ Hatékony¹
- ✓ Biztonságos¹
- ✓ Pancreas szelektív²
- ✓ Béta-sejt protektív³

1. Schernthaner G, Grimaldi A, Di Mario U et al. GUIDE study. *Eur J Clin Invest.* 2004; 34: 535-542. 2. Gribble FM, Ashcroft FM. *Diabetologia* 1999; 42:845-848. 3. Kimoto K, Susuki K, Kizaki T et al. *Biochem Biophys Res.Com.* 2003;33: 112-119.

DIAPREL® MR: retard tableta **Összetétel:** 30 mg gliclazidum tablettánként. **Terápiás javallatok:** Nem-inzulindependens (NIDDM) 2-es típusú, diabetes mellitus, ha diétával nem tartható egyensúlyban. **Adagolás:** A *Diaprel® MR* napi adagja 30-120 mg; naponta egyszerre kell bevenni. **Kezdő adag:** 30 mg (egy tableta) naponta, amely 2 hetente 30mg-onként módosítható. **Fenntartó kezelés:** 1-3, szükség esetén 4 tableta naponta. Max: napi 120 mg (4 tableta/nap) **Ellenjavallatok:** gliclaziddal, egyéb szulfonilurea-származékokkal, vagy a készítmény segédanyagaival szembeni túlérzékenység; inzulindependens diabetes, diabeteses ketoacidosis és praecoma; súlyos vese- vagy májelégtelenség; miconazol egyidejű adása, terhesség és szoptatás időszaka, súlyos égési sérülés, trauma vagy fertőzés. **Gyógyszerekölcsönhatások:** Nem adható együtt: azol típusú gombaölőszerekkel (pl. miconazol). **Óvatosan adható együtt:** acetil-szalicilsavval, szalicilátokkal; nem szteroid gyulladáscsökkentőkkel, egyéb antidiabetikus készítményekkel, β -blokkolókkal; cimetidinnel, ranitidinnel; ACE-gátlókkal fibrátokkal; MAO-inhibitorokkal, szulfonamidokkal; antikoagulánsokkal. tetraciklinekkel; androgénekkkel; bromokriptinnel, piridoxinnal, teofilinnel; kloramfenikollal; alkohollal; flukonazzal. **A gliclazid hatását csökkentik így hyperglykaemiához vezetnek:** enzim induktorok (barbiturátok, fenitoin, rifampicin), triciklikus antidepresszánsok, nikotinsav, danazol, chlorpromazin, progesztinek, rityardin, salbutamol, terbutalin, hormonális fogamzásgátlók, laxatív szerek túlzott alkalmazása, tiazid diuretikumok, kortikoszteroidok, kortikotropin, kalciumcsatorna-blokkolók, glukagon, pajzsmirigyhormonok. **Nem kívánatos hatások, mellékhatások:** hypoglykaemia, enyhe gastrointestinalis panaszok, mint émelygés, emésztési zavar, hasmenés és székrekedés. Ritka mellékhatások: pruritus, urticaria, maculopapulás bőrkiütés; anaemia, leucopenia, thrombocytopenia; májenzimek aktivitásának fokozódása; kivételesen ritka esetekben hepatitis. **Farmakodinamiai tulajdonságok:** Az inzulin-szekrécióját serkentve csökkenti a vér glükózsintjét. A postprandiális inzulin- és C-peptid-elválasztást fokozza A gliclazid erőteljes extra-pancreaticus hatásokat is kifejti; különböző metabolikus folyamatokon kívül az érfalra és a haemorheológiai jellemzőkre is hat. **Csomagolás:** 60 db tableta bliszterben, faltkartonban. **Megjegyzés:** + (egy keresztes) **Kiadhatóság:** Csak vényre kiadható gyógyszer. (II. csoport.) **Alkalmazási előírás** OGYI-eng. száma: 8011/55/05 **kf. alapjául** elf.ár: 1694 Ft, **tám.összege:** 932 Ft, **tértírtí díj:** 762 Ft

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



– e tekintetben az inzulinhatást javító antidiabetikum-csoportok, azon belül is elsősorban a metformin és a tiazolidindionok (TZD-k) előnyei, antiatherogen tulajdonságai emelhetők ki (2. táblázat) –, illetve, az inzulin szekretagóg készítmények egyedi sajátosságainak a kezelés tervezésekor történő mérlegelése.^{9,20} Ez utóbbiak között választást befolyásoló tényező lehet az elimináció helye (a döntő mértékben renálisan kiválasztódó gliquidon vs. a hepatikus és renális eliminációjú egyéb származékok), a készítmény pancreas-szelektív (a második generációs készítmények közül a gliclazid), vagy nem-szelektív természete (ilyen a nálunk forgalmazott SU-k többsége), valamint ún. non-receptorális interakciók fennállása, jellege. A pancreas-szelektív hatás jelentősége részben az, hogy az így ható készítmények erőyes első fázist serkentő tulajdonságúak, részben az, hogy mentesek kedvezőtlen kardiális hatásoktól, az ischaemiás prekondicionálás gátlásától. Mindkét tulajdonság tekintetében a pancreas-szelektív készítményekével (gliclazid, tolbutamid) rokon a szerkezeti adottságait tekintve nem-szelektív hatású glimepirid. Ezt azzal magyarázzák, hogy a kardiális hatás szempontjából meghatározó jelentőségű benzamidocsoportja nem hat, hanem öt szénatomos, pirrolidongyűrűt tartalmazó.

Non-receptorális interakciókként kedvező hemoreológiai sajátosságokat (gliclazid), a „perifériás” szövetek glukózfelvételét befolyásoló tulajdonság meglétét (glimepirid) vagy hiányát, illetve proinflammatorikus tényezők termelődésének csökkentését (gliclazid, glimepirid) szokás említeni. A SU-kezelés napjainkban még feloldatlan dilemmája az az ellentmondás, hogy

a.) elvben minden képviselőjével azonosan jó anyagcserehelyzet biztosítható,

1. táblázat. A vércukorcsökkentő gyógyszeres kezelés paradigmaváltásának főbb jellemzői

- Az inzulinhatást javító orális antidiabetikumok előtérbe kerülése
- Uniformizált kezelési lépések helyett azonos értékű alternatív terápiás megoldások lehetősége
- Célérték vezérelte kezelés, ennek érdekében
- Antidiabetikum-kombinációk (korai) alkalmazása
 - metformin – tiazolidindion kombináció
 - metformin – inzulin szekretagóg kombináció
 - tiazolidindion – inzulin szekretagóg kombináció
- Individualizált kezelésvetítés (azonos készítménycsoport különböző képviselői egyedi tulajdonságainak figyelembevétele)
- Inzulin korai alkalmazása

b.) az egyes származékok eltérő egyedi tulajdonságai egyénre adaptált alkalmazást, az adott személy számára legmegfelelőbb készítményválasztást tesznek lehetővé.

E kérdésben a nemzetközi irodalom sem egységes, bár megjelentek a nem-szelektív természetű vegyületek alkalmazásával kapcsolatos kritikus hangvételű állásfoglalások is.^{4,10} Jóllehet, ezt megerősítő, evidenciaszintű bizonyítékkal ma még nem rendelkezünk, az a helyes álláspont, ha újonnan indítandó inzulin szekretagóg kezelés esetén rövid hatású vegyületet, étkezési vércukorszabályozót (nate-, repaglinid) alkalmazunk (az esetek többségében inzulinhatást javító szer, metformin vagy TZD típusú készítmény kiegészítéseként). Ha azonban az éhomi vércukorszint csökkentése is kívánatos,

2. táblázat. Az inzulinhatást javító orális antidiabetikum-csoportok atherogenezist befolyásoló tényezőkre gyakorolt hatása irodalmi adatok alapján^{18,23}

A (kedvező) hatás	Metformin	Tiazolidindionok	Alfa-glukozidáz-gátlók
Éhomi vércukor	↓	+	(+)*
Pp. vércukor	↓	+	++
HbA _{1c}	↓	+	***
Éhomi széruminzulin	↓	+	(+)*
Pp. széruminzulin	↓	+	++
Szérumpoinzulin	↓	+	n.a.
Szérum poinzulin/inzulin hányados	↓	?	n.a.
Vérzsírtükrő előnyös befolyásolása	+	+++	+****/-
Vérnyomás	↓	-	+****
Testsúly	↓	+	-#
Proinflamm. tényezők termelődése	↓	-	-
Szérum-PAI-1-tartalom	↓	+	-
Citokinek termelődésének befolyásolása	-	+	-

+ : meglévő, - : hiányzó hatás; n.a.: nincs adat; ts: testsúlysemleges; ? : kérdéses hatás; *tartós szedés esetén; **e hatása elmarad a másik két csoportétól; ***: a pio- és rosiglitazon hatásai eltérnek e tekintetben, összességében azonban mindkettő előnyösen befolyásolja a vérzsír tükröt; ****: a STOP-NIDDM vizsgálat adatai alapján; #: testsúlynövelő hatású

3. táblázat. A 2DM-et kísérő béta-sejt-diszfunkció főbb jellegzetességei

A béta-sejt-működés funkcionális károsodása

- a prandialis inzulinszekréció korai (első) fázisának károsodása (késői és az élettaninál alacsonyabb szekréciós maximumú fázis)
- a prandialis inzulinszekréció késői (második) fázisának elhúzódóvá válása
- a pulzatis inzulinválasztás dinamikájának megváltozása
- gluko- és lipotoxicitás eredményeként a glukózszensor-funkció károsodása

A béta-sejt-tömeg csökkenése

- a béta-sejtek apoptózisának fokozódása
- a béta-sejtek proliferációs aktivitásának csökkenése

vagy az étkezési vércukor-szabályozó – elterjedtebben használt nevük szerint „glinid” csoportú – készítmény inzulinválasztást serkentő hatása nem kielégítő, az ischaemiás prekondicionálást nem befolyásoló, a hypoglykaemiakockázat szempontjából is előnyös tulajdonságú SU-t (gliclazidot vagy glimepiridet) adunk. Korábban SU-t (is) kapó személynél az esetleges készítményváltást vagy a kezelés folytatását az döntheti el, hogy a glykaemiás kontroll megfelelő-e,^{8,14,21} illetve, hogy az alkalmazott származék további biztonságos adagolásának feltételei adottak-e, vagy sem.^{10,20} (A pancreas-szelektív vs. nem-szelektív tulajdonság kérdése a szekretagóg vegyületek másik csoportja, az étkezési vércukor szabályozók esetében is felmerül. Bár a csoport két képviselője e tekintetben különbözik egymástól, rövid hatásukból adódóan e sajátosságuknak klinikai relevanciája ez idő szerint nincs.)

Az inzulin szekretagóg szerek individuális alkalmazási szempontjait metforminnal, illetve TZD-vel történő kombinációjuk alkalmával is célszerű figyelembe venni. Metformin és TZD együttadásának előnyeit elsődleges támadáspontjuk eltérése (hepatikus, a HGP-t csökkentő vs. zsír- és izomszöveti), valamint vércukorcsökkentő és „pleiotrop” hatásai (ld. 2. táblázat) additív érvényesülése jelentheti. Fontos azonban annak ismerete, hogy e kombináció ellenjavallatainak mérlegelésekor a két összetevő külön-külön figyelembevétele szükséges.

A 2DM progresszív természetű megbetegedés: a béta-sejt-kímélő antidiabetikus kezelés jelentősége

Az Egyesült Királyság Prospektív Diabetes Tanulmány (UKPDS) bizonyította, hogy a 2DM manifesztálódásakor a béta-sejt-működés már legalább 50%-kal elmarad az élettanitól, s ezt követően – egy matematikai modell, a homeostasis model assessment (HOMA) segítségével meghatározva – évente további 5–6%-os csökkenésével kell számolni. Károsodott az inzulinhatás is, de a követés hat éve során további rosszabbodása nem volt

igazolható. Az inzulintermelés progresszív hanyatlása függetlennek bizonyult az alkalmazott kezelés formájától (intenzív vs. konvencionális), illetve az alkalmazott antidiabetikumok típusától.¹⁹

E folyamat kedvező befolyásolása csak a patogenezis történéseinek megváltoztatásától, a béta-sejt-diszfunkció – és a béta-sejt-tömeg vele szorosan összefüggő csökkenése (3. táblázat) – megállításától remélhető. Érthető tehát, hogy fokozott figyelem terelődött az egyes antidiabetikum-csoportok esetleges béta-sejt-kímélő hatásának vizsgálatára. Bár elvben az inzulinhatást javító antidiabetikumok mindegyike rendelkezhet ilyen sajátossággal, a jelenleg alkalmazott készítménycsoportok közül eddig egyedül a TZD-k béta-sejt-megőrző tulajdonságairól ismertek adatok.¹

Jól ismert, hogy a TZD-k – vagy ugyancsak használt, nevük közös utótagjából képezett elnevezésük szerint, glitazonok – anyagcserehatásai egy magreceptor, a peroxiszóma proliferátor aktiválta receptor (PPAR)-gamma aktiválásával érvényesülnek. E receptorok legnagyobb mennyiségben a zsírszövetben találhatók, de jelen vannak a szervezet legtöbb szövetében, így az izom- és májszövetben, a pancreasban és a csontokban is. Aktiválódásuk a génexpresszió módosulásához, egyes gének expressziójának és transzkripciójának fokozódásához (GLUT-4 glukóztranszporter, IRS-1, az inzulin-receptor jelátvivő útjában szereplő tényezők, adiponektin), másoknak (leptin, tumornekrózis faktor-alfa, a lipolízis génjei) gátlódásához vezet. Mérséklődik a lipolízis, fokozódik az érett, zsírtárolásra alkalmas zsírsejtek száma és ezzel összefüggésben a trigliceridtárolás, javul a zsír- és izomszövet glukózfelvetele, csökken a máj glukózkibocsátása.¹ Már a TZD-k alkalmazásának korai szakaszában felfigyeltek arra, hogy adásuk során csökken a szérumban proinzulintartalma és proinzulin/inzulin hányadosa. Utóbbi a béta-sejt-működés javulásának indirekt jele. Állatkísérletek során különböző diabéteszes modellekben igazolták e gyógyszercsoport béta-sejt-pusztulást megakadályozó, a pancreaszigetek inzulintartalmának a kezeletlen, vagy más OAD-mal kezelt csoportokéhoz képest megtartott voltát eredményező hatását.¹³ A béta-sejt-működést HOMA segítségével meghatározva humán vizsgálatok is megerősítették a TZD-k e kedvező hatását.¹⁶ A 2006-ban lezárult háromkarú, placebo-kontrollos, randomizált, metformin, rosiglitazon, illetve glibenclamid (glyburid) klinikai hatékonyságát összevető ADOPT vizsgálat adatai is felvetik a TZD-k esetleges béta-sejtkímélő hatását,¹¹ bár a kérdés egyértelmű megerősítéséhez nem visznek közelebb. A biztató megfigyelések ellenére a mindent eldöntő bizonyíték, a béta-sejt-neogenezis serkentésének, illetve apoptózis gátlásának közvetlen humán *in vivo* megerősítése még várat magára.

A TZD-k kedvezőtlen mellékhatásai közé tartozik súlygyarapodást előidéző és folyadékretenciót elősegítő tulajdonságuk. Szelektív PPAR-gamma-modulátorok kifejlesztése²⁴ segíthet e nemkívánatos hatások elkerülésében. A fejlesztés további irányvonalát képezheti

4. táblázat. Különböző antidiabetikus hatású vegyületek jellemzői és átlagos anyagcsere (HbA_{1c}) -javító hatása monoterápiás alkalmazás esetén (15, 18 után)

Hatóanyag	Bevitel módja	Napi adagok száma	Átlagos HbA _{1c} csökken, monoterápiában
Metformin***	orális	2–3	–1,5%
Tiazolidindionok			0,8–1,0%
rosiglitazon	orális	1–2	
pioglitazon***	orális	1–2	
Alfa-glukozidáz-gátlók			0,5–0,8%
acarbose	orális	1–3	
miglitol***	orális	1–3	
Szulfanilureák	orális	1–3	–1,5%
Étkezési vércukor-szabályozók	orális	1–3	1,0–1,5%
Inkretin hatáson alapuló készítmények***			
DPP-IV-gátlók	orális	1–2	0,5–0,9%****
GLP-1-receptor-agonista (exenatid)	parenterális	2	–0,6%****
Amilinanalogok***	parenterális	2	–0,6%****
Inzulin	parenterális	változó	≥2,5%

*a biguanid-vegyületek másik képviselőjét, a sok tekintetben mára túlhaladottnak tekinthető buformint a táblázatban nem tüntettük fel; **rövidesen forgalomba kerül egyik készítménye extended release (XR) változata, amit napi egyszeri bevétel mellett is azonosan hatékonynak tartanak; ***: ez idő szerint nincs hazai forgalomban; ****: a jelenlegi adatok alapján. A széles választékban rendelkezésre álló szulfanilureák egyes képviselői hatáserősségükben eltérhetnek egymástól, a táblázatban szerepeltetett adat átlagos hatást tükröz. Az inzulin pusztán a HbA_{1c}-csökkentő hatásának összevethetősége érdekében szerepel az összeállításban

szimultán PPAR-alfa és -gamma serkentő hatású vegyületek (glitazárok),⁶ illetve az eddig kevésbé vizsgált harmadik PPAR-receptor-variáns, a PPAR-delta aktíváló vegyületek előállítását. Előbbi előnyét a zsír- és szénhidrát-anyagcsere együttes befolyásolása, valamint a PPAR-alfa és -gamma aktivációját egyaránt jellemző, antiatherogen „pleiotrop” hatások összegződése, utóbbiét az energiafelhasználás szabályozásának új, az eddigénél hatékonyabb megközelíthetősége jelentheti.⁷ Hosszabb idő szükséges azonban, míg ezek az új támadáspontú készítmények a napi betegellátás eszköztárába kerülhetnek, egyelőre ugyanis e készítmények biztonságos adása nem látszik megoldottnak.⁶

Az inkretinkoncepció és szerepe a 2DM kezelésében

A béta-sejt-diszfunkció megelőzésének és a béta-sejttömeg megőrzésének másik, ígéretes lehetőségét jelentheti 2DM-ben az inkretin hatáson alapuló vércukorcsökkentő készítmények terápiába állítása.²⁵ Inkretineknek a bélben termelődő, a tápanyag-összetevők hatására elválasztódó, a vércukorszint szabályozásában részt vevő, fehérjetermészetű hormonokat nevezzük. Inkretin hatás magyarázza, hogy azonos mennyiségű glukóz szájon keresztül történő elfogyasztása nagyobb inzulinelválasztást eredményez, mint parenterális (véna) beadás esetén. Az inkretinek két képviselője, a glukagon-szerű peptid (GLP)-1 és a glukózdependens insulintrop polipeptid

(GIP) közül, több támadáspontú hatásai révén, az előbbi az élettani körülmények között is jelentősebb. A vér GLP-1-tartalma – elsősorban a lebontását végző enzim, a dipeptidil-peptidáz (DPP) IV aktivitásának hyperglykaemia hatására bekövetkező fokozódása következtében – 2DM-ben csökken, hatása azonban megtartott marad. Ezzel szemben a GIP vérszintje normális, sőt, a nem-cukorbetegéknél valamivel magasabb is lehet, de hatása – pontosan nem tisztázott okból, feltehetően receptordeszenzitizáció következményeként – csökken. A GIP elsősorban a béta-sejtek inzulintermelését serkenti, emellett fokozza a zsírsejtek glukózfelvételét. A GLP-1 a béta-sejtek inzulintermelésének serkentése mellett gátolja az alfa-sejtek glukagonelválasztását, lassítja a gyomor ürülését, a központi idegrendszer receptoraira hatva fokozza a teltségérzetet, és elősegíti a súlyleadást. A szénhidrát-anyagcsere szabályozása, a vércukorszint glukózdependens csökkentése mellett szabályozza a bélmotilitást is („ileal brake”, enterogastron funkció), a központi idegrendszerben pedig, neurotranszmitterként szerepel.^{2,22} (1DM-ben az inkretinek inzulintermelést serkentő hatása természetesen nem érvényesül, a GLP-1 glukagonelválasztást és gyomorürülést gátló tulajdonsága azonban igen, ami a vércukorszint kismértékű csökkenését eredményezheti.)

A GLP-1 (és a GIP), a már említett enzim, a DPP-IV hatására rendkívül gyorsan inaktiválódik. Előbbi féleletideje 2, az utóbbié 7 perc körüli, de a hatástalan metabolitok élettartama is mindösze 5, illetve 17 perc

körüli. A humán GLP-1 ezért legfeljebb infúzióban adható. Hatásának farmakológiai hasznosítására három további – a gyakorlat számára az előbbinél megfelelőbb – megoldás kínálkozott: az egyik a lebontásukat végző enzim, a DPP-IV gátlása, a másik DPP-IV-rezisztens analógok előállítás, a harmadik GLP-1-receptor-agonisták kifejlesztése.²⁵ E két utóbbi csoport tagjait a nemzetközi irodalom inkretin(o)mimetikumoknak, vagy – mivel a GLP-1 hatás erősítését szolgálják – GLP-1-mimetikumoknak nevezi. Mindhárom megoldás sikerrel járt, sőt, közülük két csoport képviselői klinikai alkalmazásra is kerültek.

A DPP-IV-inhibitorok – első vegyületeik nevének közös utótagjából képzett elnevezéssel, a „gliptinek” – közül a sitagliptin az Egyesült Államokban 2006-ban forgalomba került, európai törzskönyvezése az idei évben várható. Befejeződött egy további származék, a vildagliptin törzskönyvezése is. Forgalomba került és Európában is törzskönyvezésre került a GLP-1-receptor-agonista hatású, az előzőekkel szemben parenterális bevitt igénylet exenatid is. E készítménycsoportok hosszú távú biztonságossága ma még nem ítélt meg,^{15,17} miként a terápiában betöltött helyük pontos megítélése is várat magára. Elvben – legalábbis a DPP-IV-gátlók esetében – első antidiabetikumként, de más OAD-kkal kombináltan történő alkalmazásuk is szóba jön. Béta-sejt-megőrző tulajdonságuk humán *in vivo* igazolódása bevezetésük jelentős előnyét jelentheti.

Összefoglalás

Az orális antidiabetikus terápia az utóbbi időben módosult: a célérték vezérelte vércukorcsökkentő kezelési stratégia, a kezelési algoritmus bizonyos módosulásai, az egyes származékok egyedi tulajdonságainak rendelkezéskor történő figyelembevétele, gyógyszer-kombinációk korai bevezetése a meglévő készítmények használatát is árnyaltabbá tette. A forgalomba került új készítmények hazai gyakorlatban történő – a közeljövőben remélhető – megjelenése újabb megfontolásokra nyújthat lehetőséget. A széleskörű választék (4. táblázat) biztosítékot jelent arra, hogy az adott esetben legmegfelelőbb készítmény(ek), a legnagyobb biztonsággal kerülhesen(ek) alkalmazásra, lehetővé téve a 2DM minden stádiumában a kívánt glykaemiás kontroll biztosítását.⁸

Irodalom

- Del Prato S, Marchetti P: Targeting insulin resistance and β -cell dysfunction: the role of thiazolidinediones. *Diab Technol Ther* 2004; **6**: 719-731.
- Drucker D, Nauck MA: The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet* 2006; **368**: 1696-1705.
- Dunning BE, Foley JE, Ahrén B: Alpha cell function in health and disease: influence of glucagon-like peptide-1. *Diabetologia* 2005; **48**: 1700-1713.
- Editorial: Sulphonylureas differ in effects on ischemic preconditioning – is it time to retire glyburide? *J Clin Endocrinol Metab* 2003; **88**: 528-530.
- Festa A, Williams K, D'Agostino R, Wagenknecht LE, Haffner SM: The natural course of β -cell function in nondiabetic and diabetic individuals. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes* 2006; **55**: 1114-1120.
- Fiévet C, Fruchart J-C, Staels B: PPAR- α and PPAR- γ dual agonists for the treatment of type 2 diabetes and the metabolic syndrome. *Curr Opin Pharmacol* 2006; **6**: 606-614.
- Fürsinn C, Willson TM, Brunmair B: Peroxisome proliferator-activated receptor- δ , a regulator of oxidative capacity, fuel switching and cholesterol transport. *Diabetologia* 2007; **50**: 8-17.
- Gerő L, Hidvégi T, Jermendy Gy, Kempler P, Winkler G: A diabetes mellitus kóriszmézése, a cukorbetegség kezelése és gondozása a felnőttkorban. A Magyar Diabetes Társaság szakmai irányelve, 2005. (szerkesztette: Jermendy Gy). *Diabetol Hung* 2006; **14** (Suppl. 1): 5-48.
- Gribble FM, Reimann F: Differential selectivity of insulin secretagogues: mechanisms, clinical implications and drug interactions. *J Diab Compl* 2003; **17** (Suppl. 2): 11-15.
- Gribble FM, Reimann F: Sulphonylurea action revisited: the post-cloning era. *Diabetologia* 2003; **46**: 875-891.
- Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, Herman WH, Holman RR, Jones NP, Kravitz BG, Lachin JM, O'Neill MC, Zinman B, Viberti G for the ADOPT Study Group: Glycemic durability of rosiglitazone, metformin or glyburide monotherapy. *N E J M* 2006; **355**: 2427-2443.
- Lebovitz HE: Insulin resistance – a common link between type 2 diabetes and cardiovascular disease. *Diab Obes Metab* 2006; **8**: 237-249.
- Leiter LA: Can thiazolidinediones delay disease progression in type 2 diabetes? *Curr Med Res Opin* 2006; **22**: 1193-1201.
- Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Heine RJ, Holman RR, Sherwin R, Zinman B: Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. A consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia* 2006; **49**: 1711-1721.
- Nathan DM: Finding new treatments for diabetes – how many, how fast... how good? *N E J M* 2007; **356**: 437-440.
- Ovalle F, Bell DSH: Effect of rosiglitazone versus insulin on the pancreatic β -cell function of subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; **27**: 2585-2589.
- Rosenstock J, Brazg R, Andryuk PJ, Lu K, Stein P for the Sitagliptin Study 019 Group: Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing pioglitazone therapy in patients with type 2 diabetes: a 24-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Clin Ther* 2006; **28**: 1556-1568.
- Scherbaum WA, Landgraf R (eds): Antihyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ 2. *Diab Stoffwechs* 2003; **12** (Suppl. 2): 13-31.
- UK Prospective Diabetes Study Group: Overview of 6 years therapy of type II diabetes: a progressive disease. *UKPDS 16. Diabetes* 1995; **44**: 1249-1259.

20. Winkler G, Cseh K: A differenciált szulfanilurea-kezelés elméleti alapjai és gyakorlati lehetőségei. *Diabetol Hung* 2002; **10**: 249-257.
21. Winkler G, Baranyi É: A vércukorcsökkentés stratégiája 2-es típusú diabetesben. *Diabetol Hung* 2006; **14**: 289-300.
22. Winkler G: Incretin hatásérősítők, incretin mimeticumok – a terápiás alkalmazás kigondolásától a gyakorlati megvalósításig. *Orv Hetil* 2007; **148**: 579-587.
23. Zeymer U: Cardiovascular benefits of acarbose in impaired glucose tolerance and type 2 diabetes. *Intern J Cardiol* 2006; **107**: 11-20.
24. Zhang F, Lavan BE, Gregorie FM: Selective modulators of PPAR- γ activity: molecular aspects related to obesity and side-effects. *PPAR Research* 2007. (doi: 10.1155/2007/32696)
25. Xu G, Kaneto H: GLP-1/exendin-4 facilitates β -cell neogenesis in rat and human pancreatic ducts. *Diab Res Clin Pract* 2005; **73**: 107-110.

A 2-ES TÍPUSÚ DIABETES KEZELÉSI STRATÉGIÁJA AZ ÚJ SZAKMAI IRÁNYELVEK TÜKRÉBEN

Dr. Jermendy György

Fővárosi Bajcsy-Zsilinszky Kórház, III. Belgyógyászati Osztály

A 2-es típusú diabetesben szenvedők nagy száma, a terápiás lehetőségek napjainkban tapasztalható bővülése indokoltá teszi, hogy a szakértők időről időre újra-fogalmazzák a 2-es típusú diabetes kezelésének elvét, a gyógyszeres terápia bevezetésének és későbbi módosításának javaslatát. Nemzetközi szinten a közelmúltban több szakmai irányelv látott napvilágot. Az egyik legfontosabbnak az Amerikai és az Európai Diabetes Társaság (ADA: American Diabetes Association; EASD: European Association for the Study of Diabetes) szakértőinek közös ajánlása tekinthető. Alapelvként le kell szögezni, hogy az irányelv megfelelő szintű evidenciákon nyugszik, bár egy-egy területen a javaslat csupán „szakértői szintűnek” minősíthető a megfelelő minőségű, kontrollált klinikai vizsgálatok hiánya miatt; ez különösen igaz az egyes gyógyszereket közvetlenül összehasonlító tanulmányokat tekintve. Az ADA-EASD szakértőinek közös ajánlása lényegében megismétlődik az ADA 2007-ben kiadott klinikai gyakorlati útmutatójában, azaz a benne foglaltak az ADA hivatalos ajánlásának tekinthető.

Az ADA-EASD szakértőinek közös ajánlásában alapvető elv, hogy a 2-es típusú diabetesben szenvedő beteg hyperglykaemiájának kezelése célérték-orientált módon, az elfogadott HbA_{1c} -érték (a jelenlegi konszenzus-ajánlás szerint $<7,0\%$) elérése érdekében történjen. Az egyes terápiás lehetőségek közötti különbségek terén is a legfontosabbnak a HbA_{1c} -értéket csökkentő hatás tekintendő (1. táblázat). Valamely gyógyszer adásának megkezdésekor, ill. kombinációs kezelés szükségessége esetén is a glykaemiás kontroll elért mértéke a legfontosabb mérlegelendő körülmény. Természetesen 2-es típusú diabetesben a komplex anyagcserezavar minden összetevője (dyslipidaemia, hypertonia, fokozott trombogén állapot) kezelendő.

Kezdő terápia

A 2-es típusú diabetes felismerése után az életmód-terápia (megfelelő étrend tartása és a fokozott fizikai aktivitás) megkezdése alapvető jelentőséggel bír (1. ábra). Számos vizsgálat igazolta, hogy a testsúlycsökkentést a glykaemiás kontroll javulása kíséri. Az életmód-terápiával elért testsúlyvesztés a diabetes előállapotaiban (IFG, IGT) csökkenti a 2-es típusú diabetes manifesztációjának kockázatát, s az is igazolható volt, hogy ez az előnyös hatás évekkel az intenzívebb életmód-terápia abbahagyása után is kimutatható. Legmarkánsabbak a gyomorszűkítő műtétek kapcsán tett megfigyelések, melyek szerint elhízottak körében a 20 kg feletti, megtartott testsúlycsökkenés gyakorlatilag a diabetes megszűnését eredményezi. Kétségtelen ugyanakkor az, hogy napjainkban a mindennapi életvitelbe nehéz beiktatni a rendszeres mozgást, sportolást. Értelemszerűen az életmód-terápia mikéntje igazodik a beteg életkorához, testalkatához, társuló betegségeihez, s nem utolsósorban anyagi lehetőségeihez. Nem vitatható, hogy az életmód-terápia élettani, mellékhatásoktól mentes intervenciónak tekintendő. Kétségtelen, hogy a betegek egy részében kellő eredmény érhető el nem-farmakológiai intervencióval. Igaz ugyanakkor az is, hogy a betegek egy részében az életmód-terápia nem hoz eredményt a testsúlycsökkenés sikertelensége, a visszahízás, a betegség progressziója vagy ezek kombinációja miatt, s ilyenkor nem szabad késlekedni a gyógyszeres intervenció megkezdésével.

Az újonnan felismert 2-es típusú diabetes gyógyszeres kezelésében a metformin az elsőként választandó készítmény. Régebben inkább csak testsúlyfelesleggel rendelkező betegek esetében adtuk ezt a készítményt, ma az indikáció sokkal szélesebb körű, s testalkattól függetlenül alkalmazzuk ezt a készítményt. Az ajánlás

1-ES ÉS 2-ES TÍPUSÚ DIABÉTESZBEN

Az A1c célérték könnyedén elérhető



HU/CLA.07.02.03

ÚJ

24 órás
kontroll

LANTUS[®]
insulin glargine

24 órás kontroll

Támogatás: EÜ 100 a 3/c. eü. pont alapján*

Rövidített alkalmazási előírás:

Lantus 100 NE/ml oldatos injekció patronban

Az oldatos injekció 3,64 mg glargin inzulin tartalmú ml-enként, mely 100 NE human inzulinnal egyenértékű. A patronok egyenként 3 ml-esek, ami 300 NE inzulinnek felel meg.

Az oldatos injekció 3,64 mg glargin inzulin tartalmú ml-enként, mely 100 NE human inzulinnal egyenértékű. A patronok egyenként 3 ml-esek, ami 300 NE inzulinnek felel meg.

Forgalombahozatali engedély száma: EU/100/134/006

Alkalmazás előtt, kérjük, olvassa el a teljes alkalmazási előírást!

*Egészségügyi Közlöny LVII. évf. 2. szám 392. oldal

sanofi aventis

1046 Budapest, Tó utca 1-5. Tel: (1) 505 0050, fax: (1) 505 0059
Gyógyszerinformációs Szolgálat: (1) 505 0055, www.sanofi-aventis.hu

szerint a metforminkezelést az életmód-terápiával párhuzamosan, a diagnózis megállapításakor el kell kezdeni. A metformin adagját 1–2 hónap alatt a maximálisan tolerálható dózis eléréséig kell emelni. Nem kétséges, hogy napjainkban a metformin széles körben hozzáférhető, a betegek nagy része által jól tolerálható, hatékony és nem drága gyógyszer. Ugyanakkor talán vitatható az útmutató azon ajánlása, amely szerint metformint rögtön a 2-es típusú diabetes felismerésével egyszerre, az életmód-terápia megkezdésével szimultán módon javasolt adni. Ha ezt az elvet maradéktalanul követjük, akkor gyakorlatilag nem lesz csak diétával kezelt 2-es típusú diabeteses beteg. A mindennapi betegellátásból tudjuk, hogy a betegek a 2-es típusú diabetes felismerésének időpontjában vannak a talán legkönnyebben motiválható stádiumban, ekkor általában követik az étrendi meg-szorítási javaslatokat és a fokozott fizikai aktivitással való buzdítást. Az eredmény a betegek egy részében látványos, s ez az adott beteg számára további ösztön-zést jelent arra nézve, hogy érdemes az életmód-terápi-ás javaslatokat hosszú távon követni. Természetesen a betegeink egy részében az életmód-terápia eredménye csekély, s ekkor indokolt a gyógyszeres kezelés, a met-formin adásának mihamarabbi megkezdése.

A metforminterápia kiegészítése

Ha metformin-monoterápiával nem érhető el, illetve nem tartható fenn a megkívánt HbA_{1c} -érték, akkor kombinációs kezelésre kell áttérni. E téren három lehetőség kínálkozik:

1. metformin + inzulin (leghatékonyabb kombináció),
2. metformin + szulfanilurea (legolcsóbb kombináció),
3. metformin + glitazonok (nem kell tartani a hypoglykaemiától).

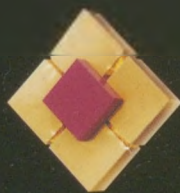
Mindhárom kombinációnak vannak előnyei, s vannak olyan körülmények is, amelyek mindenképpen mérlegelendők.

Az inzulin a leghatékonyabb vércukorcsökkentő gyógyszerünk. Szemben a többi antidiabetikummal, dózisának elvi felső határa nincs, azaz inzulin esetében nincs maximális dózis, ami felett további terápiás előny már nem várható. Inzulin mellett a hypoglykaemia kockázata megnő, s testsúlygyarapodás fordulhat elő. A megtartott orális antidiabetikus kezelés mellett indított esti (bedtime) bazális inzulinpótlás céljára sokáig NPH-inzulint használtunk. Az utóbbi években a piacon megjelentek a hosszú

1. táblázat. A monoterápiaként alkalmazott antidiabetikus kezelés jellemzői. (Forrás: cit. 1.)

Terápia	A HbA_{1c} -szint várható csökkenése (%)	A terápia előnyei	A terápia hátrányai
1. lépés: Kezdeti terápia			
• Életmód-változtatás (testsúlycsökkentés, a fizikai aktivitás fokozása)	1–2	Alacsony költség, sok kedvező hatás	Gyakori kudarc már az első évben
• Metformin	1,5	Testsúlysemlegesség, kedvező ár	GI mellékhatások, ritkán laktacidosis
2. lépés: Kombinációs terápia			
• Inzulin	1,5–2,5	Nincs dóziskorlát, kedvező ár, a lipidprofil javul	Injekciók adása, ellenőrzés, hypoglykaemia, testsúlygyarapodás
• Szulfanilureák	1,5	Kedvező ár	Testsúlygyarapodás, hypoglykaemia ^a , Folyadékretenció, testsúlygyarapodás, drága
• TZD	0,5–1,4	A lipidprofil javul	
Egyéb készítmények			
• Alfa-glukozidáz-enzimgátló szerek	0,5–0,8	Testsúlysemlegesség	Gyakori GI mellékhatások, napi háromszori adagolás, drága
• Exenatid	0,5–1,0	Testsúlycsökkenés	Injekciók adása, gyakori GI mellékhatások, kevés tapasztalat
• Glinidek	1–1,5 ^b	Rövid hatástartam	Napi háromszori adagolás, drága
• Pramlintid	0,5–1,0	Testsúlycsökkenés	Injekciók adása, napi háromszori adagolás, gyakori GI mellékhatások, drága, kevés tapasztalat

^a: Súlyos hypoglykaemia szulfanilurea-terápia mellett viszonylag ritkán fordul elő. A hosszú hatástartamú készítmények (pl.: chlorpropamid, glibenclamid és a mikronizált glipizid) gyakrabban okoznak hypoglykaemiát, mint a glipizid, glimepirid és a gliclazid; ^b: A repaglinid hatékonyabban csökkenti a HbA_{1c} -szintet, mint a nateglinid; GI: gasztrointesztinális; TZD: tiazolidindion. Az exenatid és pramlintid jelenleg nincs forgalomban hazánkban.



Merckformin[®]

1000mg



M026/20070201

Célra tartsz!

Magasabb hatékonyság a diabétesz bármely szakaszában

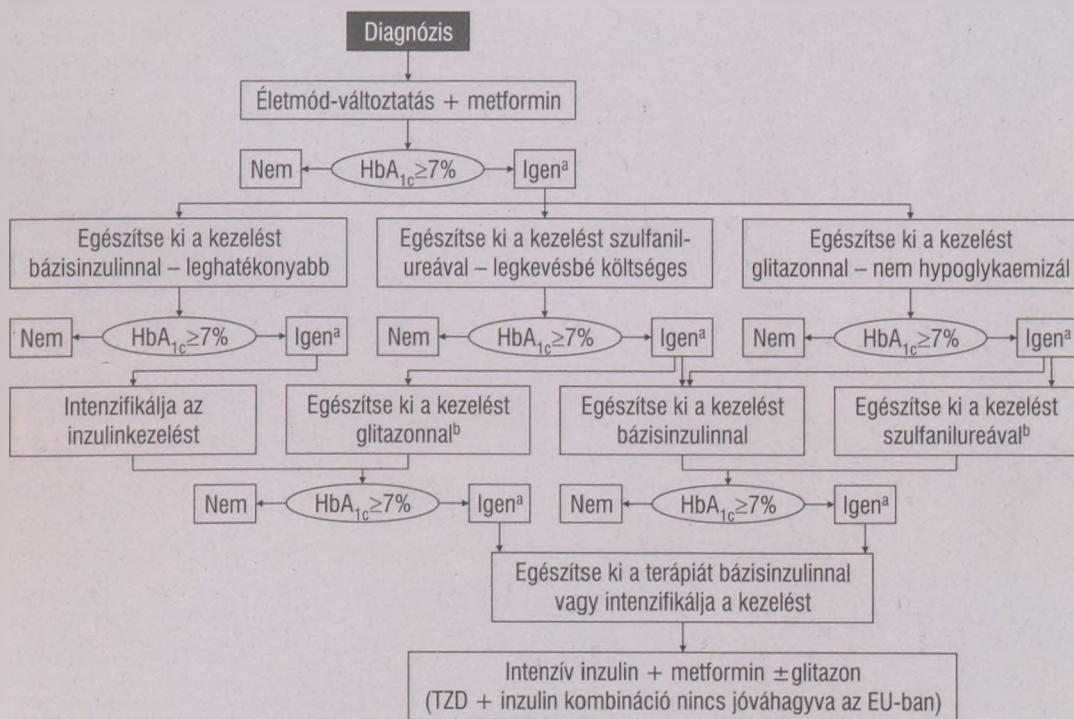
Merckformin 500mg, 850mg, 1000mg filmtabletta

METFORMIN ATC: A10BA02. J: A 2-es típusú diabetes mellitus kezelésére, különös tekintettel a túlsúlyos betegek, amikor a diéta ill. a fokozott testmozgás önmagában nem eredményezi a megfelelő vércukor kontrollt. **Felnőtteknek:** A Merckformin 1000mg filmtabletta alkalmazható monoterápiában, más orális antidiabeticummal kombinálva vagy inzulinval. **Gyermekeknek:** 10 éves kortól és serdülőknél a Merckformin 1000mg filmtabletta monoterápiában vagy inzulinval kombinálva adható. **A:** Felnőttek: Monoterápia és kombináció más orális antidiabeticummal. A szokásos kezdőadagja felnőtteknek 2-3-szor 1 tabletta naponta étkezés közben vagy után. 10-15 nap után a dózist a vércukorszint eredménye alapján kell módosítani. Az adagok lassú emelése javítja a gastrointestinalis toleranciát. A maximálisan javasolt metformin adag 3g naponta. Ha egy másik orális antidiabeticumról történő áttérést tervezünk, akkor a másik gyógyszert el kell hagyni és el kell kezdeni a metformint a fenti leírt adagban. **Kombináció inzulinval:** A metformin és az inzulin alkalmazható kombinációban, a jobb vércukorszint elérése céljából. A metformint a szokásos adagban, naponta 2-3-szor kell adni, míg az inzulin dózisát a vércukormérés alapján kell módosítani. **Idős betegek esetén** a csökkent veseelégtelenség miatt, a metformin adagolását a veseelégtelenség alapján kell meghatározni. **Rendszeres veseelégtelenség ellenőrzés szükséges.** **Gyermekeknek és serdülőknél:** Monoterápiában vagy inzulinval történő kombinációban. A Merckformin 1000mg filmtabletta gyermekeknek 10 éves kortól, illetve serdülőknél adható. A kezdő adag egy 500 mg-os vagy 850 mg-os tabletta naponta egyszer, étkezés közben vagy után. 10-15 nap után a dózist a vércukorszint alapján kell meghatározni. Az adagok lassú emelése javítja a gastrointestinalis toleranciát. A maximálisan javasolt metformin adag 2g naponta, 2-3 részre osztva. **E:** Túlérzékenység, Diabéteses ketoacidózis, diabéteses praecoma. **Veseelégtelenség, dehidratáció, súlyos fertőzés, shock.** Jódos kontrasztanyag intravasculáris adása. Akut vagy krónikus betegségek, amelyek szöveti hypoxiát okozhatnak: cardialis vagy respiratorikus elégtelenség, akut myocardialis infarctus, shock. **Májelégtelenség, akut alkoholos intoxicatio, alkoholizmus. Szoptatás.** **M:** Gyakoriak a gastrointestinalis mellékhatások, mint az émelygés, a hányás, a hasi fájdalom, az étvágytalanság (> 10 %). Ezek leggyakrabban a terápia kezdetén fordulnak elő és spontán oldódnak a legtöbb esetben. E gastrointestinalis tünetek megelőzésére javasolt a 2-3 adagra osztott metformint étkezés közben vagy után bevenni. Megváltozott ízérzés. **Enyhe erythema. Májfunktio-eltérések.** Hosszútávú metforminnal kezelt betegeknél a B 12 vitamin felszívódása és a szérum-szintek csökkenését figyelték meg, úgy tűnik klinikai jelentőség nélkül. **Laktát-acidózis.** **Kiadhatóság:** Csak vényre kiadható gyógyszer (II/1. csoport). **Alkalmazási előírás** OGYI-eng. száma: 29688/41/2004. További információért kérjük, olvassa el a részletes Alkalmazási előírást! **Térítési díjak:** Merckformin 500 30x : Br. fogy. ár : 591 Ft, Normatív támogatás : 0 Ft, Normatív térítési díj : 591 Ft, Merckformin 850 30x : Br. fogy. ár : 697 Ft, Normatív támogatás : 0 Ft, Normatív térítési díj : 697 Ft, Merckformin 850 60x : Br. fogy. ár : 939 Ft, Normatív támogatás : 444 Ft, Normatív térítési díj : 495 Ft, Merckformin 850 100x : Br. fogy. ár : 1382 Ft, Normatív támogatás : 739 Ft, Normatív térítési díj : 643 Ft, KGY: IGEN, Merckformin 1000 30x : Br. fogy. ár : 584 Ft, Normatív támogatás : 261 Ft, Normatív térítési díj : 323 Ft. (Forrás: www.oep.hu / 2007. január 16-tól érvényes teljes gyógyszerárjegyzék). **Módosítások:** www.oep.hu Merck Kft. 1113 Budapest, Bocskai út 134-146. Telefon: 463 8100, Fax: 463 8174. Web: www.merck.hu, E-mail: orvosinformacio@merck.hu



hatástartamú inzulinanalógok, s az e csoportba tartozó glarginnal különösen kedvező eredményeket értek el. A 2-es típusú diabetes kezdő inzulinterápiájának lehetőségeit megfelelően kivitelezett, randomizált tanulmányok (Treat-To-Target, LANMET) vizsgálták. A Treat-To-Target vizsgálat azt tesztelte, hogy 2-es típusú cukorbetegek változtatlanul hagyott orális kezelése mellett bedtime elkezdett glargin adásával (vs. NPH-inzulin) könnyen és biztonságosan elérhető-e a célként megjelölt 7%-os HbA_{1c} -érték. Kiderült, hogy mind az NPH-inzulin, mind a glargin azonos módon és hatékonyan csökkentette a HbA_{1c} -értéket, de glargin mellett értékelhetően kevesebb volt az éjszakai órákban jelentkező hypoglykaemia. A LANMET (Lantus® – metformin) vizsgálat a 2-es típusú cukorbeteg kombinált kezelésének két formáját hasonlította össze (glargin + metformin versus NPH-inzulin + metformin). A dózisztitrálást a beteg saját maga végezte el. Kiderült, hogy a metformin mellett az esti órákban alkalmazott glargin – egy egyszerű kezelési protokoll alapján végzett dózisadaptációval – éppolyan jó anyagcsere-helyzetet eredményez, mint a metformin mellett adott NPH-inzulin. A tüneteket okozó hypoglykaemiák száma azonban a kezelés megkezdését követő első 12 hétben kevesebb volt a glargin-ágon, mint az NPH-ágon.

A szulfanilureák a HbA_{1c} -értéket kb. 1,5%-kal csökkentik. Bármely szulfanilurea adásakor a testsúly növekedhet, s inzulinszekretagot tulajdonságukból adódóan nem kívánatos mellékhatásként hypoglykaemia fordulhat elő. Ez utóbbi olykor súlyos is lehet, főleg idős betegek esetében, s hosszú hatástartamú szulfanilurea adásakor. Korábban aggályok merültek fel a szulfanilureák kardiovaszkuláris megbetegedések kockázatát fokozó hatásával kapcsolatban, ezt az aggályt azonban megfelelően kivitelezett tanulmányok nem erősítették meg. A metformin mellett alkalmazott szulfanilurea-terápia elvi alapját az adja, hogy ez esetben az inzulinrezisztencia ellen ható metformint inzulinszekretagot készítménnyel kiegészítve a 2-es típusú diabetes patomechanizmusában szerepet kapó mindkét tényezőt (inzulinrezisztencia, inzulinszekréció elégtelensége) előnyösen tudjuk befolyásolni. A kombináció hazánkban is népszerű, a rendelkezésre álló öt szulfanilurea-készítmény közül ma elsősorban gliclazidot vagy glimepiridet választunk. Egyes megfigyelések szerint a metformin + szulfonilurea kombinációval csak átmeneti sikert remélhetünk, mert a HbA_{1c} -érték csökkenése után annak ismételt emelkedését lehet megfigyelni.



1. ábra. A 2-es típusú diabetes kezelési stratégiája. Az életmód-terápia fontosságát minden vizit során hangsúlyozni kell. (Forrás: cit. 1.)

^a: Ellenőrizze a HbA_{1c} -értéket háromhavonta, amíg az 7% alá nem csökken, s azt követően legalább félévente.

^b: Bár három orális antidiabetikum kombinációja alkalmazható, az inzulinterápia elkezdése és intenzifikálása – hatékonysága és költsége miatt – előnyben részesül



Amikor a metformin nem elég*, hasznosítsuk szervezetének saját inzulinját!

- Az Avandamet javítja a szervezet saját inzulinjának felhasználását.^{1,4}
- javítja a β -sejt funkciót.^{1,3,5}
- helyreállítja és fenntartja a glikémiás kontrollt.^{1,6}

AVANDAMET
rosiglitazone maleate / metformin HCl

*Maximális tolerálható dózisban szedett metformin esetén

AVANDAMET rövidített alkalmazási előírás

Hatóanyag: 2/500 filmtabletta: 2mg rosiglitazon és 500mg metformin; tablettánként 2/1000 filmtabletta: 2mg rosiglitazon és 1000mg metformin; tablettánként 4/1000 filmtabletta: 4mg rosiglitazon és 1000mg metformin; tablettánként **Terápiás javallatok:** Az AVANDAMET 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegek kezelésére javasolt, különösen súlyos betegeknek: – akiknek a legmagasabb tolerálható dózisban orális metformin monoterápia nem biztosít megfelelő glikémiás kontrollt. – hármas orális terápiában szulfanilurea-származékkal, olyan betegeknek, akiknek a kettős orális terápiában legnagyobb tolerálható dózisban adott metformin és a szulfanilurea-származék sem biztosít megfelelő glikémiás kontrollt. **Adagolás és alkalmazás:** A különféle adagolási sémákhoz az AVANDAMET a megfelelő hatáserekségeken áll rendelkezésre. Az AVANDAMET szokásos kezdő dózis napi 4mg rosiglitazon és 2000mg metformin (2 x 1 tbl AVANDAMET 2/1000). A rosiglitazon 8mg/nap-ra emelhető 8 hét után, nagyobb glikémiás kontroll szükséges. Az AVANDAMET legmagasabb ajánlott napi adagja 8mg rosiglitazon és 2000mg metformin (2 x 1 AVANDAMET 4/1000). Az AVANDAMET étkezés közbeni vagy közvetlenül étkezés utáni bevétele csökkentheti a metforminnal kapcsolatos gastrointestinalis panaszokat. **Ellenjavallatok:** Túlerzékenység rosiglitazonra, metforminra vagy bármely segédanyagra. Szívelégtelenség vagy a korábbi anamnézisben előforduló szívelégtelenség (NYHA I-fokozat). Szöveti hipoxiához vezető akut vagy krónikus betegség, mint például szív- vagy légzési elégtelenség, közelmúltban lezajlott szívinfarktus, sokk. Májkárosodás. Akut alkohol intoxikáció, alkoholizmus. Diabeteses ketoacidosis vagy diabeteses pre-coma. Veseelégtelenség vagy káros veseműködés, pl. > 135 μ mol/l szérum kreatinin szint férfiaknál, illetve > 110 μ mol/l nőknél és/vagy < 70 ml/perc kreatinin clearance. Akut helyzetek, amelyek potenciálisan megváltoztatják a veseműködést, mint például: dehidratáció, súlyos fertőzés, sokk, jódterápiát, kontrasztanyagot intravasculáris beadása. Szoptatás. **Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések:** Tejsavas acidosis: Metforminnal kezelt betegeknél a tejsavas acidosis incidenciája csökkenthető és csökkenteni kell, mérlegek és egyéb rizikófaktorokat, mint a rosszul kontrollált diabetes, ketózis, tartós koplálás, túlzott alkoholfogyasztás, májbetegség, valamint bármely hipoxiával társuló állapot. Veseműködés: Mivel a metformin a veseen keresztül ürül, a szérum kreatinin szintjét rendszeresen kell ellenőrizni: legalább évente egyszer normál veseműködés esetén; évente legalább 2-4-szer azoknál, akiknél a szérum kreatinin szint a normál értékek felső határán van és az idősebb betegeknél. Folyadékretenció és szívelégtelenség: A folyadékretenció jeleit és tüneteit, köztük a súlygyarapodást, monitorozni kell. Az AVANDAMET adását fel kell függeszteni a cardialis status rosszabbodása esetén. **A májbetegségek monitorozása:** Az AVANDAMET terápia nem kezdhető meg olyan betegeknél, akikben a kiindulási májenzim értékek magasabbak az ALT a normál tartomány felső határának > 2,5-szeresénél vagy valamely más májbetegségre utaló tünetük van. Amennyiben az ALT értékek az AVANDAMET terápia alatt a normál tartomány felső határának háromszorosára fölé emelkednek (ismételt méréssel), az ALT értéket fel kell szakítani. Jódterápiát, kontrasztanyag adását metformin hatóanyag miatt, az AVANDAMET-et le kell állítani jódterápiát, kontrasztanyag adása előtt és csak 48 órával később szabad folytatni. Rosiglitazon alkalmazásakor ritkán macula ödéma kialakulásáról számoltak be, ezért a látásélesség romlása esetén szemészeti kivizsgálás javasolt. **Nemkívánatos hatások, mellékhatások:** Anaemia, hypoglykaemia, hypercitraetermaemia, súlyos hasi fájdalom, anorexia, flatulencia, hányinger, hasmenés, hasi fájdalom, fáradtság, hányás, székrekedés, oedéma, ritkán májenzim emelkedés, fémek íz érzése. Tejsavas acidosis nagyon ritka (0,03 esetben 1000 beteg). **A forgalomba hozatali engedély száma Avandamet 2/1000 EU/1/03/258/004-006 Avandamet 2/1000 EU/1/03/258/007-009 EU/1/03/258/013 Avandamet 4/1000 EU/1/03/258/010-011 EU/1/03/258/014**

Az Avandamet térítési díja EU. tér. köt. 50%-os támogatással

	Bruttó fogyasztói ár	Támogatás mértéke	Beteg térítési díja
Avandamet 2/500 (56x)	6300 Ft	3150 Ft	3150 Ft
Avandamet 2/1000 (56x)	7452 Ft	3726 Ft	3726 Ft
Avandamet 4/1000 (56x)	11708 Ft	5854 Ft	5854 Ft

Felírásra jogosult: Dokumentáltan meghatározott 2-es típusú diabeteses beteg részére (BNO: E11), akikben a hiperglikémia dietetikus, súlycsökkentéssel, életmód-változtatással, és egyéb gyógyszeres kezeléssel már nem befolyásolható kielégítően, a beteggyógyász, orvos, a diabetológiai szakrendelés szakorvosa vagy a háziorvos, gyermekorvos.

Referenciák: 1. Avandamet alkalmazási előírás, November 2006. 2. Avandia alkalmazási előírás, November 2006. 3. Jones TA et al. Diab Obes Metab 2003; 5: 163-170. 4. Fonseca V et al. JAMA 2001; 283(13): 1695-1702. 5. Bailey CJ et al. Clin Ther 2005; 27(10): 1561-1561. 6. Rosak G et al. Int J Clin Pract 2005; 59(10): 1131-1136.

A glitazonok (hazai képviselője a rosiglitazon) az inzulinrezisztenciát mérséklék, fő támadáspontjuk a zsírszövet. A lipidprofilra kifejtett hatásuk többnyire előnyös. Számos más kardiovaszkuláris kockázati tényezőre is kedvező hatással vannak. E téren a tényleges klinikai hasznot a PROACTIVE vizsgálat tesztelte (pioglitazon versus placebo), ahol az elsődleges, összevont kardiovaszkuláris végpont alakulását tekintve szignifikáns javulás nem volt megfigyelhető, míg a másodlagos végpontként analizált halálozás, miokardiális infarctus és stroke 16%-os csökkenése a szignifikancia határán volt. A gyógyszer mellékhatásaként vízviszataratás, perifériás oedema, ritkán szívélegtelenség súlyosbodása fordulhat elő. A metformin + glitazon kombináció hazánkban is egyre népszerűbb, különösen azóta, hogy elérhetővé vált a metformin + rosiglitazon fix, három különböző hatáserősségű kiszárlása. E kombinációtól elsősorban inzulinrezisztens esetekben várható előnyös hatás, miután a metformin döntően hepatikus támadásponttal, a glitazon pedig zsír- és izomszöveti támadásponttal csökkenti az inzulinrezisztenciát. Miután a glitazon inzulinérzékenyítő készítmény, önmagában alkalmazva nem kell számítani hypoglykaemia kialakulására, következőképpen a szintén nem-hypoglykaemizáló metforminnal kombinálva a hypoglykaemia kialakulásának kockázata elhanyagolható.

További kezelési stratégia

A kettős kombinációs kezelés eredménytelensége esetén szóba jöhet három készítmény együttes adása (metformin, glitazon, szulfanilurea), bár ez esetben az inzulinra fordulás előbb-utóbb elkerülhetetlenné válik. Az inzulinterápia során a kezelési rendszer fokozatos intenzifikálása kerül előtérbe akkor, ha a beteg nem éri el a 7%-os HbA_{1c}-célértéket. Az inzulinkezelés intenzifikálása általában a posztprandiális hyperglykaemia csökkentése céljából történik, s étkezések előtt adott gyors vagy ultragyors hatású inzulin bevezetését jelenti.

Inzulinterápia 2-es típusú diabetesben

A 2-es típusú diabetes progresszív jellege miatt a betegek bizonyos hányadában végül teljes inzulinkezelésre kell állni. Ilyenkor a korábban adott metformint megtartva az inzulinkezelés valamely válfaját választjuk, igazodva az aktuális anyagszere-helyzethez, a beteg alkatahoz, foglalkozásához, életmódjához, s nem utolsósorban anyagi teherbíró képességéhez. A jelenleg érvényes alkalmazási előirat szerint a glitazon adása kontraindikált inzulinnal kezelt beteg esetében, az erőteljesebb vízviszataratás veszélye miatt. A 2-es típusú cukorbeteg teljes inzulinkezelése az éhomi és a posztprandiális vércukorértékek csökkentését egyaránt célozza.

Jelentős hyperglykaemiával (éhegyomri vércukor >13,9 mmol/l, HbA_{1c} >10%), ketonuriával vagy kifejezett tünetekkel (polyuria, polydipsia, testsúlycsökkenés) kísért, újonnan felismert cukorbetegség esetén azonnali inzulinkezelés és az életmód-terápia párhuzamos elkezdése javasolt. Az anyagszere-helyzet stabilizálódása után a terápia orális antidiabetikummal (metformin) kiegészíthető, illetve egyes esetekben inzulin elhagyása melletti orális antidiabetikus kezelés folytatható.

További, a terápiás algoritmusban nem említett készítmények

Az alfa-glukozidáz-enzimgátló acarbose HbA_{1c}-értéket csökkentő hatása szerényebb, a készítmény előnyét a posztprandiális vércukor csökkentésében használhatjuk ki.

A glinidek a szulfanilureákhoz hasonlóan az inzulin-elválasztást serkentik, hazánkban a repaglinid és nateglinid érhető el, bár használatuk érdemben nem vonult be a mindennapi gyakorlatba.

Új vizsgálatok, új készítmények, amelyek a terápiás algoritmust várhatóan majd módosítják

Az előzőekben részletezett terápiás algoritmust minden bizonnyal átírják (vagy legalábbis árnyaltabbá teszik majd) a közelmúltban befejezett klinikai tanulmányok eredményei, ill. a nem távoli jövőben forgalomba kerülő új készítmények.

A kezdeti monoterápia megválasztása terén az ADOPT vizsgálat (A Diabetes Outcome Progression Trial) hozott új eredményeket. Az ADOPT tanulmányt annak a kérdésnek a megválaszolására tervezték, hogy melyik orális antidiabetikum (rosiglitazon, metformin, vagy glibenclamid) monoterápiaként történő adásával érhető el a leghosszabb távú, hatékony glykaemias kontroll újonnan felismert, 2-es típusú diabetesben szenvedők körében. A multicentrikus, randomizált, átlagosan 4 évre terjedő követéses vizsgálat eredményei igazolták, hogy a rosiglitazon-monoterápia hosszabb időn keresztül biztosított megfelelő anyagszere-helyzetet, mint a metformin-, vagy a glibenclamid-monoterápia.

Az új készítmények között a szakmai közvélemény nagyon várja a GLP-1-analógokat. Az idetartozó exenatid az Egyesült Államokban már egy éve piaci forgalomban van. Alkalmazása során elsősorban a posztprandiális vércukor mérséklődik, s csökken a betegek testsúlya is. A készítményt naponta kétszer szubkután kell alkalmazni, metformin- vagy szulfanilurea-terápia mellett. A DPP-IV enzimgátlók a piaci bevezetés előtt állnak Európában (s így hazánkban is). Előnye, hogy naponta egyszer, tablettá formájában alkalmazható. E készítményeknek a terápiás algoritmusban kijelölhető helye jelenleg még nem határozható meg.

Nyilvánvaló, hogy az új vizsgálati eredmények irányelvű történet megismeréséhez még idő, s több klinikai tapasztalat szükséges.

Ajánlott irodalom

- Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Heine RJ, Holman RR, Sherwin R, Zinman B: Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: A consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. A consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia* 2006; **49**: 1711-1721. Erratum: *Diabetologia* 2006; **49**: 2816-2818.

- American Diabetes Association: Clinical Practice Recommendations 2007. *Diabetes Care* 2007; **30**(Suppl 1): S1-S103.
- Winkler G, Baranyi É: A vércukorcsökkentés stratégiája 2-es típusú diabetesben. *Diabetologia Hungarica* 2006; **14**: 289-299.
- Jermendy Gy: Tényeken alapuló orális antidiabetikus kezelés. *LAM* 2005; **15**: 33-43.

A CUKORBETEGSÉG AKUT ÉS KRÓNIKUS SZÖVŐDMÉNYEI

Dr. Hosszúfalusi Nóra

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, III. Belgyógyászati Klinika

A cukorbetegséget akut és krónikus szövődmények kialakulása kísérheti. Akut szövődmény alatt az anyagcsere heveny felborulását értjük. Idetartozik a diabeteses ketoacidosis, a hyperglykaemiás hyperosmolaris szindróma, a külső segítségre szoruló vagy eszméletvesztéshez vezető hypoglykaemia és a tejsavacidózis. A felsorolt első három állapottal szemben a tejsavacidózis általában nem közvetlenül a cukorbetegség szövődménye, hanem inkább valamely egyéb súlyos, heveny betegség következménye, mely azonban gyakrabban fordul elő biguanid típusú orális antidiabetikum alkalmazása mellett.

A diabeteshez társuló krónikus szövődményeket hagyományosan két nagy csoportra osztjuk: mikrovaszkuláris és makrovaszkuláris eltérésekre. E felosztás szerint a mikrovaszkuláris károsodásokhoz tartozik a nephro-, a retino- és a neuropathia. A makrovaszkuláris eltérések pedig főleg a koszorúereket, az agyi ereket és a perifériás artériákat (elsősorban az alsó végtagi verőereket) érintik.

Akut szövődmények

Diabeteses ketoacidosis (DKA)

A diabeteses ketoacidosis a magas vércukorszint, a metabolikus acidózis és az emelkedett ketonteszt szint együttese jellemzi. A fentiek létrejöttében a legalább átmenetileg kialakuló abszolút inzulinhiánynak és az ellenregulációs hormonszintek (glukagon, katecholaminok, kortizol, növekedési hormon) egyidejű emelkedésének van szerepe.

A DKA egyaránt kialakulhat 1-es (T1DM) és 2-es típusú (T2DM) diabetes mellitusban. Incidenciája nem-

zetközi adatok szerint 4,6–8/1000 cukorbeteg/év, felnőttekben gyakrabban fordul elő, mint gyermekekben. Mortalitása felnőttkorban 5% körüli, ennél nagyobb a halálozás idős betegekben, illetve súlyos kísérőbetegség esetén. A DKA a vezető halálok 1-es típusú cukorbeteg gyermekeknél.

Frissen felfedezett cukorbetegség esetén a DKA gyakorisága diagnóziskor gyermek- és serdülőkorban 25–40%, felnőtteknél 15–20%. Minél ritkább egy adott területen az T1DM előfordulása, annál gyakoribb, hogy a cukorbetegség diagnózisát a DKA megjelenésekor („első tünet”) állapítják meg, azaz a klasszikus tünetek (polyuria, polydipsia, fogyás) alapján még nem ismerik fel a betegséget.

Ismert cukorbetegség esetén DKA-hoz vezető tényezők lehetnek a következők: infekció (a leggyakoribb ok; elsősorban húgyúti fertőzés vagy tüdőgyulladás), interkurrens betegség (cerebrovaszkuláris esemény, szívinfarktus, tüdőembólia, pancreatitis, hyperthyreosis, egyéb), trauma, alkohol- vagy drogfogyasztás, bizonyos gyógyszerek alkalmazása (szteroid, antipszichotikumok stb.), az inzulininjekciók kihagyása (a beteg rossz együttműködése), az inzulinpumpa technikai hibája, pszichés stressz, pszichiátriai betegségek (anorexia nervosa, bulimia).

Patomechanizmus

A diabeteses ketoacidosis olyan súlyos anyagcserezavar, amelyet – az inzulinhiány és az emelkedett ellenregulációs hormonszintek miatt kialakuló – hyperglykaemia, metabolikus acidózis és magas ketonteszt szint jellemez. Az inzulinhiány valamint a nagyobb glukagon- és katecholaminszint miatt fokozódik a májban a glukoneo-

MEGA B vitamin

Hatóanyagtartalom
1 tablettában:

Ajánlott napi
dózis %-ában

B1 vitamin	100 mg	7142%
B2 vitamin	50 mg	3125%
B3 vitamin	50 mg	278%
B6 vitamin	50 mg	2500%
Folsav	22 µg	11%
B12 vitamin	5 µg	500%
Biotin (B7 vitamin)	0,025 mg	17%
Pantotén sav (B5 vitamin)	75 mg	1250%
Para-amino-benzoészav (B10 vitamin)	25 mg	
Kolin-bitartrát (B8 vitamin)	75 mg	
Inozit (B9 vitamin)	75 mg	



A **MEGA B VITAMIN** a B vitamin vegyületek tárháza, melyek mint koenzimek, nélkülözhetlenek az idegrendszer működésében. A **MEGA B VITAMIN** biztosítja a szervezet számára a komplex B vitamin pótlást anyagcsere- és egyéb betegségek okozta hiányállapotokban.

A **MEGA B VITAMIN** nem tartalmaz hozzáadott cukrot, sót, glutént, élesztőt, mesterséges színezőanyagot és tartósítószeret.

Napi ajánlott adag: 1 tablettá.

1 tablettá ára: 41 Ft (termelői áron).

OÉTI nyilvántartási szám: 1311/2006.

Gyártja: Lifeplan Products Ltd. Lutterworth, Leicestershire, LE17 4ND, UK, www.lifeplan.co.uk

Forgalmazza: QuantumPharma Kft. 1095 Budapest, Soroksári út 1.

Tel: 323-1655, Fax: 323-1658.

E-mail: info@quantumpharma.hu.

genezis, a májban és az izomban a glikogenolízis, és csökken a perifériás glukózfelvétel (izom- és zsírszövet). A magasabb kortizolszint fokozza a fehérjekatabolizmust, ami tovább növeli a glukoneogenezisben felhasználható aminosavak mennyiségét. Mindezek a folyamatok a vércukorszint növekedését eredményezik. A hyperglykaemia ozmotikus diuresis okoz, ami hypovolaemiához, elektrolitvesztéshez és csökkent glomeruláris filtrációs rátához vezet, melyek tovább emelik a vércukorszintet.

A fokozott ketontest-képződést szintén az inzulinhiány és az ellenregulációs hormonok, elsősorban az adrenalin magasabb szintje okozza: a zsírszövetben lévő hormonszenzitív lipáz aktivitása megnő, és ez a növekedett lipolízis következtében fokozott szabadzsírsav-képződést eredményez. (A lipolízis során ugyancsak képződő glicerín a májbeli glukoneogenezisben használódik fel.) A májba kerülő szabad zsírsavakból – elsősorban glukagonhatás következtében – ketontestek képződnek. Az emelkedett glukagonkoncentráció csökkenti a malonyl-CoA-szintet. Fiziológiai körülmények között a malonyl-CoA gátolja a ketontestképzéshez vezető folyamat döntő enzimjének (karnitin-palmitoin-transzferáz-I, CPT-I, „rate-limiting” enzim) aktivitását. A gátlás elmaradása következtében növekszik a zsírsavak transzészterifikációja (zsírsav-CoA → zsírsav-karnitin), ami lehetővé teszi ketontestekké történő oxidációjukat, elsősorban béta-hidroxi-vajsav és acetecetsav keletkezik. A fokozott képződés mellett a ketontestek lebontása is csökken DKA-ban. A ketontestek vérben való felszaporodása a szérumbikarbonátszintjének csökkenését és metabolikus acidózis kialakulását eredményezi. A ketosis és az acidózis további elektrolitzavarokat, hányást, dehidrációt okoz.

Klinikai tünetek és laboratóriumi jellemzők

A DKA-nak nincsenek specifikus tünetei. A polyuria és a polydipsia általában megelőzi a ketoacidosis kialakulását. A gyengeség, hányinger, hányás, hasi fájdalom („pseudoperitonitis”), a hypovolaemia tünetei,

tachycardia, hypotensio, az acidózis miatti kompenzáló tachypnoe (Kussmaul-légzés) jellemzi az állapotot. A hasi fájdalom oka nem egyértelmű. Kialakulásában talán legnagyobb szerepe a metabolikus acidózisnak van, de ezenkívül hozzájárulhat az elektrolitzavar miatt csökkent gyomor- és bélmotilitás, a dehidráció és acidózis miatti esetleges bélischaemia, a hirtelen kialakuló zsírmáj okozta májtokfeszülés. A hasi fájdalomra jellemző, hogy az anyagcsere-állapot rendezésével együtt megszűnik. (Ha megmarad, más hasi betegséget kell keresni!) A tudati állapot különböző lehet, a teljes éberségtől az apátián át az eszméletlenségig, az utóbbi az esetek <20%-a.

A DKA laboratóriumi diagnosztikus kritériuma korábban a következő volt: vércukorszint > 13,9 mmol/l, pH < 7,30, szérumbikarbonát < 15,0 mmol/l, ketonaemia (ketonuria) kimutatása, nagy anionréssel járó acidózis. Az anionrés kiszámítása a következő: $\text{Na}^+ - (\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-)$. A jelenleg használt laboratóriumi mérési módszer mellett normális értéke 7–9 mmol/l, ha az érték > 10–12 mmol/l, akkor beszélünk nagy anionréssel járó acidózisról.

A mindennapi gyakorlatban azonban a betegek többségének nincs ilyen nagy mértékű acidózisa. Ezért az Amerikai Diabetes Társaság (ADA) módosította a diagnosztikus kritériumot, és az acidózis nagysága, illetve a tudatzavar mértéke alapján 3 fokozatban határozta meg a DKA súlyosságát (1. táblázat).

A DKA-t általában hyponatraemia (ritkábban hypernatraemia, amely a súlyos dehidráció jele), normo- vagy hyperkalaemia (ritkán hypokalaemia), hypertriglyceridaemia (részben a csökkent lipoprotein-lipáz aktivitás, részben a fokozott VLDL-képzés miatt), 10–15 G/l közötti leukocytosis, esetenként szérumamiláz- és -lipáz-emelkedés kísérheti.

Kezelés (felnőtt beteg esetén)

A kezelés három lényegi része a folyadék- és elektrolitháztartás rendezése, az inzulinpótlás és az acidózis korrekciója. A beteg állapotának folyamatos ellenőrzése

1. táblázat. A diabeteses ketoacidózis (DKA) laboratóriumi diagnosztikus kritériumai

Paraméterek	Enyhe DKA	Közepes DKA	Súlyos DKA
Vércukor (mmol/l)	> 13,9	> 13,9	> 13,9
Artériás pH*	7,25–7,30	7,00–7,24	< 7,00
Se-bikarbonát (mmol/l)	15–18	10–15	< 10
Ketontest Se/vizelet**	pozitív/pozitív	pozitív/pozitív	pozitív/pozitív
Anionrés (mmol/l)	> 10	> 12	> 12
Tudati állapot	megtartott	megtartott/aluszékony	stupor/coma

* A pH vénás vérben is mérhető, értéke 0,05-dal kevesebb az artériáshoz képest.

** A nitroprusszid szemikvantitativ teszt nagyon érzékeny, de nem méri a béta-hidroxi-vajsavat, így alábecsüli a ketontest-koncentrációt

mellett a vércukorszint óránkénti, a Na^+ , K^+ , Cl^- , PO_4^- , CN, kreatinin szintjének és sz. e. a pH kétóránkénti mérése szükséges. Az anyagcsere-kisiklás rendezése során a vércukorszint célértéke 8,3–11,0 mmol/l közötti, a vércukorszint csökkenésének kívánatos sebessége 2,8–4,2 mmol/l/h.

Folyadékpótlás: A folyadékpótlást a diagnózis felállításakor azonnal el kell kezdeni izotóniás sóoldattal (0,9%-os NaCl), az első órában 1000 ml/h, ezt követően általában 500 ml/h, majd ennél kisebb (250 ml/h) az infúzió sebessége. Az első 12 óra alatt 6–8 l folyadék bevitele szükséges. Amennyiben a beteg a kiinduláskor sokkban van, akkor az izotóniás oldat sebessége az első órában még nagyobb, ill. a terápia plazmaexpander adásával is kiegészíthető. 13,9 mmol/l-es vércukorszint alatt a folyadékpótlást 5%-os dextróz + 0,45%-os NaCl oldattal vagy a lényegében ennek megfelelő Rindex 5 infúzióval folytatjuk.

Inzulinpótlás: A folyadékpótlás elindítása után adjuk az első inzulin dózist bolusban, 0,1 E/tskg iv., majd ezt követően 0,1 E/tskg/h sebességgel folyamatos infúzióban. Az inzulin adását csak akkor kezdhethetjük el, ha a $\text{se-K}^+ \geq 3,3$ mmol/l. Amennyiben a kiindulási $\text{se-K}^+ < 3,3$ mmol/l, akkor előbb káliumpótlást indítunk, és csak 3,3 mmol/l-es szintet elérve, illetve e fölött kezdjük az inzulinadást.

Káliumpótlás: A káliumhiány a DKA obligát jelensége, ezért a káliumpótlás normális szérumkáliumszint esetén is kötelező. Ha a kezdeti $\text{se-K}^+ > 5,5$ mmol/l $\rightarrow$ nem adunk káliumot, kontroll 2 óra múlva; $\text{se-K}^+ 3,3\text{--}5,5$ mmol/l $\rightarrow$ 20–30 mmol K^+ -adás literenként (2/3 KCl, 1/3 KPO_4); $\text{se-K}^+ < 3,3$ mmol/l $\rightarrow$ 40 mmol K^+ /h. Cél: $\text{se-K}^+ 4,0\text{--}5,0$ mmol/l között. (A 7,4%-os KCl oldatból 1 ml $\rightarrow$ 1 mmol K^+ -bevittelt, a 10%-os KCl-oldatból 1 ml $\rightarrow$ 1,35 mmol K^+ -bevittelt jelent.)

Sav-bázis korrekció: A folyadék- és elektrolitpótlás, valamint az inzulinadás mellett az acidózis külön kor-

rekciója általában nem szükséges. A bikarbonát adása mellett még ma sem szólnak egyértelmű eredmények. A legtöbb ajánlás ennek ellenére a súlyos acidózis bikarbonáttal való korrekcióját ajánlja: pH $< 6,9 \rightarrow$ 100 ml NaHCO_3 , 400 ml izotóniás oldatban 200 ml/h sebességgel, pH = 6,9–7,0 $\rightarrow$ 50 ml NaHCO_3 , 200 ml izotóniás oldatban 200 ml/h sebességgel. Ha a pH $> 7,0 \rightarrow$ nincs szükség bikarbonát adására.

A DKA-t kiváltó ok keresése és kezelése minden esetben szükséges.

Hyperglykaemiás hyperosmolaris szindróma (HHS)

A HHS súlyos hyperglykaemiával, hyperosmolaritással és dehidrációval járó anyagcserezavar, mely nem jár (jelentős) ketoacidosisal. A DKA-hoz képest ritkábban fordul elő, incidenciája 1/1000 cukorbeteg/év. A mortalitás nagyobb, mint a DKA-ban, 5–25%. Bár mind T1DM, mind T2DM-ben kialakulhat, jellemzően a 2-es típusú diabetes szövődménye. Az esetek 20%-ában a cukorbetegség diagnózisa a HHS kapcsán derül ki. A HHS kiváltásában a DKA-hoz vezető tényezők játszanak szerepet (ld. fent), leggyakrabban (30–50%) pneumonia vagy húgyúti infekció van a háttérben.

Patomechanizmus

A HHS kialakulásához ugyancsak az inzulinhiány és az ellenregulációs hormonok emelkedett szintje vezet. A DKA-val összehasonlítva az inzulinszint magasabb, az ellenregulációs hormonok koncentrációja kisebb. Ez magyarázhatja a két állapot közötti egyik legjellemzőbb különbséget, a hiányzó vagy enyhe ketoacidosis. A jelenlévő inzulin és az alacsonyabb ellenregulációs hormonszint mellett lényeges lipolízis nem alakul ki, továbbá a hiperosmotikus állapot maga is gátolja a lipolízist. A lipolízis hiányában nem jön létre a ketontestképzéshez szükséges magas szabadzsírsav-szint.

Klinikai tünetek és laboratóriumi jellemzők

A HHS legjellemzőbb klinikai tünete – a polyuria, polydipsia, exsiccosis mellett – a fokozatosan mélyülő tudatzavar (letargia $\rightarrow$ stupor $\rightarrow$ coma). A tudatzavar mértéke legjobban a hiperosmózással korrelál. A diagnosztikus kritériumokat a 2. táblázat mutatja.

Kezelés

A HHS kezelése lényegében megegyezik a DKA terápijával. A folyadékpótlást izotóniás sóoldattal kell kezdeni, 500–1000 ml/h sebességgel az első 2–3 órában. Ezt követően a folyadékpótlás sebessége csökken 200–500 ml/h-ra. Hyper- és normonatramia esetén az ADA ajánlása szerint ekkor váltunk 0,45%-os sóoldatra; amennyiben hyponatraemiája van a betegnek, marad az izotóniás sóoldat. A hazai gyakorlatban normális Na^+ -szint esetén a kezelés első óráit követően is

2. táblázat. A hyperglykaemiás hyperosmolaris szindróma (HHS) diagnosztikus kritériumai

Paraméterek

Vércukor (mmol/l)	$> 33,3$
Artériás pH*	$> 7,3$
Se-bikarbonát (mmol/l)	> 15
Ketontest Se/vizelet**	Negatív vagy enyhén pozitív
Effektív szérumozmolaritás*** (mosm/kg)	> 320
Tudati állapot	Stupor/coma

* A pH vénás vérben is mérhető, értéke 0,05-dal kevesebb az artériáshoz képest.

** A nitroprusszid szemikvantitatív teszt

*** Effektív szérumozmolaritás = $2 \times \text{Na}^+$ (mmol/l) + vércukor (mmol/l)

maradunk az izotóniás sóoldat adásánál, és csak hypernatraemiában alkalmazunk 0,45%-os sóoldatot. A teljes folyadékpótlás 36–38 óra alatt történjen meg. A 16,7 mmol/l-es vércukorszint elérésékor 5%-os dextróz + 0,45%-os sóoldat vagy Rindex 5 adására váltunk. A vércukorszint célértéke 13,9–16,7 mmol/l, addig ameddig a plazma ozmolaritása nem csökken 315 mosm/kg értékre és a beteg tudati állapota nem lesz éber. Később a kezelés folyamán a célvércukor 11,0 mmol/l. A vércukorszint csökkenésének sebessége 2,8–3,9 mmol/l/h között legyen.

Az inzulinadás is a DKA-hoz hasonlóan történik. Általában kisebb mennyiségű inzulinra van szükség, és 16,7 mmol/l-es vércukorszintet elérve a javasolt inzulin dózis csökken: 0,05 E/tskg/h. A vércukorszint rendezése kb. 12 óra alatt történjék. A káliumpótlás megkegyezik a DKA-nál leírtaknál.

Hypoglykaemia

Hypoglykaemiáról 4,0 mmol/l alatti vércukorszint esetén beszélünk. Cukorbetegségben az inzulinkezelés és az inzulinszkréciót stimuláló gyógyszerek adása mellett fordul elő. Az enyhe hypoglykaemia gyakorisága T1DM-ben heti 2–3 alkalom is lehet. T2DM-ben a hypoglykaemia gyakorisága kisebb. Mindkét típusú diabetesben el kell kerülni a súlyos hypoglykaemiát, melynek mortalitása 2–4%.

Patomechanizmus és klinikum

A vércukorszint csökkenése – döntően az agyból kiinduló – autonóm és neuroendokrin hormonválaszt indukál. 4,6 mmol/l-es vércukorszintnél abbamarad az inzulinszkréció (természetesen ez a válaszlépés hiányzik T1DM-ben); 3,8 mmol/l-es értéknél elindul a glukagon- és az adrenalinválasz; 3,2 mmol/l alatt a szimpatikus tónusfokozódás és az egyéb ellenregulációs hormonok (kortizol, növekedési hormon); 2,8 mmol/l alatt a glukóz autoreguláció és egyéb neurotranszmitter mechanizmusok lépnek fel. A bevezető tüneteket (izzadás, remegés, szívdobogás, éhségérzet stb.) részben az adrenalin, részben az autonóm idegrendszer aktivációja okozza egyénenként változóan kb. 3,5–3,2 mmol/l-es vércukorszintnél. Ezen „elhárító, adrenerg” tünetek megérzésekor gyorsan felszívódó szénhidrát fogyasztásával (cukor vagy cukortartalmú folyadék) a további vércukorcsökkenés megakadályozható. Amennyiben a cukorfogyasztás valamilyen okból (pl. nem érzett tünetek) nem történik meg, a neuroglycopenia tünetei alakulnak ki. Ezek lehetnek sokgócú eredetre utaló organikus idegrendszeri tünetek (beszéd-, látás-, járás-zavar stb.) és/vagy mentális jellegű tünetek (kábultság, viselkedészavar, zavart tudat, görcs, coma). Hosszú betegség tartam esetén a glukagonválasz, egymást követően fellépő hypoglykaemiáknál pedig a többi válaszreakció intenzitása csökkenhet, és így meg nem érzett

hypoglykaemia alakulhat ki, azonnal a neuroglycopenia tüneteit, esetleg rögtön eszméletvesztést okozva.

Kezelés

Amennyiben a beteg már nem tud inni vagy enni, akkor a hozzátartozók 1 amp. glukagont (GlukaGen HypoKit, mindig legyen az inzulinnal kezelt cukorbeteg környezetében!) adhatnak be im. vagy sc. Kéznél lévő orvosi segítség esetén intravénás glukóz adása célszerűbb, 6–12 g általában elegendő a zavart tudati állapot megszüntetéséhez. Amennyiben a beteg nem tér magához, vagy az eszméletre térés ellenére marad még neurológiai tünet, vagy ha a beteg felügyelete aktuálisan nem biztosított, illetve ha a hypoglykaemia szulfanilurea szedése mellett alakult ki (elhúzódó hypoglykaemiát okoz) a beteg kórházi felvétele javasolt.

A tejsavacidózis egyik formája: a metformin-asszociált laktacidózis (MALA)

A tejsavacidózis olyan metabolikus acidózis (pH <7,35), amelyben a tejsav fokozott termelése és/vagy csökkent eliminációja következtében magas a szérumban a laktátszint (≥ 5 mmol/l), emelkedett az anionrés (>10 mmol/l) és csökkent a bikarbonáttartalom (<15 mmol/l). A kórkép mortalitása 50% körül van. Régebben a biguanidkezelés rettegett szövődménye volt. A ma használt metformin mellett a laktacidózis előfordulása jelentősen csökkent, 5–9/100000 beteg/év. Jellemző, hogy mindig valamilyen súlyos, sokszor életveszélyes betegség mellett alakul ki kórkép, amelynek kimenetele is a kiváltó alapteregség prognózisától függ. Megelőzésében a legfontosabb, hogy metforminkezelést ne kezdjünk, vagy a gyógyszer adását függesszük fel, ha annak a betegnél abszolút ellenjavallata áll fenn: beszűkült vesefunkció, metabolikus acidózis, acidózisra és/vagy hypoxiára hajlamosító betegség, intravénás kontrasztanyaggal végzett vizsgálat. A metformint szedő betegnél – különösen időskorban – rendszeres vesefunkció-ellenőrzés javasolt.

Krónikus szövődmények

A hyperglykaemia egyrészt akut, reverzibilis, másrészt kumulatív, irreverzibilis változásokat hoz létre a sejtekben és környezetükben. Az akut, reverzibilis változások közé tartozik: a polyol anyagcsereút megnövekedett aktivitása; a fokozott proteinkináz-C-működés; a korai glikációs termékek megjelenése és a szabadgyök-képződés fokozódása. A kumulatív, irreverzibilis hatások a késő glikációs végtermékek (AGE) megjelenéséhez és hatásaihoz, a folyamatos szabadgyök-képződéshez és a mitogének által aktivált protein (MAP)-kinázok aktiválásához köthetők. Mindezek a folyamatok olyan funkcionális és strukturális változásokat okoznak elsősorban a kis- és nagyerekben, valamint a perifériás idegekben, amelyek a célszervek kóros működéséhez vezetnek. Cu-

3. táblázat. Glikémiás kezelési célok cukorbetegségben

Paraméterek	1-es típusú diabetes European Diabetes Policy Group, 1998	2-es típusú diabetes Konszenzusajánlás ADA és EASD, 2006
HbA _{1c} (%)	6,2–7,5	<7,0
Éhomi/étkezés előtti vércukor (mmol/l)*	5,1–6,5	3,9–7,2
Étkezés utáni vércukor (mmol/l)	7,6–9,0 (az étkezés utáni „csúcs”-ban mérve)	<10,0 (az étkezés után 90–120 perccel mérve)
Lefekvés előtt	6,0–7,5	

* Minden vércukorérték kapillárisból vett vérmintára vonatkozik (önellenőrzés)

korbetegségben a hyperglykaemián kívül a hypertonia, a hyper- vagy dyslipidaemia, az inzulinrezisztencia, az egyéb klasszikus kardiovaszkuláris rizikótényezők jelenléte (mozgásszegénység, kövérség, dohányzás) és az egyén genetikai adottságai befolyásolják a mikro- és makrovaszkuláris szövődmények kialakulását.

A szövődmények vonatkozásában a legfontosabb feladat (betegé és orvosé egyaránt!) azok lehetőség szerinti megelőzése! Ennek érdekében dohányzásmentes, fizikailag aktív (5×30 perc mozgás/hét) életmód, egészséges táplálkozás, a lehető legjobb szénhidrátanyagcsere-kontroll szükséges (beteg oldal). A „közel-normoglykaemiára” törekvő kezelés (ld. 3. táblázat), a szűrővizsgálatok rendszeres elvégzése, adott esetben a korai, célértékre törekvő gyógyszeres kezelés elkezdése, a fokozott kardiovaszkuláris kockázat miatt primer prevenció alkalmazása szükséges az orvos oldaláról.

Nephropathia

Ha nem fedezzük fel időben, akkor végstádiumú veseelégtelenséghez vezet. A diabeteses nephropathia jelentősen emeli a kardiovaszkuláris kockázatot és rontja az összmortalitást.

Szűrővizsgálat:

1. A microalbuminuria (MAU) szűrés T1DM-ben évente, öt éves betegségtartamot követően; T2DM-ben diagnóziskor (ADA-ajánlás), (ennek negativitása esetén T2DM-ben is évente, ha a beteg nem szed a renin-angiotenzin rendszerre ható gyógyszert [saját gyakorlat]). A MAU definíciója: albuminürítés 30–300 mg/24 h. Amennyiben három mintából kettő pozitív, a microalbuminuria diagnózisa megállapítható és el kell kezdeni az ACE-gátló kezelést.

2. A nephropathia megelőzésében fontos a vérnyomás rendszeres (minden orvos-beteg találkozásnál) ellen-

4. táblázat. A European Society of Cardiology (ESC) és a European Association for the Study of Diabetes (EASD) ajánlása dyslipidaemia kezelésére cukorbetegségben (2007)

Ajánlás	Ajánlási osztály Evidenciaszint	
A magas LDL- és az alacsony HDL-koleszterin-szint fontos rizikófaktor cukorbetegben	I	A
A sztatínok az első választandó szerek az LDL-koleszterin csökkentésére cukorbetegben	I	A
Diabetes és kardiovaszkuláris betegség (CVD) együttes jelenléte esetén a sztatinkezelést el kell kezdeni, függetlenül a kiindulási LDL-koleszterin-szinttől; a célérték LDL-koleszterin <1,8–2,0 mmol/l	I	B
A sztatinkezelés megfontolandó felnőtt 2-es típusú cukorbetegben CVD nélkül is, ha az összkoleszterin >3,5 mmol/l; cél az LDL-koleszterin 30–40%-os csökkentése	IIb	B
Figyelembe véve a fokozott kardiovaszkuláris kockázatot minden 40 év feletti 1-es típusú cukorbeteg sztatinkezelése megfontolandó. 18–39 éves kor között (T1DM és T2DM) a sztatín adása megfontolandó, ha egyéb rizikótényező is van, pl. nephropathia, rossz anyagcsere, hypertonia, retinopathia, hypercholesterinaemia, metabolikus szindróma, pozitív családi anamnézis	IIb	C
Ha cukorbeteg trigliceridszintje >2,0 mmol/l, miután a sztatinkezeléssel elérte a cél LDL-koleszterin-szintet, a sztatín dózist növelni kell, a nem-HDL-koleszterin-szint* csökkentése érdekében. Néhány esetben az alábbi szerekkel történő kombináció jön szóba: ezetimib, nikotinsav vagy fibrátok	IIb	B

* Nem-HDL-koleszterin = összkoleszterin – HDL-koleszterin; célértéke 0,8 mmol/l-rel magasabb a kívánt LDL-koleszterinnél

őrzése. Cukorbetegségben, amennyiben a vérnyomás 130–139/80–89 Hgmm, életmódi kezelést kell kezdeni. A kívánt vérnyomás: <130/80 Hgmm. Ha 3 hónap múlva a vérnyomás nincs a célértéken, akkor gyógyszeres kezelést (renin-angiotenzin rendszerre ható gyógyszerrel) kell indítani. Ha vérnyomás már kezdetben $\geq 140/90$ Hgmm, azonnal gyógyszeres kezelést kell kezdeni (T1DM ACE-gátló, T2DM ACE-gátló vagy ARB). Hypertonia és macroalbuminuria (albuminürítés >300 mg/24 h) esetén T2DM-ben ARB adása indokolt. A vérnyomás célértéken tartásához a legtöbb esetben több antihipertenzív gyógyszer együttes adására van szükség. A vesefunkció romlásakor (GFR <60 ml/min) nefrológiai gondozásba vétel szükséges.

Retinopathia

A munkaképes korú népességben a diabeteszes retinopathia a vakság leggyakoribb oka. Időben történő felfedezése csak szűrővizsgálattal lehetséges. Évenkénti szemészeti vizsgálat szükséges: vízus, szemnyomás, szemfenék (tágított pupilla mellett). A látott kép alapján a szemész kolléga határozza meg az ellenőrzések gyakoriságát, és a lézerkezelés vagy egyéb beavatkozás indikációját.

Neuropathia

A diabeteszes neuropathia a szervezet egészét befolyásoló szövődmény: a perifériás idegrendszer szenzoros, motoros és autonóm részét egyaránt érinti. A szomatikus neuropathiák között a disztális típusú szenzomotoros neuropathia fordul elő leggyakrabban, jelentős szerepet játszik a diabeteszes láb kialakulásában. Az autonóm neuropathia érinti a kardiovaszkuláris rendszert (jelenléte növeli a kardiovaszkuláris mortalitást), a gasztrointesztinális és az urogenitális rendszert. Szűrővizsgálat: évenkénti lábvizsgálat (bőr, deformitások, erek, hangvillás és monofilamentum-teszt). Évente egyszer az egyszerű kardiovaszkuláris reflexteszt elvégzése is ajánlott (van-e fiziológiás légzési aritmia, ortosztatisz vérnyomásmérés).

Makrovaszkuláris szövődmények

A diabeteszes makroangiopathiát az akcelerált atherosclerosis és az érfali plakkok instabilitása jellemzi. A kardiovaszkuláris betegségek (CVD) előfordulása 2–3-szor gyakoribb, a szívinfarctus mortalitása 2–4-szer nagyobb cukorbetegekben a nem diabeteszes népességhez képest. A nők kardiovaszkuláris „védtettsége” cukorbetegség esetén eltűnik. A stroke 2-szer, a perifériás verőérbetegség 2–4-szer gyakrabban fordul elő cukorbetegségben, mint az átlagnépességben. Ma már T1DM-ben is a CVD a vezető halálok. Mindezek indokolják az agresszív lipidcsökkentő (ld. 4. táblázat) és antihipertenzív kezelést, valamint az acetilszalicilsav primer prevencióként való alkalmazását (napi 1×100 mg) minden 40 év feletti cukorbetegnél (T1DM és T2DM), akinek legalább még egy kardiovaszkuláris rizikófaktor van. A 2007-es európai ajánlás (ESC és EASD) szerint orális glukóztolerancia-tesztet kell végezni minden CVD-ben szenvedő egyénnél, ahol nem ismert a diabetes. A cukorbetegéknél pedig szűrővizsgálatként nyugalmi EKG, echokardiográfia és terheléses EKG elvégzése javasolt. (Az ajánlás utóbbi része hazánkban nem hiszem, hogy megvalósítható).

Irodalom

- **Tulassay Zs:** A belgyógyászat alapjai. In: Winkler G: A diabetes mellitus szövődményei. Medicina Kiadó, Budapest, 2007.
- **Fonseca V:** Clinical Diabetes. Translating research into practice. Saunders Elsevier, 2006
- **Pickup J, Williams G:** Textbook of diabetes. Blackwell Science, 1998.
- **ESC and EASD:** Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. Eur Heart J 2007; **28**: 88-136.
- **Simon K:** Cardiovascular kockázat diabetes mellitusban – az anyagcserezavar mint önálló kockázati tényező. Diabetologia Hungarica 2006; **14**: 281-288.
- **Kitabchi AE:** Hyperglycemic crises in diabetes. Diab Care 2004; **27**(Suppl 1): 94-102.
- **Hosszúfalusi N:** A hyperglykaemia szerepe a diabetes mellitus késői szövődményeinek kialakulásában. Lege Artis Med 1999; **9**: 40-48.

AZ OSTEOPOROSIS DIAGNOSZTIKÁJÁNAK ÉS TERÁPIÁJÁNAK AKTUÁLIS KÉRDÉSEI

Dr. Szathmári Miklós

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, I. Belgyógyászati Klinika

Az elmúlt években kétségtelenül jelentős fejlődés következett be a hazai osteoporosisellátásban. Ezt bizonyító adat, hogy az életkilátásokat és életminőséget leginkább befolyásoló, az esetek túlnyomó többségében osteoporosisos egyénekben bekövetkező csípőtáji femurtörések 18000–20000 körüli éves előfordulása jelentősen, kb. 15–20%-kal csökkent. A kedvező változás úgy következett be, hogy a kezelt osteoporosis betegek száma jelenleg sem több mint a 800–900 ezerre becsült teljes betegszám 20%-a. A javulást több tényező magyarázhatja, ezek a diagnosztikus lehetőségek hozzáférhetőségének bővülése, a kezelésre leginkább rászoruló betegek jobb kiválasztása, valamint az igazán hatékony kezelési lehetőségek bővülése. További fontos változás, hogy olyan új gyógyszeradagolási módok jelentek meg a hazai gyakorlatban is, melyek lehetővé teszik a beteg életmódjához, elvárásaihoz legjobban alkalmazkodó kezelés kiválasztását, ezzel javítva a kezeltek terápiás együttműködését. A kedvező eredmények megszilárdításának és a további javulás elérésének feltétele, hogy minden, nem speciálisan az osteoporosisos betegek ellátásával foglalkozó belgyógyász számára ismertek legyenek a fent felsorolt tényezőkhez kapcsolódó elvek és az új vagy újszerű diagnosztikus és terápiás lehetőségek.

Mi a csontsűrűség (bone mineral density, BMD) mérésének célja, alkalmasak-e a módszerek a kitűzött cél teljesítésére?

Mivel az osteoporosis kezelésének célja a betegség legjelentősebb szövődményének, a csonttörés bekövetkezésének megelőzése, a BMD mérésének is a legfontosabb célja a törési kockázat becslése. A BMD-mérés specificitása jó (a nem töröttek között kevés a rossz BMD), de szenzitivitása kicsi (a töröttek között sok a jó BMD), azaz sok olyan egyén van, aki a BMD-mérés alapján nem tartozik a nagy kockázatú csoportba, mégis törést szenved. A nem-vertebrális töréseknek csak 44%-a keletkezik olyan nőkben, akiknek T-score értéke $-2,5$ alatti, férfiakban ez az arány még kisebb. Ezek az adatok azt jelzik, hogy a csontsűrűség csökkenése fontos tényezője a törési kockázatnak, de nem elégséges a nagy kockázatú egyének kiválasztásához. A másik oldalról megközelítve a kérdést, nem ritkán olyan egyénekben lehet nagy a törési kockázat, akiknek a csontsűrűségértéke nem esik a WHO-definíció szerinti osteoporoticus tartományba (T-score $<-2,5$).

Milyen egyéb tényezők vannak jelentős hatással a törési kockázatra?

A törési kockázatot leginkább befolyásoló tényező az egyén életkora. Egy svéd populációban végzett vizsgálat adatai szerint 45–85 éves életkor között megegyező csípőtáji femurdensitás esetén a tízéves törési kockázat több mint tízszeresére növekszik, ugyanakkor a $-2,5$ -es T-score értéknél nagyobb, illetve kisebb csontdensitású egyének között a különbség „mindössze” kétféle-négyszeres az életkortól függően. Ezek az adatok egyértelműen bizonyítják, hogy az életkor előrehaladása önmagában lényegesen erősebb törési kockázati tényező, mint a csontsűrűség. A probléma az, hogy az életkor nem befolyásolható, nyilvánvaló azonban, hogy az életkor meghatározó szerepe mögött olyan, az esési és a törési kockázatát növelő tényezők sora áll, melyeknek kedvezőtlen hatása sok esetben mérsékelhető. Ilyen tényezők lehetnek a rossz látás korrekciója, a járásbizonytalanság mérséklése, pl. az altató- és nyugtatószedés elhagyásával, vagy az ortosztatikus hypotóniát okozó antihipertenzívumok kerülésével, a csontvesztést okozó gyógyszerek lehetőség szerinti kerülése, vagy azok adagjának csökkentése, az esési kockázatot növelő lakókörnyezeti tényezők kiküszöbölése stb.

A törési kockázatot a BMD-értéktől függetlenül befolyásoló, egyéb legfontosabb tényezőket az 1. táblázat ismerteti, egyben feltüntetve a rizikótényező meglétéhez kapcsolódó relatív kockázatnövekedés mértékét.

A felsorolt tényezők egy része olyan, ami nem befolyásolható, és kapcsolódik a csonttömeg jelentős, kb. 60–70%-ban genetikailag meghatározott voltához. Más részük azonban a csontrendszerre kedvezőtlen életmódbeli szokásokhoz (pl. dohányzás, szélsőséges fogyókúra), valamint a gyakorlatilag a teljes populációt jellemző kisebb kalciumbevitellel és kevesebb fizikai aktivitással magyarázható fokozott csontforgalomhoz kapcsolódik. A hazai populáció átlagos napi kalciumfogyasztása 500–600 mg közötti, ami kevesebb, mint a fele a csontfejlődés korában lévő fiatalok, valamint az 50 év feletti korosztály számára javasolt napi 1200–1500 mg kalciumbevitelnek. A D-vitamin-ellátottság tekintetében sem jobb a helyzet. A hazai lakosság kb. fele – még nagyobb arányban az idős, szabadban keveset tartózkodó, egyoldalúan táplálkozó egyének – D-vitaminhiányos, nem kis részben súlyos D-vitamin-hiányban szenved (szérum 25-hidroxi-kolekalciferol <15 ng/ml). Egyértelmű, hogy fiatalokban a megfelelő mennyiség-

Tartást ad a csontoknak

Az osteoporózis megelőzésére
és kiegészítő kezelésére

A nélkülözhetetlen kalcium
és D₃-vitamin kombináció

Béres Gyógyszergyár Zrt.
1037 Budapest, Mikoviny u. 2-4.
www.beres.hu



Az osteoporózis
bázisterápiájának számít
a megfelelő kalcium-
és D-vitamin bevitel¹

Az együttesen adott kalcium
és D-vitamin a biszfoszfonát
terápia hatékony
kiegészítője lehet¹

Naponta két tablettával
biztosítható a nemzetközi
ajánlások által javasolt napi
kalcium és D₃-vitamin
mennyiség²

1. Ajánlás a korral járó osteoporosis kezelésére. Magyar Osteoporosis és Osteoarthritis Társaság, 2005. www.osteoporosis.hu
2. Atlagos, 400-600 mg közötti napi aliméntáris kalciumfogyasztás mellett.

Rövidített alkalmazási előírás: CalciviD filmtabletta 30 db, 60 db

Hatóanyag: 400 NE cholecalciferolum, 600 mg kalcium (1500 mg kalcium karbonát formájában). **Javallat:** Kalcium- és D₃-vitamin pótlása, a maximális csonttömeg kifejlődésének elősegítésére, osteoporosis, osteomalacia elsődleges megelőzésére ill. kiegészítő kezelésére, ha a nem kielégítő bevitel, a csökkent felszívódás, a fokozott igény következtében a szükségesnél kevesebb kalcium és/vagy D₃-vitamin jut a szervezetbe. **Ellenjavallat:** Gyógyszer-érzékenység, insufficiencia renalis, hypercalciuria, nephrolithiasis, aktív D-vitamin származék szedése, hyperparathyroidismus, D-hypervitaminosis, hypercalcaemia. **Adagolás:** Felnőtteknek: Csonttritkulás megelőzésére, maximális csonttömeg kifejlődésének elősegítésére napi 1 filmtabletta, mely szükség esetén napi 2 filmtablettára emelhető (pl.: osteoporosis, osteomalacia kiegészítő kezelése, idős kori kalcium- és D-vitamin pótlás esetén). **Gyermekeknek:** 10 év felett napi 1 filmtabletta. A filmtablettát étkezést követően egy-másfél órában belül javasolt bevenni. **Mellékhatások:** GI panaszok. **Kölcsönhatás:** Együttadása kerülendő más kalcium- és D-vitamin tartalmú készítményekkel a túlzott bevitel és hypercalcaemia kialakulásának lehetősége miatt. Óvatosan adható együtt thiazid-típusú diuretikumokkal azok kalciumot retináló tubuláris hatása miatt. **Figyelmeztetés:** A magas növényi-rost tartalmú élelmiszerek csökkentik a kalcium felszívódását, ezért ezek fogyasztása és a készítmény bevétele között célszerű 2 óras különbséget tartani. **Inkompatibilitások:** Antacidumok, illetve a fluorokinokont, tetraciklint, fenitoint, penicillamint, biszfoszfonátot tartalmazó gyógyszerek és a készítmény bevétele között legalább 3 óráknál el kell telnie (lehetőséges hatáscsökkenés miatt).

Vény nélkül kiadható gyógyszer.

Forgalombahozatali engedély jogosultja és gyártó: Béres Gyógyszergyár Zrt., Budapest

Kérjük, hogy felhasználás előtt olvassa el a teljes alkalmazási előírást! Alk. előírat: OGYI-eng. száma: 22654/40/2003

ben, elsősorban étrendi úton bevitt kalcium és D-vitamin nagyobb csúcs-csonttömeget eredményez, ezzel az oszteoporotikus mértéket elérő csontvesztés későbbi életkorra tolódik ki. Ugyancsak kétségtelen, hogy minden osteoporosisos egyénben kötelező a kalcium- és D-vitamin-bevitel felmérése, és gyakorlatilag minden kezelt betegben a gyógyszeres kalciumpótlás, valamint sokszor a D-vitamin-pótlás biztosítása. A populációs kiterjedésű kalcium- és D-vitamin-pótlás hasznossága és veszélytelensége azonban vitatott. Két, nem régen közölt amerikai és brit vizsgálat adatai azt látszanak igazolni, hogy a kalcium- és D-vitamin-bevitel, valamint a csontsűrűség szerint nem válogatott egyének nagy csoportjában a kalcium- és D-vitamin-pótlás nem csökkentette szignifikánsan a törési kockázatot, és az egyik vizsgálatban a vesekövesség előfordulása kismértékben, de statisztikailag szignifikánsan növekedett. Az ismertetett adatok alapján a kalciumot és D-vitaint tartalmazó, ún. csonterősítő készítmények és multivitaminok, valamint a D-vitaminnal és/vagy kalciummal dúsított élelmiszerek ajánlása, a kalcium és D-vitamin ellátottság előzetes vizsgálata nélkül nem javasolt.

Kiket, milyen műszerrel és milyen lokalizációban mérjük?

Az előbbieken leírtak szerint egyértelmű, hogy a csontsűrűség mérésének két legfontosabb indikációja az életkor és a kórelőzményben szereplő, feltehetően osteoporosisos eredetű törés. A hazai ajánlás, egybehangzóan a nemzetközi ajánlásokkal 65 éves kor felett minden nőben, 70 év felett minden férfi esetében indokoltnak tartja a csontsűrűség mérését. A másik

döntő szempont a kórelőzményben szereplő törés, akár egyértelmű tünetet okozó perifériás csonttörésről, akár véletlenszerűen kiderült csigolyakompresszióról van szó. A csigolya kompressziós törése az esetek legalább kétharmadában kevés, nem jellegzetes tünetet okoz, az eseményre más okból végzett röntgenvizsgálat, vagy a következményes gerincdeformitás, magasságcsökkenés kapcsán derül fény. Az ilyen törések jelentősége azonban nagy, egyrészt az újabb törés bekövetkeztének nagy kockázata miatt, másrészt pedig azért, mert a csigolyatörés fennállása hosszú távon jelentősen emelkedett morbiditással és mortalitással társul. A 65 éves kornál fiatalabbakban is indokolt a csontsűrűség-vizsgálat, ha egy vagy több törési rizikófaktor fennállása igazolható, vagy ha az egyén olyan egyéb betegségben szenved, illetve olyan gyógyszerelést kap, ami másodlagos módon csontvesztéshez vezethet. Mindebből következik, hogy a nem célzott, ún. populációs szűrővizsgálatnak nincs helye a gyakorlatban.

A csontsűrűség mérésének aranya standardja a kettős röntgenfoton-abszorpciometria (DEXA, DXA) módszer, és a kezelés javallatának felállítása is az ilyen módszerrel történt mérés eredményéhez kötött. A vizsgálatnak ellenjavallata alig van (várandós állapot, kontrasztanyag jelenléte a hasi régióban), gyors és fájdalommentes. Mivel azonban a műszer nem mozgatható, hozzáférhetősége korlátozott és telepítése a kis sugárterhelés ellenére is speciális előírásokhoz kötött, létjogosultsága van az egyéb, mozgatható, sugárterhelést egyáltalán nem okozó módszereknek is, mint amilyen a csont ultrahangvizsgálata. E módszerek elsősorban a veszélyeztetett egyének kiválogatására alkalmasak, de a kóros eredmény megerősítése a csigolyák és/vagy a csípőtáji femur DEXA-mérésével mindenképpen szükséges a kezelés elkezdéséhez. A hazai gyakorlatban a DEXA-mérés a betegek döntő többségében két mérési helyen is – a lumbális csigolyákon és a csípőtáji femur régióban – megtörténik, és sokszor kiegészíti a vizsgálatot a kortikális csontrendszer reprezentáló, alkar disztális harmadoló vonalában végzett mérés is. Az amerikai és nyugat-európai gyakorlat ettől némileg eltérő. A csigolya BMD-mérését elsősorban korai menopauzában javasolják, mert az erre a periódusra jellemző trabekuláris csontvesztés itt jelenik meg először. Későbbi életkorban, mind nőkben, mind férfiakban a csípőtáji femur régióinak vizsgálatát ajánlják, ezek a mérési helyek alkalmasak a trabekuláris és az életkor előrehaladásával előtérbe kerülő kortikális csontvesztés felismerésére. Az alkarcsontok – szokásosan a radius – mérésének jelentőségét az adja, hogy több olyan másodlagos osteoporosis kialakulására vezető betegség ismert, amelyek elsősorban kortikális csontvesztést okoznak – pl. a hyperparathyreosis és hyperthyreosis –, és ezekben a betegekben az egyéb mérési helyekhez képest kiugróan alacsony radius csonttömegérték hívhatja fel a figyelmet a háttérben álló elsődleges okra. Bár a témakörben publikált adatok szerint a több mérési hely együttes értékelése növeli az osteoporosisos betegek számát, de

1. táblázat. A csonttörési kockázatot befolyásoló tényezők és a hozzájuk kapcsolódó relatív kockázatnövekedés

Kockázati tényező	BMD-vel korrigált RR
Femurnyak-BMD 1 SD-vel az átlag alatt	2,6
Alulkarboxilált oszteokalcin	1,8
A reszorpció marker a premenopauzás érték felett	2,0
Megelőző osteoporotikus törés 50 éves kor után	1,3
Testsúly 57,8 kg alatt	1,4
Csípőtengely hossza 1 SD-vel az átlag felett	1,9
Elsőfokú rokon osteoporotikus törése 50 év felett	1,5
Anyai csípőtáji törés	1,9
Jelenlegi dohányzás	1,2
Rossz látás	2,0
Késői menarche, tartós amenorrhoea	1,3–1,6
Fokozódó egyensúlyzavar (/1 SD)	1,7

nem javítja a törési kockázat becslését, mégis magam a hazai gyakorlat követését tartom helyesnek.

A laboratóriumi vizsgálatok helye az osteoporosis diagnosztikájában és a terápia hatásának követésében

A kalcium-anyagcsere hagyományos laboratóriumi jellemzői primer involúciós osteoporosisban legtöbbször nem mutatnak kóros eltérést. Mérsékelt hypercalciuria elsősorban posztmenopauzás osteoporosisban lehetséges, törés kapcsán enyhe hypercalcaemia és emelkedett szérumszilikus foszfátáz aktivitás előfordulhat. Ha ezekben a paraméterekben tartós és konzekvens eltérés van, mindenképpen indokolt keresni az egyéb primer okot a csontvesztés hátterében. Nem kis részben éppen az osteoporosisirányú kivizsgálások elterjedésének következménye a tünetmentes primer hyperparathyreosisos esetek számának jelentős növekedése az elmúlt két évtizedben.

A csontforgalom specifikus biokémiai paraméterei nem nélkülözhetetlenek az osteoporosis diagnosztikájában, de helyes értékelésük ismerete esetén hasznosak lehetnek. A menopauzát követő években a csontforgalom jelentős gyorsulása – csontbontás és a csontépítés egyaránt fokozódik az előbbi túlsúlyával – a jellemző eltérés. A gyorsult csontbontást igazoló, a premenopauzára jellemző értéket legalább két szórásegységgel meghaladó keresztkötés ürítés vagy szérumszilikus foszfátáz aktivitás a kisebb BMD-től függetlenül, azzal megegyező erővel jelzi a fokozott törési kockázatot. Jelentős előnye, hogy a csontrendszerben zajló folyamatot, adott esetben az aktív csontvesztést jelzi. Ezzel szemben a BMD mérése a csonttömeg aktuális mértékét határozza meg, de egy mérés nem ad felvilágosítást arról, hogy pl. a kisebb csonttömeg aktív csontvesztés, vagy a fiatal korban kialakult kisebb csúcs-csonttömeg következménye. A csontépítést jelző paramétereknek – leggyakrabban a szérumszilikus foszfátáz aktivitása vagy a szérumszilikus foszfátáz aktivitása

alkalikus foszfátáz aktivitása kerül meghatározásra – kisebb a klinikai jelentősége, de egyes esetekben, pl. kortikoszteroid indukálta osteoporosis gyanúja esetén értékes adat lehet. A másik fontos javallata a csontforgalmi paraméterek meghatározásának az osteoporosis miatti kezelések – elsősorban a csontreszorpciót gátló kezelések – hatékonyságának gyors lemerése. Ilyen kezelések bevezetését követően, jó hatás esetén a csontforgalom – a csontbontás és a csontépítés egyaránt, de az előbbi jelentősebb mértékben – napok alatt, de két héten belül biztosan jelentősen csökken, és ez előre jelzi a törési kockázat fél éven belül bekövetkező szignifikáns csökkenését. A BMD értékelhető mértékű növekedéséhez legtöbbször legalább háromnegyed-egy év szükséges. A csontforgalmi paraméterek értékelésénél néhány fontos szempontot figyelembe kell venni. A mérés reprodukálhatósága ugyan jó (2–3%-os variációs koefficiensű), de a biológiai variabilitás nagy, ezért csak az 50%-ot meghaladó változás értékelhető valódi terápiás válasznak. Az egész, nagyobb részben kortikális szerkezetű csontból álló csontrendszer csontátépülési aktivitását tükrözi, ezért a mért értékek a trabekuláris csontokban bekövetkező csontforgalom csökkenést alulértékelhetik. A csontforgalmi paramétereknek diurnális ritmusuk van, ezért a vérvételt a követés során mindig ugyanabban az időpontban kell végezni. Minden laboratóriumnak saját referenciatartományt kell meghatároznia, a változás értékelése akkor lehetséges, ha a mérések ugyanabban a laboratóriumban, változatlan kitéttel történnek.

A terápia lehetőségei

Az osteoporosis kezelési lehetőségei az elmúlt években jelentősen bővültek. A jelenleg rendelkezésre álló kezelési lehetőségek különböző lokalizációjú törésekre kifejtett, randomizált nemzetközi vizsgálatokban igazolt hatását a 2. táblázat mutatja be.

2. táblázat. Az osteoporosis-ellenes kezelések különböző lokalizációjú törésekre kifejtett hatása

Gyógyszer	Csigolyatörés		Csípőtáji törés	Nem-vertebrális törés	Nem-vertebrális és/vagy csípőtáji törés utólagos elemzésben, vagy szűk betegcsoportban, vagy nem elsődleges végpontként
	új	első			
Alendronát	igen	igen	igen	igen	
Rizedronát	igen	igen	igen	igen	
Ibandronát	igen	nincs adat, vagy nincs hatás			(igen)
Raloxifen	igen	igen	nincs adat, vagy nincs hatás		(igen)
Teriparatid	igen	nincs adat vagy nincs hatás		igen	
Ösztrogén	igen	igen	igen	igen	
Kalcitonin	igen	nincs adat, vagy nincs hatás			
Stroncium	igen	nincs adat, vagy nincs hatás			(igen)

Forrás: Klinikus; Az osteoporosis kezelése. Terápiás fejezet (írta: Dr. Szathmári Miklós). 2006. Viviankom-2002 Kft.

A kezelés első vonalát a hatékony reszorpciógátló szerek alkalmazása jelenti, melyek közül kiemelkedő jelentőségűek a nitrogéntartalmú biszfoszfonát-vegyületek. A napi alkalmazás háttérbe szorult, a heti egyszeri orális biszfoszfonátok a leggyakrabban felírt készítmények, de már hozzáférhető a havi egyszeri per os biszfoszfonát-vegyület is, és a félévente vagy évente egy alkalommal, infúziós formában alkalmazható biszfoszfonát-készítmények is elérhető közelségbe kerültek. Az orális biszfoszfonátok közül az alendronát és a rizedronát igazoltan csökkenti a csigolyatörési, csípőtáji törési és egyéb perifériás törési kockázatot is. Az orális biszfoszfonátok leggyakoribb mellékhatása a nyelőcső nyálkahártyájának irritációja. Ez a mellékhatás a ritkább gyógyszerbevitellel teoretikusan csökkenthető, hiszen a nyálkahártyasérülés gyógyulásához kb. 5 nap szükséges, tehát az ennél az időtartamnál hosszabb gyógyszermentes periódus elegendő a sérülés gyógyulásához. Érdekes, hogy a ritkább adagolás és a kevesebb mellékhatás közötti összefüggést a klinikai vizsgálatok eddig nem igazolták egyértelműen, ugyanakkor azonban a betegek együttműködése, terápiás ragaszkodása a heti gyógyszerelés esetén lényegesen javult a napi gyógyszeresedéshez képest. A havi egyszeri gyógyszerbevitellel kapcsolatban még nem egyértelműek az adatok. Nagy előnye a korszerű biszfoszfonát-vegyületeknek, hogy a kezelésre reagáló betegek aránya meghaladja a 90%-ot. Az alendronát alkalmazásával már több mint 10 éves tapasztalat van, ilyen hosszú kezelés mellett a törési kockázat csökkenésének mértéke fenntartott és a csontdenzitás növekedése folyamatos. Ha a kezelés 4–5 év után abbamarad, a törési kockázat csökkenése, ha kisebb mértékben is, de fennmarad még legalább 3–4 évig. Ez fontos különbség más reszorpciógátló kezelésekkel – pl. az ösztrogénkezeléssel – összehasonlítva, amikor a kezelés elhagyását jelentősen gyorsult csontvesztés követi.

A szelektív ösztrogénreceptor-modulátor raloxifen hatékonyan csökkenti a csigolyatörési kockázatot, a perifériás törések előfordulását csökkentő hatást azonban nem sikerült megfelelően igazolni. Az ösztrogénekkel szemben a raloxifen alkalmazása kardiovaszkuláris szempontból nem káros, de a vénás thrombosisok előfordulása az ösztrogénkezelésnél tapasztalhatóval megegyezően növekszik. Jelentős előnye, hogy az invázív emlőcarcinoma kockázatát szignifikánsan csökkenti, de ez a hatás jelenleg még nem képez elismert indikációt. Ha a beteg a biszfoszfonát alkalmazását nem tolerálja, vagy nem kívánja, a raloxifen jó alternatíva, elsősorban a fiatalabb posztmenopauzás nőkben.

A kalcitonin vitatott hatékonysága miatt egyre kisebb jelentőségű az osteoporosis kezelésében. Mindig említésre kerül az akut csigolyatörések esetén kihasználható, a csontanyagcsere-hatástól független, akut fájdalomcsillapító hatása.

Az ösztrogén, illetve a kombinált hormonpótló kezelés bár minden töréstípus esetén szignifikánsan csökkenti a kockázatot, a kedvezőtlen kardiovaszkuláris és

emlőcarcinoma előfordulást növelő mellékhatás miatt az osteoporosis kezelése és/vagy megelőzése nem képezheti a kezelés javallatát. A korai menopauzás tünetek megszüntetése a rövid távú női hormonpótló kezelés javallata lehet, ami egyben a csontvesztés ellen is védő hatású.

A stroncium-ranelát nem pontosan tisztázott hatásmechanizmussal csökkenti a csontbontást, és ezzel egyidejűleg növeli a csontépítést, igazoltan csökkenti a csigolyatörési kockázatot. A perifériás töréseket csökkentő hatása kevésbé bizonyított. Olyan jelentősen csökkent csontsűrűségű, törést már elszenvedett idős betegekben ajánlható a használata, akikben a kissé fokozott csontreszorpció csökkent csontépítő aktivitással társul.

Szemben a tartósan fokozott parathormonszint csontvesztést okozó hatásával, az intermittálóan alkalmazott humán rekombináns parathormon injekció (1,34-oligopeptid, PTH[1–34], teriparatid) növeli a csontképzést. A teriparatid olyan idős nőkben és férfiakban javallt, akiknek többszörös csigolyatörésük van és/vagy a BMD T-score értékük kisebb, mint –3,5, és akik hatékonyan tartott antireszorptív kezelés mellett is csontot veszítenek, vagy akik nem tűrik a biszfoszfonát-kezelést, vagy e kezelésnek ellenjavallata áll fenn. A javasolt kezelési időtartam 18 hónap, a csigolyatörési kockázat csökkenésének mértéke meghaladja a leghatékonyabb antireszorptív kezelésekkel elérhető. A kortikális csonttömeg a kezelés alatt nem nő, hanem inkább csökken, azonban a perifériás törési kockázat mégis mérséklődik, amit a periosteális csontképzés fokozódásával magyaráznak. Antireszorptív szerrel történő együttes adását nem javasolják, mert a hatás inkább gyengül, semmint fokozódik, de a parathormonkezelést követően bevezetett antireszorptív kezelés jó terápiás ajánlás lehet. A készítmény drága, alkalmazása szigorú feltételekhez kötött.

Várható, hogy a közeli jövőben újabb kezelési lehetőségek válnak hozzáférhetővé. A RANK/RANKL/OPG rendszer egyensúlyának megbomlása, mint a csontvesztés patogenetikai háttere az osteoporosis különböző formáiban igazolódott. Több támadásponton lehet e rendszerbe beavatkozni, ezzel a csontbontást gátolni, melyek közül legígéretesebbnek a RANKL antitesttel történő gátlása tűnik. Ilyen humán monoklonális RANKL-ellenes antitest a denosumab. A preklinikai vizsgálatok a denosumab alkalmazása során az alendronáttal kb. megegyező mértékű csontsűrűség-növekedést igazoltak a csigolyák és a csípőtáji femur esetében, és ellentétben a biszfoszfonátokkal, a radius ásványianyag-tartalmát is szignifikánsan növelte a kezelés. Várható, hogy a RANKL-ellenes humán monoklonális antitest a közeli jövő új terápiás lehetősége lesz posztmenopauzás osteoporosisban, férfiak osteoporosisában és oszteolitikus csontmetasztázist okozó tumoros betegségekben.

Az osteoporosisos betegek ellátása nem egy szakma privilégiuma, hanem típusosan határterületi kérdés. Megfelelő szakmai ismeretek birtokában az ilyen beteg ellátását belgyógyász, reumatológus, nőgyógyász és más szakmák művelői is végezhetik és végzik is a

napi gyakorlatban. Az osteoporosis népbetegség jellege, az egyre hatékonyabb kezelési lehetőségek hozzáférhetősége, valamint a speciális osteoporosis-ellenes szerek rendelkezésre jogosult orvosok körének bővülése egyaránt indokolja, hogy ilyen irányú ismereteinket folyamatosan megújítsuk.

Javasolt irodalom

- **Baran DT, Szathmári M:** Az osteoporosis és kezelése. Viviankom-2002 Kft. 2006.
- **Grant AM, Avenell A, Campbell MK et al.:** Oral vitamin D3 and calcium for secondary prevention of low-trauma fractures in elderly people (Randomized Evaluation of Calcium Or Vitamin D, RECORD): A randomized placebo-controlled trial. *Lancet*. 2005; **365**: 1621-1628.
- **Garnero P, Mulleman D, Munoz F et al.:** Long-term variability of markers of bone turnover in postmenopausal women and implications for their clinical use: the OFELY study. *J Bone Miner Res* 2003; **18**: 1789-1794.
- **Horváth Cs és a MOOT vezetősége:** Az osteoporosis felismerése, megelőzése és kezelése 2006-ban. *Ca és Csont* 2005; **4**: 116-155.
- **Jackson RD, LaCroix AZ, Gass M et al.:** Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures. *N Engl J Med* 2006; **354**: 669-683.
- **Kanis JA, Borgstrom F, De Laet C et al.:** Assessment of fracture risk. *Osteoporos Int* 2005; **16**: 581-589.
- **McClung MR, Lewiecki EW, Cohen SB et al, for the AMG 162 Bone Loss Study Group:** Denosumab in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med* 2006; **354**: 821-831.
- **Raisz LG:** Pathogenesis of osteoporosis: concepts, conflicts and prospects. *J Clin Invest* 2005; **115**: 3318-3325.

HYPERCALCAEMIA, HYPERCALCIURIA, VESEKÖVESSÉG

Dr. Horváth Csaba

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, I. Belgyógyászati Klinika

Az extracelluláris folyadék kalciumion-tartalma a kalcium-anyagcsere központi paramétere, amelyet szervezetünk igen szigorú határok között szabályoz. Ennek az az oka, hogy a kalciumszintnek már kisebb változásai is gyorsan vezetnek az életet veszélyeztető állapotokhoz.

1. A szérumkalcium határértékei:

- normocalcaemia: 2,25–2,60 mmol/l
- hypocalcaemia: <2,25 mmol/l
- hypercalcaemia: >2,60 mmol/l

2. A hypercalcaemia szindróma – az októl függetlenül jellemző tünetek mutatkoznak a hypercalcaemia következtében. Ezek:

- kardiiovaszkuláris
 - hypertonia
 - bradycardia, I. fokú AV-blokk
 - extrasystolia, kamrai tachycardia
- gasztrointesztinális
 - étvágytalanság
 - hányinger, hányás
 - obstipatio
- szomjúság, polydipsia (szekunder)
- ritkán: akut pancreatitis, ulcus
- renális
 - polyuri
 - vesekő, nephrocalcinosis
 - beszűkült veseműködés
- neuro-pszichiátriai
 - csökkent koncentrációképesség
 - aluszékonyság
 - zavartság, nyugtalanság

- személyiségváltozás
- depresszió
- coma
- általános
 - fáradtság, (izom)gyengeség
 - exsiccosis

3. Hypercalcaemia sokféle okból keletkezhet. A leggyakoribbak:

Primer vagy terciér hyperparathyreosis
Malignus betegségek

– PTHrP vagy ektópiás PTH-képzés: tüdő, vese, ovarium, hólyag, fej-nyakrégió, oesophagus tumorai
– ektópiás kalcitriolképzés: lymphomák, Hodgkin-kór

– lokális csontreszorpció-fokozódás: myeloma multiplex, emlőtumor

– tumorsejtes osteolysis: csontmetasztázisok

Ritkábban előforduló kórképek:

• Granulomás betegségek:

– sarcoidosis

• Gyógyszerek:

– D-vitamin és származékai

– disztális tubulusban ható diuretikumok (thiazidok)

– A-vitamin

– androgének, ösztrogének, antiösztrogének

– lithium

– aminophyllin

• Endokrin betegségek

– thyreotoxicosis

• Egyéb

- immobilizáció
- tartós parenterális táplálás

Kifejezetten ritka okok:

Granulomák:

- tuberculosis, silicosis, histoplasmosis, candidiasis, coccidiomycosis, eosinophil granulomatosis, Wegener-granulomatosis, lepra

Endokrin betegségek:

- hypadrenia
- hypercorticismus
- phaeochromocytoma
- VIPoma

Egyéb

- familiáris hypocalciuriás hypercalcaemia
- tej-alkáli szindróma
- hypophosphatasia

4. A hypercalcaemia kezelésének lényege a kalciumszint mielőbbi csökkentése a renális kiválasztás növelésével, a csontbontás gátlásával és a bélből érkező kalciummennyiség mérséklésével. Az alábbi eljárások egyúttal az alkalmazás sorrendjében is szerepelnek(!):

- általános
- kalciumszegény étrend
- kalciumszintet növelő gyógyszerek elvonása
- a calciuria növelése
- folyadék- és elektrolitpótlás
- só-diuresis
- Henle-kacsban ható diuretikumok (furosemid)
- hemodialízis
- a csontreszorpció gátlása
- mobilizálás
- kalcitonin
- biszfoszfonátok (clodronat, etidronat)
- glukokortikoidok
- prosztaglandinszintézis-gátlók (indomethacin)
- galliumnitrát
- mithramycin – már a múlté!

A hypercalcaemia 3,5 mmol/l felett mindenképpen kezelendő, ez alatt csak akkor, ha veszélyes tüneteket okoz. A 3,0 mmol/l alatti kalciumszint gyógyszeres csökkentésére általában nem kell törekedni, az okozó betegséget azonban fel kell deríteni. A hypercalcaemiát okozó betegség kezelése:

- primer hyperparathyreosis: mielőbb műtét!
- tumor: antitumor terápia
- egyéb betegségek: specifikus kezelés

5. A hypercalcaemia leggyakoribb oka a primer hyperparathyreosis (pHPT), amely egyúttal a harmadik leggyakoribb endokrin betegség. A tumoros hypercalcaemiától a PTH-szint mérésével különíthető el, amely pHPT-ben nagy érték, tumoros esetben viszont többnyire szupprimált (kivéve az ektópiás PTH-termelést). A pHPT klinikai megnyilvánulási formái sokfélék:

- Osszeális forma: osteopenia, osteoporosis, ritkán M. Recklinghausen.

Jellemző röntgentünetek: csöves csontokon cysták, metacarpus radiális kontúr kimélyülése, phalanxon molyrágásszerű eróziók, a körömperc felszívódhat (ac-

roosteolysis), claviculán, a csigolyák fedőlemezen sclerosis, a csigolyatestben atrophia.

- Renális forma: vesekő.

Jellemző klinikum: recidiváló, kétoldali kalciumvesekő, nephrocalcinosis, idiopathiás microhaematuria (főleg gyerekeken).

- Gasztrointesztinális forma: a hypercalcaemia emésztőszervi tünetei, pepticus fekély, akut pancreatitis.

- Neurogén forma: hypertonia, neuropathia, polyneuritis.

- Tünetmentes forma: „kémiai vagy aszimptomatikus hyperparathyreosis”, amelyben klinikai tünet nincs, radiológiai eltérés nincs, a hypercalcaemia többnyire mérsékelt (seCa 2,60–2,85 mmol/l).

A különböző formák keveredhetnek, a hypertonia különösen gyakori.

A pHPT laboratóriumi jelei: hypercalcaemia, hypercalciuria, hypophosphataemia, a szérumparathormon emelkedett, hyperchloraemiás acidózis, csökkent tubuláris foszfátviasszorbáció (TRP), nagyobb alkalikus foszfátáz szérumszint. Diagnosztikus az azonos vérmintában emelkedett kalcium- és PTH-szint!

6. A kétoldali, recidiváló kalcium-oxalát vesekő betegség a vesekövek leggyakoribb oka. Hátterében a kőalkotó anyagok fokozott ürítése és/vagy a kőképződést gátló anyagok csökkent ürítése áll, amely tényezők rizikófaktorokként vezetnek egyes betegekben kőképződésre. A legfontosabb rizikótényező a hypercalciuria, valamint a habituálisan csekély folyadékfogyasztásból eredő oliguria, azaz koncentrált vizelet ürítése.

Hypercalciuria áll fenn, ha a kalciumürítés meghaladja a 0,1 mmol/tskg/nap értéket. A hypercalciuria okai az alábbiak:

- Diétás hypercalciuriák: fokozott kalcium-, fehérje-vagy sófogyasztás.

- Szekunder hypercalciuriák: fokozott csontbontással járó betegségek (hyperparathyreosis, hyperthyreosis, disztális tubuláris acidózis, immobilizáció, malignus osteolysis, acromegalia, glukokortikoid-túlhatás, D-vitamin-túlhatás, sarcoidosis).

Mindezek kizárása után visszamarad a betegek többsége, akiknél ún. esszenciális hypercalciuria áll fenn. Ez legtöbbször renális típusú, amelyben a disztális tubulusban elégtelen a kalciumreabszorpció, ezért az étrend kalciumtartalmától függetlenül fokozott a calciuria. Ezt az állapotot szekunder hyperparathyreosis és fokozott csontvesztés kíséri. Gyógyítása thiazid típusú diuretikumokkal történik, amelyek a calciuriát normalizálják, így a további kőképződés megállítható.

Valamivel ritkább az abszorptív hypercalciuria, amelyben a bélből fokozottan felszívódó kalcium vezet kövességhez. Oka többnyire a bél saját, ma még ismeretlen működészavara, olykor az endogén D-vitaminaktiválás túlzott működése. A kalciumtöbblet miatt a PTH-termelés szupprimált, csontvesztés rendszerint nincs. Kalciumszegény étrenddel a calciuria normalizálható, de ha ez nem sikerül, a thiazidok ebben az állapotban is segítenek.

Az ismétlődő kőképződés okát minden esetben meg kell keresni, mivel a háttérben álló kórképek jól felismerhetők és kezelhetők, így az újabb kövek kialakulása megelőzhető. Az esszenciális hypercalciuriák kezelése élethosszig tartó.

A veseköves betegekben olykor normocalciuria mutatkozik: ilyenkor vagy a húgysavürítés fokozódása,

vagy a vizelet csökkent citráttartalma miatt keletkeznek kövek. Előbbi esetben Milurit adása jön szóba, továbbá mindkét entitás esetében K-Mg-citrát (Blemaren, Magurlit) adagolása, ugyancsak az élet egész tartamára.

A MOZGÁSSZERV BETEGSÉGEK DIFFERENCIÁLDIAGNÓZISA

Dr. Pánczél Pál

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, III. Belgyógyászati Klinika

A belgyógyász elé kerülő mozgásszervi betegségek két nagy csoportot képeznek: a degeneratív jellegűek (arthrosis) és a gyulladásos eredetűek (arthritis). Mindkét alapvető csoporton belül megkülönböztethetjük az inkább a perifériás ízületeket (az adott ízület arthrosisa – arthritise) és az inkább a gerincet érintőket (discopathia, spondylarthrosis – spondylitis, spondylarthritis).

A mozgásszerveket érintő panaszok és tünetek kialakulhatnak magában az ízületben (arthritis, arthrosis), de keletkezhetnek az ízületen kívül is: a szalagok és csontok csatlakozási helyén (enthesis – enthesopathia), a csontokban (osteomyelitis, osteoporosis), az izmokban (myositis), a környező lágyrészekben (bursa – bursitis; ínban, ínhüvelyben – tendinitis, ínhüvelygyulladás, tenosynovitis) és lehetnek idegi, kompressziós eredetűek (radiculopathia porckorongsérv következtében) is.

Mozgásszervi beteg anamnézisének felvétele, különös tekintettel a differenciáldiagnosztikára

A betegek fő panasza a fájdalom. Tisztázni kell a fájdalom kialakulásának – enyhülésének időbeliségét, természetes alakulását: hirtelen, órák alatt fejlődött ki és érte el csúcspontját (heveny köszvényes roham); fokozatosan progrediált és 1–2 nap alatt lett maximális (szeptikus arthritis); alattomosan, fokozatosan progrediált (rheumatoid arthritis, spondylarthritis ankylopoetica, arthrosis); hevenyen zajolva egyik ízületben megszűnt és egy másik ízületben jelent meg (febris rheumatica); spontán enyhülések és súlyosbodások jellemzik, azaz hullámzó lefolyású (rheumatoid arthritis, arthrosis). Reggel, felkeléskor a legrosszabb, legfájdalmasabb, majd percek alatt „bejáródik” az ízület (arthrosis), vagy akár órák kellenek, hogy nekiinduljon a beteg a mindennapi teendőkhöz (rheumatoid arthritis). Van-e nyugalmi, éjszakai fájdalom (gyulladás, daganatos csont-ízületi betegség); hajnalban felébredti-e a beteget a gerincfájdalom (spondylarthritis ankylopoetica); csökkenti-e a fájdalmat az enyhe fizikai aktivitás (spondylarthritis

ankylopoetica)? Milyen a fájdalom napközbeni lefolyása: reggel, nehezebb fölkelés után gyorsan enyhül, majd délután újra jelentkezik (arthrosis); hosszabb reggeli ízületi merevség után napközben sem szűnik meg (rheumatoid arthritis).

Ezt követően kell tisztázni, hogy a gyulladás tünetei közül melyiket figyelte meg a beteg: a fájdalmas ízület, illetve terület duzzanata, vörössége, melegsége és merevsége, mozgáskorlátozottsága, nyomásérzékenysége egyidejűleg észlelhető-e. Negatív válasz esetén az ízületi fájdalmat arthralgiának az izomfájdalmat myalgia-nak nevezzük. A gyulladás súlyosságát jellemezheti a beteg reggeli ízületi merevségének tartóssága. Legalább 30 percig tartó ízületi merevség jellemző a rheumatoid arthritisre: azaz ennyi idő kell, hogy bejáródjanak az ízületek, és a beteg képes legyen az ágyból kikelni és a reggeli tisztálkodást stb. megkezdeni.

Nem szabad elmulasztani a mozgásszerveken kívüli testrészekre feltett kérdéseket: van-e a bőrén kiütés vagy bármilyen rendellenesség (pillangószárny-szerű elrendeződésben erythema az arcon – SLE-t kísérő polyarthralgia, nem deformáló arthritis; pikkelysömör-arthropathia psoriatica; a péniszben erózió, felrakódás-szexuálisan aquirált reaktív arthritis, SARA)? Volt-e, van-e szempanasza, szemgyulladása (Reiter-szindróma)? Volt-e, vagy van-e húgycsőfolyása (gonorrhoeás arthritis, Reiter-szindróma)? Fájt-e, vagy fáj-e a torka (reumás láz, gonorrhoeás arthritis)? Megelőzte vagy kísérte mozgásszervi panaszait hasmenés, hasi fájdalom (gyulladásos és fertőzőes bélbetegséget kísérő reaktív arthritis)?

A mozgásszervi anamnézisnek ki kell terjednie a beteg által szedett gyógyszerek felderítésére: antikoaguláns kezelés ízületi bevérvzés által okozhat általában monartikuláris duzzanatot és fájdalmat; retroperitonealis vérzés által pedig általában lumbális gyöki tünetegyüttest. Az ugyancsak gyakori diuretikus kezelés (thiazid-típusú vízhajtó) és arra hajlamosakban a kis dózisú aszpirin-kezelés a húgysav kiürülését gátolva okozhat akut köszvényes rohamot.

A mozgásszervek fizikális vizsgálata, különös tekintettel a differenciáldiagnosztikára

A mozgásszervek fizikális vizsgálata során szem előtt kell tartanunk, hogy a következő három egyszerű kérdésre keressük elsősorban a választ:

1. honnan, a mozgásszervek mely alkotórészből indulnak ki a panaszok;
2. elsődlegesen a perifériás ízületek, vagy a gerinc betegségéről van-e szó;
3. gyulladásos, vagy degeneratív jellegű mozgásszervi betegség áll-e fenn.

Az első kérdés megválaszolásához ismerni kell az ízületek alapvető alkotórészeit. A szabadon mozgó ízületekben az ízületet alkotó csontok felszínét üvegporc borítja. Az üvegporc és csont találkozásának szélén tapad az ízületi tok. Az ízületi tokot kívül erős, rostos kötőszövet alkotja, melyet belül a synovialis hártya borít. Az ízületet alkotó két csont porc felszíne szorosan érintkezik egymással, közöttük néhány csepp sűrűlő csökkentő synovialis folyadék van. A szokásos röntgenképen látható ízületi rés a porc vastagságának felel meg (nem valóságos üreg), ugyanis a porc nem ad röntgenárnyékot. A térdízületben a tibia és a femur ízfelszíne között ütközést csillapító rostos porclemez (meniscus) helyezkedik el. Az ízületek közelében tapadnak az ízület mozgására szolgáló izmok ínjai. Az ízületi tok és az ínák csonthoz való tapadása alkotja az enthesist. Az izmok-ínak harmonikus lefutását az ízületi mozgások során nyáktömlők (bursa) és ínhüvelyek biztosítják.

Két csigolyatest között az előbbieknél lényegesen kisebb terjedelmű mozgást biztosító összeköttetést a rostos porc által alkotott intervertebrális discus, centrumában a zselészerű anyagból álló nucleus pulposusal képezi. Hasonlóan kis terjedelmű mozgást tesznek lehetővé az ugyancsak rostos porccal borított intervertebrális kisízületek. A nem-mozgó sacroiliacalis ízület a gyulladásos gerincbetegségek diagnosztikájában nélkülözhetetlen. A gerincszegmentumok stabilitását erős szalagok biztosítják. A gerinc az enthesisek bonyolult rendszerének fogható fel.

A fizikális vizsgálatot célzottan kell végezni. A célzott vizsgálathoz ismerni kell a fő mozgásszervi betegségeket és azt, hogy azok hátterében mely anatómiai képlet patológiás folyamata áll. A synovium gyulladását az arthritis hátterében: ez lehet autoimmun eredetű (rheumatoid arthritis), kristály indukálta (köszvény), direkt bakteriális eredetű (szeptikus arthritis) és kórokozóból származó antigén + az ez ellen képződött antitestkomplexum lerakódása által okozott (reaktív arthritis). Az enthesis ismeretlen etiológiájú gyulladása (enthesitis) a központi történése a szeronegatív spondylarthritisek közé tartozó betegségeknek (prototípusuk a Bechterew-kór). Az izomrendszer autoimmun gyulladása (polymyositis-dermatomyositis) mozgásszervi betegség képében jelentkezhet. Lokalizált állapotként értékelhető valamely bursa, vagy jellegzetes íntapadási hely túlterhelés miatt létrejövő fájdalmas „gyulladás-

sa” (prepatelláris bursitis, epicondylitis laterális humeri – teniszkönyök). Idetartozik a részben túlterhelés által okozott izom-ín-bursa-ízületi-tok gyulladás, ami a periarthritis humeroscapularis vagy periarthritis coxae hátterében áll. Az üvegporc gyengülése, feltöredezése elvékonyodása, azaz degenerációja okozza az arthrosist, melyet másodlagosan kísérhetnek átmeneti steril gyulladásos tünetek („begyulladt arthrosis”). A gerinc-ízületek degeneratív eredetű betegsége a discopathia és a radicularis tüneteket okozó discus hernia, valamint a discopathiával és kisízületi arthrosissal jellemezhető spondylarthrosis. Elsősorban pszichogén eredetű a fibromyalgia-szindróma, a jellegzetes, fájdalmas, myogelotikus csomókkal, főleg a m. trapezius és a hátizmok területén.

A fizikális vizsgálat során különös figyelmet kell fordítani

1. a mozgásterjedelemre, rögzíteni kell a mozgáskorlátozottság mértékét és az esetleges túlmozgathatóságot (ízületi instabilitás);
2. a gyulladás tünetekre, pontosan rögzíteni kell az észlelt elváltozásokat;
3. az ízület mozgatása során tapintott és hallott krepitációra (ropogás, csikorgás, dörzsölés) az ízületben és/vagy az ízület környékén, pl. ínhüvelyben;
4. az ízületi deformitásokra;
5. az elváltozások szimmetritására;
6. az ízület környékén, illetve attól távolabb levő elváltozásokra (izomatrófia, bőrallati csomók, egyéb bőrléziók);
7. a nem-ízületi porc felett észlelt eltérésekre (pl. fülporc);
8. a komplex mozgások kivihetőségére (vetkőzés, járás, leülés-lefekvés-felállás).

A vizsgálat kezdetén a beteg az orvosnak háttal áll. Megfigyeljük az álló helyzetet, mely jellegzetes lehet (lásd Bechterew-kórban). Megfigyeljük a gerinc görbületeit: a nyaktartást, a szagittális síkban a háti kyphosist és lumbális lordosist; a frontális síkban az esetleg meglévő thoracolumbális scoliosist. A nyaki és a lumbális szakasz discopathiája jellegzetes merev, ún. antalgias tartást okozhat.

Mozgassuk a beteg fejét előre-hátra (a nyaki gerinc ante- és retroflexiója, normális anteflexióban a beteg állcsúcsa eléri a sternumot); döntsük a fejet oldalra (a nyaki gerinc lateralflexiója, normális esetben a fül eléri a vállat); végül rotáljuk a fejet (a nyaki gerinc rotációja, normális esetben az állcsúcs eléri a vállcsúcsot). A hüvelykujjal gyakoroljunk kompressziót a processus spinosusokra, a paracervikális és a felső háti (interscapularis) paravertebrális izmokra és figyeljünk a nyomásérzékeny területekre; valamint tapintsuk át az előbbi izmokat és a musculus trapeziust, figyeljünk a fájdalmas izomspasmusok jelenlétére.

Ezt követően kérjük meg a beteget, hogy hajoljon előre és hátra, illetve balra és jobbra. Hívjuk föl a figyelmét, hogy ne erőltesse a hajlást. Az előre- és oldalhajlást számszerűsíthetjük a föld-ujjhegy távolság

megmérésével. Elvégezhetjük a lumbális gerinc előre-hajlásának a mérését a Schoeber-teszt segítségével: kitapintjuk a lumbosacralis átmenetet, és vízszintes vonallal megjelöljük. Mérőszalaggal innen 10 cm-t mérünk felfelé és ide is jelzést teszünk. Megkérjük a beteget, hogy hajoljon előre: maximális előre-hajlásban is megmérjük a két pont távolságát. A távolság általában 4–7 cm-rel, 14–17 cm-re növekszik. Bechterew-kórban a növekedés kevesebb, vagy akár nincs is. Megjegyzendő, hogy discopathia, discus hernia, spondylarthrosis esetén is kis értéket kapunk, de ilyenkor a laterálflexió kivihető, míg Bechterew-kórra az oldalhajlás hasonló mértékű beszűkülése is észlelhető. Ezután mérjük meg a beteg mellkasának légzési kitérését is: Bechterew-kórra jellemző, ha az érték 2,5 cm vagy kevesebb.

A még mindig háttal álló betegnek, ezután a vállmozgásait vizsgáljuk: kezünket a vállízület fölé téve és azt tapintva megkérjük a beteget, hogy a karját emelje a fej mellé függőlegesre (abdukció és eleváció), majd tegye a kezét tarkóra (kirotáció), majd a háta mögé (berotáció). Figyeljünk az ízület fölött tapintható krepitációra, az adott mozgás által okozott fájdalomra: a vállfájdalom leggyakoribb oka a rotátor köpeny (mm. supraspinatus, infraspinatus, teres minor és subscapularis) tendinitis (periarthritis humeroscapularis). Ilyenkor észlelhető a fájdalmas ív: az abdukció kezdetén még nincs fájdalom, továbbfolytatva a fájdalom megjelenik, majd ezen túljutva, az eleváció vége ismét fájdalommentes. Az aktív elevációt lehetetlenné teheti maga a fájdalom, de a supraspinatus ín ruptúrája is. Meg kell tapintani a vállízületet, intraarticularis folyadékot (arthritis) keresve. Kétoldali arthritis rheumatoid arthritisre gyanús. Érdemes a bicepsín tapintását elvégezni: vállfájdalom és a bicepsín nyomásérzékenysége, krepitációja biceps tendinitist jelez.

A könyökízületben flexió-extenzió (utóbbi 180 fokig) végezhető. A mozgásterjedelem megítélése után vizsgáljuk meg a humerus laterális és mediális epicondylusának nyomásérzékenységét (tenisz- és golfkönyök), az olecranon két oldalán ballotáló mozdulattal intraarticularis folyadékot kereshetünk (arthritis), míg a könyökcúson észlelt duzzanat olecranon bursitis lehet. Reumás csomó gyakran található RA-ben a könyöktájon, az alkar feszítő oldalán.

A csuklóízületben hajlítás-feszítés, valamint ulnaris és radiális hajlás vihető ki. Figyelni kell a csuklóízület duzzanatára, nyomásérzékenységére, egyéb gyulladásos tünetekre. Kétoldali csuklóízületi gyulladás RA rész-jelensége lehet.

A kézfejen a dorzális oldalon meg kell figyelni az interosseus izmok állapotát, a palmaris oldalon a tenyéri aponeurosis és a hajlító inakat kell áttapintani, közben a beteget megkérni, hogy flektálja és extendálja az ujjait, külön: észlelhetjük a tenyéri fascia hegesedését (Dupuytren-contractura) és ún. pattanó ujj jelenlétét. Figyeljük meg, hogy a beteg öklöképzése kivihető-e?

Ezután vizsgáljuk meg a metacarpophalangealis ízületi sort. Keressünk duzzanatot, nyomásérzékenységet.

Figyeljünk arra, hogy RA korai stádiumában a II–III. MCP ízület kétoldali, szimmetrikus gyulladását találhatjuk. Ízületi folyadékgyülemet (arthritis) az ízületet felülről, két ujjal, a feszítő ín két oldalán, ballotáló mozdulattal kereshetünk. Az MCP ízületi sor és a csuklóízület duzzanata kiemelheti az interosseus kéz izmok atrophiját. Az MCP ízületben az ujjak ulnaris deviációja RA későbbi tünete.

Rheumatoid arthritis gyanúja esetén alaposan vizsgáljuk meg a PIP ízületi sor. Kezdődő RA-ben a mutató és középső ujj PIP ízületének kétoldali gyulladása jellegzetes tünet: PIP ízületi folyadékgyülemet (arthritis) az ízületet két oldalról tapintva, ballotáló mozdulattal kereshetünk.

A DIP ízületi sort átvizsgálva arthrosisra utaló tünetként deformitást és csomókat (Heberden-csomó) kereshetünk. A DIP ízületek gyulladása, destrukciója psoriasisos arthropathiára jellemző. A kéz végperceinek kiszélesedésére és a körmök domborúvá válására különös figyelmet kell fordítani: dobverőujj kialakulása hátterében tüdőbetegség, például tüdőrák, krónikus obstruktív légzési betegség állhat.

Ezt követően elvégezzük a felső végtagi ínreflexek vizsgálatát: a kétoldalt összehasonlítva kiváltjuk a radius, a biceps- és a tricepsreflexet (ebben a sorrendben), majd tájékozódó vizsgálatot végzünk a CV, CVI és CVII dermatómákban hyp-, illetve hyperaesthesia irányában (kar laterális része és hüvelykujj; kar mediális része és kisujj), mindig összehasonlítva a két oldalt. Valamely reflex gyengesége, kiesése, a megfelelő dermatómában érzészavar, fájdalom jelenléte nyaki gerinc discus protrusióra, herniára utal, részletes képalkotó diagnosztikát indikálva.

Az álló helyzetben végzett vizsgálatot a beteg járásának, esetleges sántításának megfigyelésével fejezzük be. A sántítást okozhatja valamely ízület kímélete (ilyenkor a beteg az érintett végtagot rövidebb ideig terheli), a gluteus medius izom lefutásának megváltozása, gyengesége csípőízületi luxációban, coxa valgában, súlyos coxarthrosisban (ilyenkor az érintett oldalra lépve az ellenoldali medence lesüllyed, azaz a Trendelenburg-tünet pozitív), discus-protrusio és -hernia által okozott gyöki kompresszióban (quadriceps izom paresis, n. peroneus paresis). A beteg a térdet hiperextendálva próbálja a quadriceps izom gyengeséget kompenzálni, míg peroneus-paresis esetén a térdet magasabbra emelve és a lábfejet „dobva” jár.

Ezután a beteget a vizsgálóágyra lefektetjük. Hátton fekve folytatjuk a fizikális vizsgálatot. Elsőként elvégezzük a nyújtott térdel való lábemelést (Laségue-tünet). Normális esetben a láb 90 fokig emelhető, fájdalom nélkül. Ha már hamarabb jelez a beteg elsősorban a deréktájon fájdalmat, feltételezzük, hogy a n. ischiadicus a gyök közelében discus-protrusio, vagy -hernia által rögzített, s az ideg vongálása okozza a fájdalmat. Becsüljük meg azt a szöveget, amelynél a beteg fájdalmat kezd jelezni. Ugyanezt vizsgáljuk a Bechterew-jel segítségével: a beteget nyújtott térd mellett felültetjük: a

törzs 90 fokos helyzetéig normális esetben nem lép fel fájdalom és a beteg a térdét nem hajlíttja be. Ha Laségue- és a Bechterew-tünet ellentmond egymásnak (általában a Laségue a pozitív, mert az a betegek számára ismertebb), felmerül, hogy aggraviációról van szó.

Ekkor végezzük az alsó végtagi ínreflexek vizsgálatát: a patellareflex féloldali renyhesége, kiesése a femorális jel pozitivitása és a comb elülső részén, térdig észlelt hyper-, vagy hypaesthesia, esetleg quadriceps izom atrophia az LIV. gyököt nyomó folyamatra (leggyakrabban discus-protrusio és -hernia, de lehet haematoma vagy kismedencei tumor stb. is); az Achilles-reflex gyengesége vagy kiesése, ugyanezen oldali Laségue-pozitivitás, a lábujjhegyre állás gyengesége, a lábfej laterális részén észlelt hyp-, vagy hyperaesthesia SI gyök érintettségére utal. Az LV. gyöki kompressziót ínreflex-elterés nem jelzi, de Laségue-pozitivitás, nagylábujjba sugárzó fájdalom, a lábfej mediális részének hyp-, vagy hyperaesthesiája, a lábfej dorsalflexiójának gyengesége kialakulhat.

Ezután a beteg térdét behajlítjuk és hajlított térd mellett vizsgáljuk a csípőízület mozgásait: flexió (normális esetben a beteg a hasához tudja húzni a combját), extenzió (normálisan a térd a lumbalis lordosis fokozódása nélkül hozzásimul az asztalhoz), abdukció (normálisan a beteg térdé 90 fokos flexió mellett eléri az asztalt), addukció, ki- és berotáció (a csípőízület 90 fokos flexiós, a térdízület ugyancsak 90 fokos flexiós tartásában vizsgálható: a vízszintes síkban a lábszárat mediál felé helyezve a kirotáció, ellenkező irányban a berotáció ítéltető meg. Csípőízületet érintő arthrosisban általában elsőként az abdukció szűkül be. Bechterew-kórban a csípőízületi flexiós contractura (azaz az extenzió beszűkülése) lehet észlelhető. A csípőízület kívülről nem tapintható. Tapintással a trochanter maior fölött észlelt nyomásérzékenység periartitis coxae jele lehet. Intraarticularis folyadékgyülem ultrahangos vizsgálattal mutatható ki).

A háton fekvő betegen a térdízülettel folytatjuk a vizsgálatot. Az egészséges térdízületben 15 foknyi hiperextenzió és 130 foknyi flexió vihető ki. Tapintással keresni kell térdízületi folyadékgyülemet (az egyik kéz terpesztett hüvelyk és mutatóujjával a femur alsó harmadán, a térdízület proximális részétől disztál felé nyomást gyakorolva a másik kezünkkel a patella alatt két oldalon ballotálva kevés folyadékgyülem is kimutatható. Természetesen figyelni kell a gyulladás egyéb tüneteire. A térdízület mozgásakor tapintással lehet észlelni az ízület ropogását. A finomabb krepitáció súlyosabb porcelváltozást jelez. A térdízület mozgásakor észlelhető egyedi kattánások nem körjelzőek. A patella disztális részén kétoldalt a meniscusok tapadásának nyomásérzékenysége vizsgálható. Elakadási tünet (a beteg a térdízületben járás közben hirtelen nagy fájdalmat érez, megáll, kicsit igazítva a térdén fájdalom nélkül továbbmegy) és a meniscus táj nyomásérzékenysége a meniscus leszakadására utal. Az „asztalfiók-tünet”

pozitivitása (a térd 90 fokos flexiós helyzetében a femurral párhuzamosan a lábszárat előre húzva kitérést észlelünk) a keresztszalagok; a nyújtott térd mellett a lábszárat oldalt mozgatva észlelhető kitérés valamely oldalszalag sérülésére utal. Gyakran észlelhető nyomásérzékenység az adduktor izmok tapadási pontján a tuberositas tibiae-nek megfelelően akár coxarthrosisban, akár térdarthrosisban, illetve valgus deformitású térd esetén. A térdet hason fekvő helyzetben is majd vizsgálni kell: Baker-cystát találhatunk.

A bokaízületben (tibiotalaris ízület) plantárflexió (45 fok) és dorzálflexió (20 fok); a talocalcanealis és a transversalis tarsalis ízületben everzió és inverzió (20–30 fok) végezhető. A tibiotalaris ízület egyoldali gyulladása szeronegatív spondylarthritisen gyakran észlelhető, ilyen esetekben Achilles-tendinitis, az Achilles-ín tapadási pontjának enthesitise is gyakran együtt jár, melyet az Achilles-ín tapadási pontjának nyomásérzékenysége, duzzanata, melegsége jelez.

Az I. MTP ízület hiperakut gyulladása a köszvényes roham típusos megjelenési formája (podagra). Ilyen esetben az ízület duzzadt, forró, rendkívül nyomásérzékeny, a legkisebb mozgás is fokozza a fájdalmat.

A lábon az MTP és PIP és DIP ízületi sort kell végigtapintani, megfigyelni és rögzíteni a deformitások jelenlétét: a hosszanti- és harántboltozat lesüllyedése, hallux valgus („bütyök”), kalapácsujj. A talpi részen, az ujjak dorzális felszínén és a „bütyöknek” megfelelően észlelt bőrkeményedések jelzik, hogy a deformitások miatt a cipő nyomja az adott területet, sok szenvedést okozva a betegnek. Cukorbetegben a diabéteszes neuropathia miatt a beteg nem érzi a cipő általi kompressziót, ezért súlyos bőrelhalás, ennek befertőződése után osteomyelitis, sepsis alakulhat ki („diabéteszes láb”).

Ezután a beteget megkérjük, hogy forduljon hasra. Hason fekvő helyzetben a térdet flektálva vizsgáljuk a femorális jelet: pozitivitása (azaz a beteg a térdízület flektálása közben kialakuló fájdalom miatt a csípőízületet flektálja) arra utal, hogy a n. femoralis a gyökök táján discus-protrusio vagy -hernia miatt rögzített és vongálása váltja ki a fájdalmat.

Ebben a helyzetben még egyszer végigvizsgáljuk a processus spinosusokat, nyomásérzékenységet és a paravertebrális izmokat, nyomásérzékenységet és izomspasmust keresve. Valamely csigolya processus spinosusának nyomásérzékenysége célzott rtg.-vizsgálatot javall, mivel felmerül a csigolyafolyamat gyanúja: osteoporosis, csigolyakompresszió, tumormetasztázis, myeloma multiplex manifesztáció, septicus csontfolyamat. A paravertebrális izomzatban körülírt spasmus és nyomásérzékenység jelezheti a porckorongsérvet vagy protusiót.

A mozgásszervi anamnézis és a fizikális státusz gondos írásbeli rögzítése után megállapítjuk az iránydiagnózist, annak alapján további vizsgálatokat indikálunk, amelyek között különös jelentősége van a képalkotó eljárásoknak.

Mono-, oligoarthritis differenciáldiagnózisa

Az érintett ízületek száma szerint megkülönböztetünk monoartritist (egy ízület gyulladása), oligoartritist (maximum 4 ízület gyulladása) és polyartritist (5, illetve több ízület gyulladása).

A szimmetricitás kérdése: rheumatoid arthritisben szimmetrikus polyartritist észlelünk, a mono-oligoarthritisek aszimmetrikusak.

A migrálás kérdése: reumás lázra a migráló arthritis jellemző, azaz egyik helyen megszűnik, másikon előjön a gyulladás. A többi mono-oligoarthritis megmarad az elsőként érintett ízületben is, majd progrediálón kialakulhat egy másikban.

Általános tünetek értékelése. Láz: szeptikus arthritisben szeptikus lázmenet, a többiben változó lázmenet lehet (*Brucella* indukálta reaktív arthritisben unduláló lázmenet). Köszvényes rohamban is magas láz fordulhat elő.

Extraartikuláris tünetek értékelése: gasztrointesztinális (*Yersinia*-fertőzésben ileocecalis fájdalom), urológiai (Reiter-szindrómában urethritis) tünetek lehetnek.

Egyidejű betegségek értékelése: diabetes mellitus, rheumatoid arthritis, alkoholizmus szeptikus arthritisre hajlamosítanak. A szóba jövő kórkepek a következők.

Szeptikus arthritis

Hajlamosító betegség lehet a diabetes mellitus, az alkoholizmus, illetve a rheumatoid arthritis. Előbbi kettőben gyakran atípusos a kórokozó, atípusos klinikai képpel jár és hematogén szórással kerül az ízületbe. Az utolsó gyakran iatrogén (lokális injekciós kezelés) eredetű.

Feltétlenül szükséges az ízületi punkció és a punktatumban bakteriológiai vizsgálata (tenyésztés, üledék direkt kenetfestés Gram szerint). A leggyakoribb kórokozó a *Staphylococcus aureus*. Jellegzetes kezelés: antibiotikum szerint, de diabetesben kinolon + clindamycin vagy imipenem.

Szeronegatív spondylarthritis

Jellemzőik: HLA B27 hisztokompatibilitási antigénnel társulás, rheumatoid faktor negativitás (= szeronegativitás), gerincérintettség (jellegzetesen sacroileitis), enthesitis (jellegzetes enthesitis az Achilles-tendinitis).

Ide tartozó betegségek: spondylarthritis ankylopoetica (Bechterew-kór), reaktív arthritis (prototípus a Reiter-szindróma), gyulladásos bélbetegséghez (Crohn-betegség, colitis ulcerosa) társuló spondylarthritis, psoriasisoz társuló arthropathia.

Reaktív arthritis: élő kórokozó az érintett ízületben nem mutatható ki, az ízületi gyulladást antigén-antitest komplex lerakódása okozza. Az adott kórokozó a szervezet más részében okozott előzetesen szeptikus kórkepet: jellegzetes példa a *Chlamydia trachomatis* által okozott purulens urethritis, ezt követi a reaktív ízületi gyulladás. Van olyan kórokozó, amely reaktív

és szeptikus artritist egyaránt okozhat: gonococcus, salmonella.

Ha a primer góc szexuális tevékenység során keletkezik, szexuálisan akvirált reaktív arthritis a neve (SARA=sexually acquired reactive arthritis): elsősorban *Chlamydia trachomatis*, gonococcus a lehetséges kórokozó.

Reiter-szindróma: a reaktív arthritis egyik változata, amely conjunctivitissal és urethritissel társul. Az eredetileg Reiter által leírt kórkepet *Shigella dysenteriae* okozta.

Reaktív artritist gyakran indukáló kórokozók: *Salmonella typhimurium*, *Salmonella enteritidis*, *Salmonella paratyphi*, *Salmonella heidelberg*, *Shigella flexneri*, *Yersinia enterocolitica* 03, 08, 09, *Yersinia pseudotuberculosis*, *Campylobacter jejuni*, *Campylobacter foetus* (enterális patogének), *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydia psittaci*, *Ureoplasma ureolyticum*, gonococcus (urogenitalis patogének), *Borrelia burgdorferi*.

A reumás láz a reaktív arthritis prototípusa, ma ritkán észleljük, a streptococcus utóbetegségek közé tartozik.

Antibiotikus kezelés kérdése: bár a reaktív arthritis spontán gyógyulásra hajlamosak és az ízületben élő kórokozó nincs, mégis javasolják a kiváltó kórokozónak megfelelő antibiotikus kezelést (*Yersinia* esetén Sumetrolim, *Chlamydia trachomatis* esetén makrolid).

Az indukáló kórokozó szerológiai vizsgálattal azonosítható.

Érdemes minden arthritis esetén szűrővizsgálatként az említett kórokozókat illető szerológiai tesztet elvégezteni.

Arthritis urica (köszvény)

Hevenyen kialakuló, súlyos, lázzal kísért monoarthritis jellemzi, de oligoarthritis is lehet. Jellegzetes lehet az anamnézis (nagyobb étel-ital fogyasztás), de hazai viszonyok között, a belgyógyászati gyakorlatban leggyakrabban a diuretikus kezelés szövődményeként látjuk, de jelentkezhet a kis dózisú aszpirinkezelés komplikációjaként is. Utóbbi kettő a vesékben a húgysavkiürülést gátolja.

Az arthritis oka: intraartikuláris húgysavkristály-kicsapódás. A tű alakú urátkristályt a macrophag fagocitálja, a kristály pedig destruálja a macrophag membránját, a kiszabaduló gyulladásos mediátorok hiperakut gyulladást váltanak ki.

A húgysav-kicsapódásra hajlamosít: magas szérumszint, alacsonyabb pH, alacsonyabb hőmérséklet (utóbbi két tényező a perifériás ízületekben jellegzetesen fennállhat).

Diagnózisában az ízületi punktatumban a jellegzetes, kettősen fénytörő, tű alakú kristályok kimutatása a döntő. Úgynevezett „száraz punkció” is megkísérélhető az I-es MTP (metatarsophalangealis) ízületből. A punktatumban üledék vagy maga a punktatumban (ha csak néhány cseppet nyertünk) tárgylemezre kikenve polari-

zált fényű mikroszkópban vizsgálándó. Ha ilyen nem áll rendelkezésre, normál fényű mikroszkóp használata is szóba jön, megfelelő gyakorlattal nagy biztonsággal lehet azonosítani a jellegzetes, tű alakú kristályt.

Alkoholista cukorbeteg ugyanazon ízület purulens és köszvényes arthritise egyaránt előfordulhat. Ilyenkor a köszvényes roham kezelése és antibiotikum adagolása egyaránt szükséges.

A köszvényes roham kezelése: nagy dózisú nem-szteroid gyulladáscsökkentő (pl. 550 mg naproxen, 150 mg diclofenac, 100 mg indomethacim stb.), vagy kolhicin (óránként 0,5 mg, a tünetek visszafejlődéséig, illetve toxikus tünetek [főleg hányás-hasmenés] megjelenéséig).

A krónikus kezelésben a húgysavszintézis gátlása (allopurinol, Milurit), a húgysavkiürülés fokozása (pro-

benecid, sulfinpyrazon, benzbromaron) jön szóba. Utóbbi gyógyszer csoport jelenleg a hazai patikákban nem beszerezhető. Uricosuriás szer adagolásakor feltétlenül, de egyébként is szükséges a vizelet alkalinizálása, az urátkőképződés megelőzésére (Blemaren-N). Uricosuriás hatása van az ACE-receptor-gátló losartannak és a trigliceridszintet csökkentő fenofibrátnak is.

Ajánlott irodalom

- Klippel JH, Dieppe PA (eds): Rheumatology. Mosby, London, 1996.
- Pánczél P: A mozgásszervek betegségeinek fizikális diagnosztikája és tünettana. In: Tulassay Zs (ed): A belgyógyászat alapjai. Medicina, Budapest, 2007; 170-176.

A COLITIS ULCEROSA AKTUÁLIS KEZELÉSE – 2007

Dr. Banai János

Országos Gyógyintézeti Központ, Budapest

A colitis ulcerosa (CU) kezelése komplex feladat. Krónikus, ismeretlen eredetű betegségről lévén szó, a terápiás célja nemcsak az aktív gyulladás megszüntetése, hanem a panaszmentes állapot fenntartása, a relapszus, sőt a szövődmények megelőzése, ill. gyógyítása is.

A kezelés megválasztásakor több szempontot kell figyelembe venni:

- a beteg általános állapota,
- a betegség lokalizációja, kiterjedése,
- a betegség súlyossága, aktivitása,
- a szövődmények hiánya vagy jelenléte,
- kísérő betegségek.

Az IBD kezelésére több gyógyszer csoport alkalmazható:

1. aminoszalicilsav-készítmények,
2. szteroidok (szisztémás, helyi hatású),
3. immunszuppresszív szerek,
4. biológiai kezelés,
5. egyéb (antibiotikumok, mesterséges tápszerek stb.).

A kezelés stratégiája (1. táblázat)

A folyamat lokalizációja, kiterjedése és súlyossága szerint döntendő el az alkalmazott gyógyszer fajtája és alkalmazásának módja.

Az 5-aminoszalicilsav (5-ASA) a legrégebben ismert és ma is a leggyakrabban alkalmazott szer CU-ban. Első vonalbeli kezelés enyhe és középsúlyos esetben. Remisszió indukciójára és fenntartó kezelésre egyaránt alkalmas. Az 5-ASA főleg helyi, kevésbé szisztémás

hatású. Több támadásponton hat, ugyanakkor mellékhatása kevés. Többféle készítmény is rendelkezésre áll nem csak tabletta, hanem kúp és beöntés formájában is. Ez azért lényeges, mert a hatás erőssége függ a dózistól, tehát hogy milyen koncentrációban éri el a szer a nyálkahártyát. A rectumban és a sigmabélben a helyi kezelés (kúp, klizma) eredményes és elégséges lehet, sőt a legmagasabb intraluminális koncentráció így érhető el. A kúp a rectum, a beöntés (és hab) a sigma és a bal colonfél kezelésére alkalmas. A betegek általában szívesebben vesznek be tablettát, ezért néha idegenkednek a helyi kezeléstől. Megfelelő felvilágosítás után azonban rendszerint elfogadják ezt a terápiás módszert is. A helyi kezelés standard dózisa 1 g mesalasin napi 1–2 alkalommal. Az orális készítmények esetében különböző gyári technológiákkal érik el, hogy az 5-ASA eljusson a vastagbélbe, és ott helyileg kifejthesse a hatását. A Salazopyrin azo-kötését a bélbaktériumok bontják, így válik le az aminoszalicilsav a szulfapiridinről. A Salofalk, Xalazin és Pentasa esetében a hatóanyagot bevonattal látják el, ami a kívánt helyre való eljutást célozza. Fontos az 5-ASA adagja is. Standard dózis 3 g mesalasin/nap. Enyhe CU-ban és a középsúlyos esetek egy részében önmagában az 5-ASA elégséges terápia. Sokszor szükséges a helyi és szisztémás kezelési forma kombinálása, mellyel bizonyítottan javítani lehet az eredményt. Középsúlyos esetben is szükség lehet a kezelés kiegészítésére. Szóba jön a metronidazol, a budesonid vagy a szisztémás hatású szteroidkészítmények adása. Súlyos esetben gyors javulás szinte mindig szteroid adásától várható. Az ilyen állapotú betegek

1. táblázat. A CU kezelésének stratégiája

Enyhe és közepes súlyos betegség

Disztális folyamat	Bal oldali és extenzív colitis
• rektális 5-ASA	• orális 5-ASA
• rektális szteroid	• + rektális 5-ASA
• orális 5-ASA	• + rektális szteroid

Súlyos betegség

Disztális folyamat	Pancolitis
• orális 5-ASA + rektális 5-ASA	• szteroid (iv. vagy orális)
• + rektális szteroid	• + orális 5-ASA
• + orális szteroid	• + rektális kezelés
	• infliximab

Fulmináns betegség

- parenterális szteroid
- cyclosporin iv.
- refrakter esetben műtét

Fenntartó kezelés

Disztális folyamat	Totál colitis
• 5-ASA (rektális vagy orális)	• 5-ASA
• AZA/6MP	• AZA/6MP
	• infliximab

rendszerint kórházi kezelést igényelnek. A parenterális szteroid mellett folyadék-, ion-, vér- és vitaminpótlásra is szükség van. Gondoskodni kell a megfelelő energia-

bevitelről, ami esetenként mesterséges táplálással érhető el. Refrakter esetben iv. cyclosporin A alkalmazása hozhat eredményt, így az akut műtét (totál colectomia) legalább időlegesen elkerülhető.

Súlyos, egyéb kezelésre nem reagáló CU esetén az esetek kb. 60%-ában a biológiai kezelés hatásos. Jelenleg az infliximab (remicade) áll rendelkezésre egyedi import alapján. A belgyógyászati kezeléssel nem befolyásolható beteget meg kell operálni.

A remisszió elérése után CU esetében mindig szükség van fenntartó kezelésre, melyre elsősorban az 5-ASA-készítmények valamelyike javasolt. Alapelve, hogy a remisszió fenntartására ugyanazt a szert használjuk, amivel az indukció történt. Általában az adagot sem változtatjuk. 5-ASA készítményt adunk tartósan, ha a remissziót is ezzel értük el. Haszná, hogy nemcsak a remisszió fenntartása alkalmas, hanem bizonyított a védő szerepe a malignus elfajulással szemben. A tartós szteroidadást kerülni kell. Ha a remisszióindukció nehéz volt, kombinált kezeléssel történt, akkor a fenntartó kezeléshez általában szükséges immunszuppresszió is. Leggyakrabban az AZA/6MP (Imuran)-t alkalmazzuk. A kezelés tartama ebben az esetben kérdéses.

Ha a remissziót biológiai kezeléssel értük el, akkor a fenntartó kezelésre immunszuppresszió mellett 6–10 hetenként ismételni kell az infliximab adását is.

A CU-ban szenvedő betegek kezeléséhez, gondozásához hozzátartozik a rendszeres ellenőrzés (kolonoszkópia, hisztológia, CEA) a carcinoma kialakulásának fokozott kockázata miatt.

A GYULLADÁSOS BÉLBETEGSÉGEKET KÍSÉRŐ OSTEOPOROSIS

Dr. Miheller Pál

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. Belgyógyászati Klinika

A gyulladásos bélbetegségeket (IBD) számos olyan gyomor-bél rendszeren kívüli tünet, illetve kórkép kísérheti, melyek etiológiailag szorosan kapcsolhatók az alapbetegséghez. Az utóbbi években vált nyilvánvalóvá, hogy az IBD-s betegek jelentős hányadában a csont ásványianyag-tartalma csökkent. Vitatott, hogy az IBD-hez kapcsolódó csonttritkulás az alapbetegség kezelésének szövödménye, vagy pedig újabb extraintesztinális manifesztációról van-e szó. Számos megfigyelés szerint a friss, nem kezelt, illetve jelentős felszívódási zavarral nem járó betegekben is számolni kell csonttritkulással.^{1,2,3} Ezek a megfigyelések arra engednek következtetni, hogy a csont ásványianyag-tartalmának IBD-hez társuló csökkenése a bélbetegséget fenntartó kórtani folyamatokkal lenne összefüggésben, nem pedig a felszívódási zavar vagy a kezelés szövödménye.

Epidemiológia

IBD-ben az osteoporosis előfordulási gyakoriságának megítélése nehéz, mert a betegek általában fiatalok, gyakran 30 év alattiak. Néhány szerző Z-score (a standard deviációtól való eltérés korra és nemre korrigálva), mások pedig a WHO ajánlásának megfelelően a t-score (30 éves korban mért csúcs-csonttömegtől való eltérés standard deviációban, nemre korrigálva) alapján állítják fel az osteoporosis diagnózisát. Ez utóbbit tartva szem előtt, IBD-ben az osteoporosis gyakorisága 5–40%, osteopenia pedig a betegek 16–77%-ában mutatható ki.^{1,4} Tovább nehezíti a pontos epidemiológiai felmérést az, hogy az oszteodenzitometria nem tud különbséget tenni a csontok ásványi- és szervesanyag-tartalmának csök-

kenését jelentő osteoporosis és a kizárólag a kalciumhiánnyal jellemezhető osteomalacia között.

Etiológia

IBD-ben számos olyan tényező vezethet osteoporosis-hoz, melyek az átlagnépességben nem tartoznak a veszélyeztető tényezők közé.

Nagy beteganyagot feldolgozó tanulmányok eredményei alapján a CD-betegek 43%-a, míg a CU-s betegek 34%-a részesül szteroidkezelésben.⁵ IBD-ben az osteoporosis inkább a kisebb tömegű, de nagyobb felületű, ezért gyorsabb anyagcserét folytató trabekuláris csontállományra, és nem a kortikális állományra jellemző. A kortikoszteroidok hatása dózisfüggő, 5 mg/nap prednisolon már a kezelés első néhány hetében fokozza a csontásványianyag-vesztését.⁶ Kis dózisú szteroidkezelés esetén a másodnaponta adott kortikoszteroid ugyanolyan összdózis mellett egyéves követés után nem bizonyult porogénnek,⁷ nagyobb dózisok esetén azonban az alternáló adagolás nem védte ki a csontokra gyakorolt hatást.⁸ A lokálisan alkalmazott szteroidok (budesonid) is hordozzák a csonttrikulás kialakulásának lehetőségét.⁹

Az IBD konzervatív kezelésében alkalmazott 5-aminoszalicilsav-származékok csontokra kifejtett hatását még nem tanulmányozták. Cyclosporinnal csak állatkísérletes eredmények ismertek, mértékadó humán adat nem áll rendelkezésre. Az anti-TNF α kezelés csontokra való hatása előnyös.¹⁰

A vékonybélreszekción átesett vagy vékonybelet is érintő IBD-ben szenvedő betegekben a felszívódási zavar részeként számolnunk kell kalcium-malabszorpcióval. Hypocalcaemia esetén a másodlagos hyperparathyreosis az osteoclastok aktivációját tovább fokozza.¹¹

A fiatal IBD-s betegek testtömegindexe (body mass index – BMI) – mely a csúcs-csonttömeg elérését jelentősen befolyásolja – általában elmarad az egészséges népességre jellemző értéktől.¹² A később bekövetkező nemi érés szintén késleltetheti a csúcs-csonttömeg elérésének időpontját és mértékét.

A kockázati tényezők közé tartozik még néhány életviteli jellemző, mint a dohányzás, az alkoholfogyasztás és az inaktivitás.

Patogenezis

Felnőttekben a csontformáció és a csontreszorpció párhuzamosan zajlik, úgynevezett kapcsolt folyamatként. Ez a kapcsoltág a TNF-receptor család tagjainak, az oszteoprotegerin (OPG) szabályozott elválasztásán alapul. Az oszteoprotegerin egyik fő biológiai funkciója az osteoclastok érésének gátlása. Számos szövetben, így a tüdőben, szívben, vesében, májban, és a belekben is kimutatták mRNS-ét. Az OPG ligandja a TNF-ligand család tagja, a RANKL (receptor activator nuclear factor kappa B ligand). Az NF κ B (nuclear factor kappa-B) olyan fehérje, mely bizonyos gének promoter régiójához kötve befolyásolja azok átíródását. A RANKL fő bio-

lógiai funkciója az osteoclastok érésének elősegítése. A RANKL mRNS-ének koncentrációja a csontokban és a csontvelőben a legmagasabb. A RANKL receptora, a RANK is elsősorban a csontokban található, a praeosteoclastokon helyezkedik el. A RANKL-RANK kötés az osteoclastok érését, ezzel a csontbontást segítik elő, míg a csapda-receptorként működő OPG RANKL-t kötve gátolja a csontbontást (1. ábra).

Ismert adat, hogy a TNF- α -nak nagy szerepe van a Crohn-betegség kialakulásában, néhány éve az anti-TNF- α monoklonális antitestkezelés is elérhető. A TNF- α azonban nem csak a belekre, hanem a csontokra is hat. Meggátolja az osteoblastok differenciálódását,¹³ elősegíti az osteoclast funkcióit,¹⁴ gátolja az osteoclastok apoptózisát, ezzel megnyújtja az élettartamukat.¹⁵ Bizonyos tehát, hogy az IBD-ben kimutatható emelkedett TNF- α -koncentráció és a fokozott csontreszorpció között összefüggés van. Emellett számos egyéb gyulladásos citokinnek (IL1, IL6, IL18) is szerepe van a csontok anyagcseréjében.

A szteroidok számos ponton befolyásolják a kalciumháztartást, illetve a csontok mineralizációját.¹⁶ A felsoroltakon kívül újabb eredmények szerint gátolják az OPG-elválasztást és elősegítik az OPGL-termelést is.¹⁷

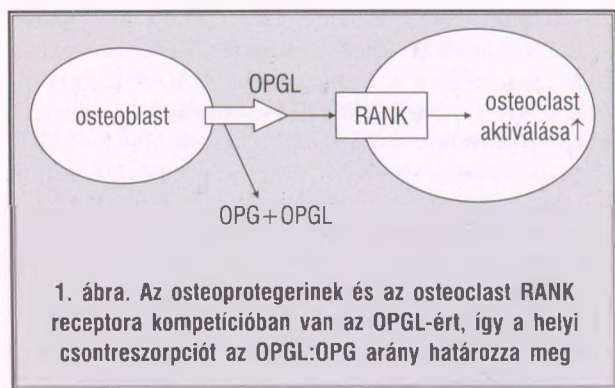
Diagnózis

Az osteoporosis megállapításának legelfogadottabb módszere az oszteodenzitometria, mely DEXA (dual-energy X-ray absorptiometry – DEXA) módszerrel történik. A készülék a csontdenzitást g/cm²-ben adja meg, ez az az érték, mely a törések előfordulási valószínűségével legjobban párhuzamba hozható. A DEXA előnye hogy gyors, reprodukálható, kis sugárterheléssel jár (egy mellkasröntgen 1/6 része), viszonylag olcsó. Hátránya, hogy a kis változások megítélésére nem alkalmas, hiszen a mérések 3–6% hibahatárral készülnek, valamint nem tesz különbséget osteoporosis és osteomalacia között.

Az oszteológiában alkalmazott laboratóriumi paraméterek elsősorban a csontanyagcsere-zavar etiológiájának vizsgálatában segítenek. A szérumszint és vizeletkalcium, parathormon, (25)OH-D-vitamin méréssel különbséget tehetünk az osteomalacia és az osteoporosis között. Az elkülönítő diagnosztikának a kezelés szempontjából nagy jelentősége van. A csontspecifikus markerek (vizelet N-telopeptid, oszteokalcin, béta-crosslaps) hasznos eszközök a terápia hatékonyságának mérésében.¹⁸ Míg a denzitometriás eredmények értékelhető változásához évek kellene, és a kapott eredmények az említett hibahatárok miatt nehezen értékelhetők, addig a laboratóriumi paraméterek gyors változása tájékoztat a kezelés hatékonyságáról.

Követés, kezelés

Tapasztalataink szerint a diagnózis felállításakor indokolt a csontok állapotának és a metabolizmus néhány



paraméterének rögzítése. A Brit Gasztroenterológiai Társaság ajánlása is javasolja a diagnózis felállításakor az oszteodenzitometriás vizsgálat elvégzését.¹⁹ Ilyenkor kell döntenünk az esetleges kezelés szükségességéről, és annak módjáról. A kontrollvizsgálatok gyakoriságát a kiindulási állapot és a járulékos kockázati tényezők függvényében kell meghatároznunk.

Bármelyik álláspontot is választjuk, szükség esetén a DEXA-vizsgálat elvégzése mellett laboratóriumi paraméterek vizsgálata is szükséges. A szérumban kalciumszintet az albuminszinttel korrigálni kell, hiszen a kalcium bizonyos része fehérjéhez kötött. Hypocalcaemia, csökkent D-vitamin-koncentráció osteomaláciát valószínűsít, ilyenkor a kalciumpótlás elengedhetetlen. A D-vitamin szérumszintjének vizsgálata az osteoporosis és osteomalacia elkülönítésében fontos, főleg azokban, akikben a vékonybél is érintett, vagy pedig bélreszekció történt.

Ha a T-score > -1, tehát BMD-csökkenés nem állapítható meg és a törési kockázat sem fokozott, IBD-s betegekben javasolt a kockázati tényezők számának csökkentése (aktív életmód, dohányzás elhagyása), gyógyszeresen pedig fokozott kalciumbevitel (napi 1200–1500 mg) és napi 400 mg D-vitamin szedése ajánlott. Nagy beteganyagban tett megfigyelések szerint napi 1200–1500 mg Ca és napi 400 NE D-vitamin alkalmazása megelőzi a csonttrikulás kialakulását.²⁰ Ha a beteg tartósan kortikoszteroid-kezelésben részesül, akkor napi 1500 mg Ca és 800 NE D-vitamin szedése javasolt. A vizelet Ca-koncentrációját ellenőriznünk kell, és hypercalciuria esetén a pótlás mértéke csökkentendő.

Az osteopeniás és osteoporosisos IBD-s betegeknek (-1 > T-score) az életmódi változtatásokon, a Ca- és D-vitamin-pótláson kívül hatékony gyógyszeres kezelést kell alkalmazni. Posztmenopauzás nőbetegek esetén a hormonpótló (HRT) vagy szelektív ösztrogénreceptor-módosító (SERM) kezelés jöhet szóba, ha ellenjavallat nem áll fenn. Mindkét kezelés hátránya, hogy thromboemboliára hajlamosítanak, melynek veszélye IBD-s betegekben egyébként is fokozott az átlagpopulációhoz képest.

IBD-s betegek csonttrikulásának kezelésére egyelőre a legmegfelelőbb készítmények a biszfoszfátok.^{21,22}

Hároméves alendronat-kezelés felére csökkentette a csonttörések számát posztmenopauzás nőkben,²¹ a risedronat pedig a szteroid indukálta BMD-csökkenést is jelentősen mérsékli. A szteroid indukálta osteoporosis megelőzésében már napi 5 mg alendronat vagy risedronat hatékony. A szájon át adott biszfoszfátok jelentős mellékhatása lehet a nyelőcső nyálkahártyáján léziók kialakulása. Az újabban, más indikációkban alkalmazott parenterális készítmények emésztőrendszeri mellékhatásaira vonatkozó tapasztalat még nem áll rendelkezésre.

A kezelés hosszú távú ellenőrzésére évenkénti DEXA-vizsgálatot ajánlunk a kezelés első 5 évében. Az összehasonlíthatóság érdekében fontos, hogy ugyanazon a készüléken történjen a mérés. A Brit Gasztroenterológiai Társaság ajánlása szerint, amennyiben a kezelés ellenére a BMD a kiindulási értékhez képest több mint 4%-kal csökken, akkor módosítani kell a kezelést.

Ajánlott irodalom

1. Bjarnason I, Machperson A, Mackintosh C et al.: Reduced bone density in patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 1997; **40**: 228-33.
2. Szathmári M, Prónai L, Tulassay Z: Altered bone metabolism in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 1998; **93**: 848-849.
3. Sakellariou GT, Moschos J, Berberidis C et al.: Bone density in young males with recently diagnosed inflammatory bowel disease. *Joint Bone Spine* 2006; **73**(6): 725-8.
4. Dinca M, Fries W, Lusietto G és et al: Evolution of osteopenia in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 1999; **94**(5): 1292-1297.
5. Bernstein CN, Blanchard JF, Leslie W et al.: The incidence of fracture among patients with inflammatory bowel disease – a population-based cohort study. *Ann Intern Med* 2000; **133**: 795-799.
6. Scott EM, Scott BB: A strategy for osteoporosis in gastroenterology. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998; **10**(8): 689-698.
7. Rueggesser P, Medici TC, Ankiler M: Corticosteroid induced bone loss: A longitudinal study of alternate day therapy in patient with bronchial asthma using quantitative computer tomography. *Eur J Clinical Pharmacol* 1983; **25**: 615-620.
8. Gluck GK, Murphy WA, Hahn TJ et al.: Bone loss in adults receiving alternate day glucocorticoids therapy: A comparison with daily therapy. *Arthritis Rheum* 1981; **4**: 892-898.
9. Clino M, Greenberg GR: Bone mineral density in Crohn's disease: A longitudinal study of budesonide, prednisone and nonsteroid therapy. *Am J Gastroenterol* 2002; **97**: 915-921.
10. Miheller P, Muzes G, Zagoni T, Toth M, Racz K, Tulassay Z: Infliximab therapy improves the bone metabolism in fistulizing Crohn's disease. *Dig Dis* 2006; **24**(1-2): 201-206.
11. Valentine JF, Sninsky CA: Prevention and treatment of osteoporosis in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 1999; **94**(4): 878-883.
12. Issenman RM: Bone mineral metabolism in pediatric inflammatory bowel disease. *Inf B Dis* 1999; **5**(3): 192-199.

13. **Berstein CN, Blanchard JF, Leslie W et al.:** The incidence of fracture among patients with inflammatory bowel disease – a population-based cohort study. *Ann Intern Med* 2000; **133**: 795-799.
14. **Herzog D, Bishop N, Glorieux F et al.:** Interpretation of bone mineral density values in pediatric Crohn's disease. *Inf B Dis* 1998; **4(4)**: 261-267.
15. **Kaji K, Katogi R et al.:** Tumor nekrosis factor alpha-induced osteoclastogenesis requires tumor nekrosis factor receptor-associated factor. *J Bone Min Res* 2001; **16**: 1593-1599.
16. **Tóth M, Tulassay Zs:** Glükokortikoid indukálta osteoporosis. *Orv Hetil* 2000; **141**: 219-233.
17. **Hofbauer LC, Gori F et al.:** Stimulation of osteoprotegerin ligand and inhibition of osteoprotegerin production by glucocorticoids in human osteoblastic lineage cells: Potential paracrine mechanisms of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Endocrinology* 1999; **140**: 4382-4389.
18. **Clino M, Greenberg GR:** Bone mineral density in Crohn's disease: A longitudinal study of budesonide, prednisone and nonsteroid therapy. *Am J Gastroenterol* 2002; **97**: 915-921.
19. **Scott EM, Gaywood I, Scott BB:** Guidelines for osteoporosis in coeliac disease and inflammatory bowel disease. *Gut* 2000; **46 (Suppl. 1)**: 11-18.
20. **Peacock M, Liu G, Carey M et al.:** Effect to calcium or 25 OH Vitamin D3 dietary supplementation on the bone loss at the hip in men and woman over the age of 60. *J. Clin Endocrinol Metabol* 2000; **85**: 3011-3019.
21. **Black DM, Cummings SR, Karpf DB, Cauley JA, Thompson DE, Nevitt MC, Bauer DC, Genant HK, Haskell WL, Marcus R, Ott SM, Torner JC, Quandt SA, Reiss TF, Ensrud KE:** Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *Fracture Intervention Trial Research Group. Lancet* 1996; **348**: 1535-1541.
22. **Haderslev KV, Tjellesen L, Sorensen HA et al.:** Aledronate increases lumbar spine bone mineral density in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2000; **119(3)**: 639-646.

AZ AUTOIMMUN BETEGSÉGEK ÚJABB KEZELÉSI LEHETŐSÉGEI

Dr. Fekete Béla

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, III. Belgyógyászati Klinika

A leggyakrabban előforduló szisztémás autoimmun kórképek kezelésével kapcsolatos alábbi összeállítás szervesen kapcsolódik e betegségek diagnosztikájával foglalkozó előadás összefoglalójához. Az ajánlott terápiás eljárások elsősorban a Harrison's Principles of Internal Medicine 16. kiadásának és a 2006-ban megjelent Klinikai Immunológia (szerk.: Czirják László) megfelelő fejezetein alapulnak, de figyelembe vettem néhány megalapozott terápiás közlemény adatait is. A tárgyalt betegségekre vonatkozó, hazai gyakorlatban is ajánlható biológiai, illetve kísérletes gyógymódokat az adott kórképeknél megtalálja az olvasó.

Rheumatoid arthritis és rokon kórképek (külön előadás keretében hangzott el)

Szisztémás lupus erythematosus (SLE) kezelése

- a) Leggyakrabban használt gyógyszerek, dózisok:
 - Glükokortikoidok GC (prednisolon, methylprednisolon [MP]): 0,5–1 mg/kg/nap, ill. 0,07–0,3 mg/kg/nap; súlyos esetekben iv. MP 1 g/nap (pl. 3 napig)
 - Cyclophosphamid (CY): 7–25 mg/kg/hónap 6 hónapon át (+Mesna)
 - Mycophenolat mofetil – MMF: lupus nephritisben 1,5–3 mg/kg/nap
 - Azathioprin (AZ): 2–3 mg/kg/nap p. o.
 - NSAID, szalicilátok (maximális dózisok)

– Dehydroepiandrosteron (Prasteron): 100–200 mg/nap (GC-függő osteoporosisban, de csökkenti az IL-10-szintet is)

b) Lupus nephritis proliferatív (WHO III, IV, V) formáinak kezelése:

Glükokortikoidok (GC):

- 0,5–2 mg/kg/nap p. o. 4–6 hétig, vagy
- 1000 mg/nap 3x, majd 0,5–1 mg/kg/nap 4–6 hétig
- dózis csökkentése az aktivitás függvényében, fenntartó adag: 5–10 mg/nap vagy 10–20 mg/másnaponta (hónapokig, évekig)
- relapszus esetén átmeneti dózisemelések
- GC-kezelést befolyásoló tényezők figyelembevétele!

Cyclophosphamid (CY) a fenti GC-kezeléssel kombinálva:

– 500 mg/m² CY iv. havonta, 6 hónapig majd még 2 negyedévi dózis

A GC+CY indukciós kezelést követően opcióként AZ (2–3 mg/nap) p. o. 2 éven át

Mycophenolat mofetil (plusz GC): 2–3 g/nap per os 1 évig

Cyclosporin A: GC-rezisztens cytopenia esetén ajánlott

Methotrexat: nephritisben nem ajánlott (arthritisben javasolt)

Leflunomid: vizsgálat alatt

c) Antifoszfolipid szindróma (APS): vénás vagy artériás thrombosis vagy/és ismételt vetélés, plusz legalább két alkalommal aPL-pozitivitás:

- thromboemboliás epizód: heparin, LMW heparin (utóbbi előnyösebb), majd meghatározatlan ideig kumarin származékok (INR: 3.0!)

- Katasztrofális APS (CAPS): infekció kontroll, antikoagulánsok, plazmaferézis, IVIG-kezelés

- NB: az antifoszfolipid antitestek (aPL)- és lupus antikoaguláns (LA) szintjei nem függenek szorosan össze a thrombosis kockázatával

d) Mikrovaszkuláris trombotikus krízis: hemolízis + thrombocytopenia + mikrovaszkuláris thrombosis (vese, agy és más szövetek):

- plazmacsere vagy plazmaferézis (GC vagy citosztatikumok nem hatásosak)

e) Lupus dermatitis:

- UV-fény elleni védelem (napvédők: legalább 15 SPF, de optimális a 30+)

- helyi GC: arcra közepes, egyéb területeken nagyobb dózisok

- retinoidok

- szisztémás GC (kiterjedt, viszkető, bullosus, ulceráló formák)

- hydroxychloroquin, MTX, AZ, dapsone, thalidomid, helyi tacrolimus

f) SLE és terhesség (fertilítás normális, vetélés 2–3-szoros összefüggően a betegség aktivitásával, aPL és nephritis jelenlétével):

- mérsékelt betegségaktivitás esetén: minimálisan szűkítő GC-dózisok

- relapszus esetén: „agresszív” GC-kezelés, szülés előrehozása, ill. abortus (a rizikót a vese-, szív- és agy érintettsége fokozza)

- anti-Ro esetén: főtális kardiális monitorozás

- aPL jelenléte esetén: LMWH + kis dózisú aspirin

g) Preventív kezelések SLE-ben:

- influenza- és pneumococcus-vakcináció

- osteoporosis-prevenció

- hypertonia, atherosclerosis, obesitas, hyperglykaemia, dyslipidaemia-kontroll

Sjögren-szindróma kezelése

a) Száraz szem:

- helyi stimuláció (ciklikus adenosin-monofoszfát, cyclosporin)

- szisztémás stimuláció (3×5 mg pilocarpin, 3×30 mg cevimeline)

- nedvesítés (műköny, elektrolitok, saját vérplazma szemcsepp)

- ductus nasolacrimalis elzárása, lágy kontaktlencse, corneatranszplantáció

- elkerülendő: dohányfüst, száraz, szeles levegő, anticholinerg szerek, diuretikumok

b) Száraz száj:

- szájhygiéné minden étkezés után, fluoridos fogápolás

- nedvesítés: gyakori vízivás, öblögetés

- helyi stimuláció: cukormentes ráágumi, pasztilla

- orális candidiasis: helyi nystatin, clotrimazole

c) Parotiszduzzanat:

- lokálisan nedves meleg alkalmazása

- antibiotikumok, analgetikumok

- állandósult, kemény duzzanat esetén lymphoma kizárása

d) extraglanduláris manifesztációk:

- arthritis: hydroxychloroquin (200–400 mg/nap) vagy methotrexat – MTX (0,2–0,3 mg/kg/hét) plusz GC (<10 mg/nap)

- Raynaud-jelenség: mint szisztémás sclerosis (SSc) esetén

- renális tubuláris acidosis: bikarbonát adása

- vasculitis: standard kezelések

- lymphoma: standard kezelések

- experimentális kezelés: rituximab (anti-CD20 monoklonális antitest)

Szisztémás sclerosis (SSc) kezelése

a) Leggyakrabban használt gyógyszerek:

- d-penicillamin: ajánlható (125 mg/másnaponta; nagyobb dózis nem előnyös)

- cyclophosphamid (CY): tüdő- és bőrmánifesztációkban hatásos lehet

- immunszuppresszió és őssejt-transzplantáció: hatásos, de sok a mellékhatás

- glukokortikoidok indikációi: korai bőrtünetek oedemás fázisa és/vagy ízületi és ingyulladás (≤ 10 mg/nap); myositis, pericarditis: 20–30 mg/nap (minél előbb csökkentendő, MTX/AZ hozzáadás); NB: 15 mg/nap fölötti tartósabb adagolás veszélye: sclerodermás renális krízis

- Colchicin: bizonytalan hatású

- rekombináns humán INF- γ : minimális előnyök, sok mellékhatás

- INF- α : nem hatásos

- rekombináns humán relaxin: nem vált be

- chlorambucil, azathioprin (AZ), cyclosporin, MTX, 5-FU: nincs egyértelmű jó hatás

- minocyclin, thalidomid, etanercept: hatásosságuk bizonytalan

- trombocita-ellenes terápia: hatástalan

b) Raynaud-szindróma:

- elkerülendő: hideg, huzat, légkondicionálás, amfetamin, ergotamin, béta-blokkolók

- előnyös: tartós nifedipin, nitroglycerin paszta, sildenafil, losartan, ketanserlin, szerotonin re-uptake gátlók, iloprost, alprostadil, endotelin-1 receptor antagonisták, pentoxifyllin, ganglion-blokkád, cervicalis és/vagy digitális szimpatektomia, arteria ulnaris revaszkularizáció

- bőrápolás (hidrofil krém, olajos fürdő, torna, maszázás, ujjvédő, fekélyek kezelése, calcinosis (warfarin)

c) reflux oesophagitis, dysphagia, malabsorptio: anti-biotikum (két-hetente rotálva), iv. hyperalimentáció)

d) intestinális pseudoobstructio: octreotid

e) arthritis: NSAID, GC, fizikoterápia

f) alveolitis: CY, GC (korai esetek), N-acetylcystein

g) tüdőinfekciók: antibiotikum, Pneumovax- és influenzaoltás

h) pulmonális hypertonia: oxigén, antikoaguláció, Ca-csatorna-blokkoló, prostacyclin (epoprostenol), transzplantáció, endotelin-1-receptorblokkoló (Bosentan)

i) renális hipertenzív krízis: propranolol, clonidin, minoxidil, ACE-gátlók, dialízis; a transzplantáció legtöbbször nem opció!

Eosinophil fasciitis: *perzisztáló esetekben kis- vagy közepes dózisú GC*

Polymyositis (PM), dermatomyositis (DM) kezelése

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

– AZ: 2–3 mg/kg/nap (mérsékelten súlyos)

– CY: 2–3 mg/kg/nap (súlyos esetek, pulmonális érintettség)

– MTX: 7,5–25 mg/hét

– Cyclosporin A: 5 mg/kg/nap, majd 2,5–3,5 mg/nap

– IVIG: juvenilis DM, refrakter esetek

– Fizioterápia, gyógytorna: passzív átmozgatás, inak melegítése, ülés és állás 'tanulása', orthosis (Achilles-ín), nyakrögzítő, légzési fizioterápia, izometriás gyakorlatok, korai aktív torna, izotóniás torna

Kevert kötőszöveti betegség kezelése

Mint a szindrómát képező betegségek kezelése.

Szisztémás vasculitisek kezelése

a) Wegener granulomatosis (WG):

• Indukciós kezelés (kb. 3–4 hónap)

– GC: 1 mg/kg, max. 80 mg/nap p. o.; súlyos esetben 250–1000 mg iv MP)

– CY: 2 mg/kg/nap p. o., vagy 15–20 mg/kg iv. két-hetente – havonta) hasonló hatékonyságú; utóbbi előnye a ritkább infekció és leukopenia, hátránya a több relapszus

– Mycophenolate mofetil (MMF): 2–3 g/nap

– MTX és AZ: közel azonos remissziós ráta 6 hónapra, de később több relapszus (nephritisben jobb a CY)

– Alemtuzumab (CAMPATH-1H): experimentális kezelés

• Fenntartó kezelés formái

– a beteg a remisszió elérése után még minimum 1 évig kap CY-t (1,5–2,0 mg/kg/nap p. o., vagy 15–20 mg/kg/hó iv. dózisban)

– 3–4 hónapos CY-al végzett indukciós kezelés után AZ-ra lehet (0,5–3 mg/kg/nap) átváltani, és legalább 1–2 évig adni. A 3. hónapban történt váltás ugyanolyan eredményt ad, mintha a betegek a megfigyelési időszakban (18 hónapig) CY-t szedtek volna

– előzetes eredmények alapján valószínűleg ugyanilyen jó lesz a MMF-ra való váltás is. Jelenlegi indikációja: AZ-kezelés alatt bekövetkező relapszus

– hólyagtoxicitás (és hólyagrák) megelőzése: iv. CY esetén: 2-merkaptotanszulfonát (MESNA) + hiperhidráció

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

c) Polyarteritis nodosa: mint Wegener-granulomatosis (WG)

d) Mikroszkópikus polyangiitis: mint WG

e) Churg–Strauss-szindróma: GC, vagy mint WG

f) Takayasu-arteritis: GC 40–60 mg/nap, esetleg MTX-el kombinálva, angioplasztika

g) Henoch–Schönlein-purpura: GC 1 mg/kg/nap; glomerunephritisben plazmacsere +CY

h) Idiopathiás kután vasculitisek (a kezeléseik általában nem kielégítőek): antigénstimulus megszüntetése, szisztémás vasculitis kezelése, GC (1 mg/kg/nap), MTX, AZ, Dapson, NSAID, colchicin (CY nem ajánlott)

i) Esszenciális kevert cryoglobulinaemia: INF- α + ribavirin (HCV+ esetekben), GC, plazmacsere

j) Behçet-szindróma: helyi GC, thalidomid (100 mg/nap), aszpirin (325 mg/nap), INF- α , colchicin, szisztémás GC, AZ, cyclosporin A

Polychondritis recidivans

– GC: 40–60 mg/nap (csökkentés után fenntartó dózis: 10–15 mg/nap), intralezionális GC

– Dapson

– refrakter esetekben: citotoxikus gyógyszerek

– szívbillentyűműtét, tracheosztomia

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

AZ AUTOIMMUN BETEGSÉGEK ÚJABB DIAGNOSZTIKUS ELJÁRÁSAI

Dr. Kalabay László

*Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Családorvosi Tanszék és III. Belgyógyászati Klinika
Immunológiai Szakrendelés, Budapest*

Az idetartozó számos betegség közül a jelen tanfolyam keretében a poliszisztémás autoimmun kórképeket és a primer vasculitiseket ismertetjük. A reumatoid arthritist (RA) a reumatológiai fejezet tárgyalja. A területi korlátok miatt hivatkozom a témát részletesen tárgyaló, frissen megjelent magyar és angol nyelvű könyvfejezetekre.

A poliszisztémás autoimmun betegségek

Gyakoribbak, mint gondolnánk. A RA incidenciája 1000 lakosra számítva 0,25–0,5, prevalenciája 5–7, a Sjögren-szindrómáé 10, az SLE incidenciája 0,15–0,5, prevalenciája 0,5 körül van. Az utóbbi években vált különösen fontossá a diagnózis korai felállítása, mert csak a korán elkezdett kezeléssel lehet elejét venni a szövet- és szervkárosodás kialakulásának.

A poliszisztémás autoimmun kórképek mindegyikének és a primer vasculitisek többségének diagnosztikus kritériumrendszere van. A mindennapi gyakorlatban érdemes ezekben a kritériumokban gondolkodnunk, mert szenzitivitásuk és specificitásuk 90% körüli. A diagnózist csak a klinikai panaszok/tünetek és a laboratóriumi/képkalkító kritériumok együttes teljesülése esetén lehet felállítani. A kritériumok ismerete segít a differenciáldiagnosztikában, valamint abban, hogy lásuk a különbséget és az átmenetet a definitív autoimmun kórkép és a nem differenciált autoimmun betegség (NDC) között.

Egyszerre több poliszisztémás autoimmun kórkép kritériuma is fennállhat (overlap szindróma). Ilyen pl.

1. táblázat. Az antinukleáris antitest pozitivitással járó állapotok

- Poliszisztémás autoimmun betegségek
- Autoimmun betegek családtagjaiban, tünetek nélkül
- Gyógyszer-indukálta formák, SLE nélkül
- Krónikus májbetegségek, tüdőfibrosis, primer pulmonális hipertónia, 1-es típusú diabetes mellitus, autoimmun pajzsmirigybetegségek
- Leukaemiák, lymphomák, szolid tumorok – paraneoplasticus jelenség!
- Infekciók: malária, schistosomiasis, trypanosomiasis, tuberculosus, lepra, *Salmonella*, *Klebsiella*, EBV, HIV
- A normál populáció 1–2%-ában

az SLE-RA overlap vagy scleromyositis. Bár a tünetek, szerológiai eltérések átfedhetik egymást, önálló klinikai entitás is lehet, pl. MCTD.

Az autoantitestek vizsgálata

Szűrővizsgálatra ma a humán HEP-2 sejtvonalon végzett indirekt immunfluoreszcenciát (IF) használjuk. Az ANA számos betegségben lehet pozitív (1. táblázat). Az 1:40 körüli titer klinikai panaszok, tünetek hiányában nem diagnosztikus, de a magas (1:160–1:200) titer további vizsgálatokat tesz szükségessé. A festődési mintázatnak önmagában nincs diagnosztikus jelentősége (2. táblázat).

Szisztémás lupus erythematosus (SLE)

Diagnosztikus kritériumok:

1. pillangó-erythema,
2. diszoid bőrléziók,
3. fényérzékenység,
4. orális ulceráció,
5. arthritis,
6. serositis,
7. veseérintettség (proteinuria >0,5 g/nap, cilinderek az üledékben),
8. neurológiai rendellenesség (görcsrohamok vagy pszichózis),
9. hematológiai eltérések (hemolitikus anaemia, leukopenia, lymphopenia, thrombocytopenia),
10. immunszerológiai eltérések (anti-DNS, anti-Sm, anti-kardiolipin, lupus antikoaguláns),
11. ANA-pozitivitás.

A diagnózishoz legalább 4 kritérium megléte szükséges.

Az SLE diagnosztikus és prognosztikus jelentőségű alcsoportjai:

- Szubakut kután lupus erythematosus (SCLE). Papulosquamosus, psoriasiform vagy anuláris bőrtünetek, fényérzékenység, SSA-pozitivitás, jó prognózis jellemzi.
- Neonatális lupus szindróma. Az első félévben jelentkezik, anyai antitestek okozzák. Tünetei: generalizált bőrlézió, autoimmun hemolitikus anaemia, thrombopenia, kongenitális szívblokk, anti-SSA, -SSB pozitivitás. Fogamzóképes nőkben ezért SSA és anti-foszfolipid antitest jelenlétét is vizsgálni kell.

• Gyógyszer indukálta lupus. A vese, CNS és bőr-érintettség ritka. Anti-DNS, anti-Sm negatív, anti-hisztón

2. táblázat. A poliszisztémás autoimmun betegségek diagnosztikájában használt legfontosabb antinukleáris antitestek

Antitest	Társuló betegségek, megjegyzések
Anti-natív (ds)DNS	SLE (>95%). Nagyon specifikus SLE-re. Ismételt negatív eredmény kizárja az aktív SLE-t. Aktivitás követésére alkalmas.
Anti-hisztón	Gyógyszer indukálta lupus (>95%), mononucleosis infectiosa (5–10%) Alacsony titer az egészségesek 1–2%-ában is előfordul.
Anti-centromer	lcSSc, CREST-szindróma (40–80%). Raynaud-szindróma PSS-be való alakulását jelezheti.
Anti-ENA gyűjtőnév	
Anti-SSA (Ro)	SLE (40–50%), Sjögren-szindróma (85–90%), SCLE (60–100%), neonatális lupus: újszülött (90%), anya (100%)
Anti-SSB (La)	Primer Sjögren-szindróma (70–75%), SLE (20–25%), SCLE (23–80%), neonatális lupus (70%)
Anti-Sm	SLE (15–30%). Nagyon specifikus SLE-re, CNS, vese- és bőrléziót jelez.
Anti-Scl-70	PSS (30–70%), CREST (10–20%). dcSSc-t, rossz prognózt jelez. Raynaud-szindróma PSS-be való alakulását jelezheti.
Anti-Th RNP	PSS (14%). lcSSc-t jelez.
Anti-U1RNP	SLE (35–40%), MCTD (95–100%, magas titer). SLE-ben bőr- és nyálkahártya-léziót jelez.
Anti-U3RNP, anti-fibrillarin	PSS (25–30%). dcSSc és lcSSc, myositis, pulmonális hypertonia.
Anti-Jo-1	DM/PM (20–25%). Anti-szintetáz szindróma.
Anti-Ku	SLE (10%). SLE/PSS/myositis overlap-ot jelezhet.
Anti-Mi2	DM (15–20%). PM-ben ritka.
Anti-PM/Scl	PSS (3%), PM (8%). „Sclerodermatomyositis” overlap-ot jelezhet (25%).
Anti-PCNA	SLE (3%). Vese-, CNS érintettséget, társult lymphomát jelez.
Anti-RNS-polimeráz I	PSS (5–40%). Diffúz sclerodermát jelez.

pozitív. Számos gyógyszer okozhatja, leggyakrabban: hydralazin, prokainamid, INH, penicillamin, captopril, hidantoin-származékok.

- Időskori LE. Szerényebb klinikai tünetek, muszkuloszkeletális, vérképtérítés, sicca-szindróma jellemzik. Gyakori a szekunder Sjögren-szindróma. Daganatok kizárása kötelező!

- Szekunder anti-foszfolipid szindróma. SLE-hez 30–40%-ban társul. A szekunder anti-foszfolipid szindróma más esetek felében SLE az alapbetegség.

A központi idegrendszeri (CNS) tünetek részben neurológiai (epilepszia, agyideg lézió, perifériás neuropathia, stroke/TIA, extrapiramidális mozgászavar, migrén, myelitis transversa, Guillain-Barré-szindróma), részben pszichiátriai (organikus pszichoszindróma, diffúz encephalopathia, dementia, orientációs, percepció zavar, pszichózis, neurosis, depresszió, schizophrénia, mánia) lehet. Az agyi vasculitis megítélésére koponya-MR, esetleg az intrathecalis Ig-szintézis vizsgálata szükséges. Az anti-riboszomális antitest CNS érintettséget jelez. A veseérintettség minimális proteinuria és mikrohematuria, nephrosis-szindróma (40–60%) vagy progresszív vesebetegség képében jelentkezhet. Veseérintettség klinikai vagy laboratóriumi jelei esetén célszerű vesebiopsziát végezni, mert a diffúz proliferatív nephritis agresszív terápiát igényel (3. táblázat). A szövettani anyagban jelölni kell a tubuláris atrophia mértékét, az atherosclerosis súlyosságát, az aktív, ill. szklerotizált, fibrinoid nekrotizáló mutató glomerulusok százalékos arányát. A célszerv-károsodások felmérésére

a SLICC/ACR score, a betegség aktivitásának monitorozására a SLEDAI index használatos.

Sjögren-szindróma

Diagnosztikus kritériumok:

1. Szemtünetek (szemszárazság, idegentest-érzés, könny használata naponta).
2. Szájtünetek (szájszárazság, nyálmirigyduzzanat, gyakori folyadékfogyasztás száraz ételekhez).
3. Pozitív szemészeti tesztek (Schirmer-teszt: <5 mm/5 perc, bengálvöröstenst).
4. A kisnyálmirigy-biopsziában legalább egy lymphocytafókusz (>50 sejt/4 mm²).
5. Nyálmirigy-érintettség (nyálmirigy-szcintigráfia, parotis-sziolográfia, csökkent a nem stimulált nyálszekréció).

3. táblázat. A lupus nephritis újabb klasszifikációja (ISN/RPS)

- I. Minimális mezangiális lupus nephritis
- II. Mezangiális proliferatív lupus nephritis
- III. Fokális lupus nephritis
- IV. Diffúz lupus nephritis
- V. Membranózus lupus nephritis
- VI. Előrehaladott szklerotizáló lupus nephritis

6. Autoantitestek (anti-SS-A vagy anti-SS-B, ANA, RF). Diagnózis: a hatból minimálisan 4 kritérium meg­léte esetén. A szekunder Sjögren-szindróma okai: RA, SLE, scleroderma, polymyositis, MCTD, primer biliáris cirrhosis (PBC), krónikus autoimmun hepatitis (CAH), Basedow-kór, Hashimoto-thyreoiditis, poliendokrin au­toimmun szindrómák. A tartós nyálmirigyduzzanat, nyirokcsomó-megnagyobbodás, alacsony C4-szint és krioglobulin-pozitivitás malignus lymphomát jelezhet!

Szisztémás sclerosis (PSS, SSc)

Diagnosztikus kritériumok:

A. Major kritérium: Proximális scleroderma: a bőr szimmetrikus megvastagodása, megkeményedése az uj­jakra és a MCP, ill. MTP ízületektől proximális bőr­területeken is.

B. Minor kritériumok:

1. sclerodactylia,
2. ujjbegyulcusok, csillaghegek, atrophia,
3. bibaziláris pulmonális fibrosis.

A diagnózishoz a major vagy 2 minor kritérium meg­léte szükséges. Kapillármikroszkóppal óriáskapillárisok, vaszkuláris területek figyelhetők meg. A diffúz kután formában (dcSSc) a Raynaud-szindrómát egy éven belül követik a bőrelváltozások. A törzs és a vég­tagok proximális része is érintett, tüdő-, szív-, vese- és gyomor-bél rendszeri érintettség jelentkezik. A limitált kután formában (lcSSc) a Raynaud-szindrómát csak évek múlva követik az egyéb tünetek. Idetartozik a CREST-szindróma.

Kevert kötőszöveti betegség (MCTD)

Diagnosztikus kritériumok:

1. Szerológiai: anti-U1 RNP autoantitest magas ti­terben.
2. Klinikai tünetek:
 - a) Raynaud-jelenség,
 - b) kézhatduzzanat az ujjak orsószzerű megvastagodá­zával vagy sclerodactylia,
 - c) synovitis (polyarthritis-polyarthralgia),
 - d) myositis (CPK-emelkedéssel, EMG-vel vagy biop­siával igazolt),
 - e) acrosclerosis (proximális SSc tüneteivel vagy anél­kül). A diagnózis a szerológiai pozitivitás mellett 4 klinikai tünet fennállása esetén mondható ki.

Polymyositis/dermatomyositis (PM/DM)

Diagnosztikus kritériumok:

1. A proximális végtagizmok szimmetrikus gyen­gesége.
2. Szérum CPK-, LDH-, aldolázemelkedés.
3. EMG: kis amplitúdójú, polifázisos hullámok, ma­gas frekvenciájú tüskék, spontán fibrilláció és pozitív meredek hullámok.

4. Pozitív izombiopszia: mononukleáris sejtes infiltrá­ció, phagocytosis, nekrosis, izomrostok degenerációja és regenerációja, kapilláriselzáródás, kötőszövet felsza­porodása.

5. Bőrtünetek: heliotrop rash, Gottron-papula és -tü­net, V-jel.

Diagnózis: definitív DM: 1, 2, 3, 4-ből 3 fennáll + bőrtünet, valószínű DM: 1, 2, 3, 4-ből 2 fennáll + bőrtünet, lehetséges DM: 1, 2, 3, 4-ből 1 fennáll + bőrtünet, definitív PM: 1, 2, 3, 4-ből 4 fennáll, valószínű PM: 1, 2, 3, 4-ből 3 fennáll, lehetséges PM: 1, 2, 3, 4-ből 2 fennáll. Idős betegben a myositis háttérében okkult tumort kell keresni.

A myositisre specifikus antitestek (MSA) alapján egy­mástól jelentősen eltérő alcsoportok különíthetők el. Az anti-szintetáz szindróma hevenyen kezdődik, arthritis, intersticiális tüdőérintettség, láz, szerelőkéz, Raynaud-jelenség jellemzi. 75%-ban PM, 25%-ban DM képében jelentkezik. Aminsav-tRNS komplex ellen irányuló anti­test (Jo-1, anti-PL7, anti-PL12, anti-OJ, anti-EJ) mutatha­tó ki. A szteroidra adott válasz mérsékelt, a dózis csök­kentésére relapszus jelentkezik. Az 5 éves túlélés 70%. Az anti-SRP (signal recognition particle) szindróma na­gyon akut kezdetű, elsősorban PM képében jelentkezik, és szívérítettséggel jár. Anti-SRP antitestek mutathatók ki. Az 5 éves túlélés 25%. Az anti-Mi2 szindróma DM tüneteivel lép fel, anti-Mi2 antitest mutatható ki. Az 5 éves túlélés 100%. További alcsoportok: gyermekkori myositis, amyopathiás DM, overlap myositis, zárvány­testes myositis, eosinophil fasciitis, eosinophilia-myalgia szindróma, paraneoplasias myositis.

Antifoszfolipid szindróma

Diagnosztikus kritériumok:

Klinikai kritériumok:

1: Bárhol jelentkező artériás vagy vénás thrombosis, szövettanilag jelentősebb gyulladásos jelek nélkül.

2. Terhességi elváltozások:

- a) morfológiailag normális foetus halála a 10. terhességi héten vagy később (egy vagy több alkalommal),
- b) súlyos preeclampsia, eclampsia miatt, vagy súlyos placenta-elégtelenség kapcsán bekövetkező koraszülés a 34. héten vagy azon belül (egy vagy több alkalom­mal).
- c) megmagyarázhatatlan vetélés a 10. terhességi hét előtt 3 vagy több alkalommal – anyai anatómiai, hor­monális, ill. mindkét szülő kromoszomális okainak ki­zárásával.

Laboratóriumi kritériumok (egymástól legalább 6 he­tes időközzel mérve):

- a) IgG vagy IgM típusú anti-kardiolipin antitest kö­zepes vagy magas titerben.
- b) lupus antikoaguláns kimutathatósága,
- c) thrombocytopenia.

A diagnózis: legalább egy klinikai + egy laborató­riumi kritérium megléte.

Antifoszfolipid antitest vizsgálata javasolt a következő esetekben: kötőszöveti megbetegedés gyanúja, artériás és/vagy vénás thrombosis, különösen, ha familiáris halmozódású, visszatérő jellegű, ha 45 év alatt kezdődik, minimális provokációs hatásra jön létre, ha magzati veszteséggel társul, szokatlan helyen alakul ki, és kumarin által indukált bőrnekrózis esetében. Az antifoszfolipid katasztrófa gyors lefolyású, több szervet (leggyakrabban tüdő, agy, bőr, vese) érintő szövőd-mény. Kiváltó okai: infekciók, gyógyszerek (ACE-gát-lók, orális antikonceptívek, tiazidok), sebészeti be-avatkozások, trauma, terhesség, gyermekágy, szülés és az antikoaguláns kezelés hirtelen megszüntetése.

Nem differenciált autoimmun betegség (NDC)

A tartósan fennálló, egyéb okkal nem magyarázható klinikai tünetek és szerológiai eltérések, melyek autoim-mun betegségekre jellemzők, de a diagnosztikus kritériu-mok alapján nem lehet egyetlen specifikus autoimmun kórkép diagnózisát sem felállítani. Nincsenek szigorú diagnosztikus kritériumok: polyarthralgia/polyarthritis, Raynaud-jelenség, myalgia/myositis, bőrképződés, serositis, keratoconjunctivitis sicca, CNS tünetek, légzőszervi eltérések, perifériás neuropathia, FUO, emelkedett We, ANA és citoplazmaellenes antitest pozitívítás. A diag-nózis 2 klinikai és 1 laboratóriumi kritérium megléte-kor állítható fel.

Primer vasculitisek

Jelenleg a Chapel Hill-i felosztást használjuk:

- I. A nagyerek vasculitise:
 1. óriássejtes arteritis,
 2. Takayasu-arteritis.
- II. A közepes méretű erek vasculitise:
 1. polyarteritis nodosa (klasszikus PAN),
 2. Kawasaki kór.
- III. A kiserek vasculitise:
 1. Wegener-granulomatosis (WG),
 2. Churg–Strauss-szindróma,
 3. mikroszkópos polyangiitis (mikroszkópos polyar-teritis, MPA),
 4. Schönlein–Henoch-purpura,
 5. esszenciális cryoglobulinaemiás vasculitis,
 6. kután leukocytoclasticus vasculitis.

A hyperszenzitív vasculitis elnevezést elhagyták. A korábban idetartozó, elsősorban immunkomplex medi-álta vasculitiseket ma a kután leukocytoclasticus, cryog-lobulinaemiás, urticariás és szekunder vasculitisek közé soroljuk. A felosztás vagy diagnosztika szempontjából új kórképeket tárgyaljuk.

Óriássejtes arteritis

Éves incidenciája 50 év felett 7–33/100000.

Diagnosztikus kritériumok (szenzitivitás: 93,5%, specificitás: 91,2%):

1. a betegség kezdete 50 év felett,
2. jellegében, lokalizációjában „új” fejfájás,
3. az a. temporalis nyomásérzékenysége vagy csökkent pulzációja (egyéb okra vissza nem vezethetően),
4. gyorsult vérsejtsüllyedés (<50 mm/ó),
5. biopszia (mononukleáris vagy granulomatosisus gyulladás, óriássejtekkel).

A diagnózis: 3 vagy több kritérium megléte esetén állítható fel. Hyperfibrinogenaemia (8–10 g/l) és emel-kedett CRP (80–100 mg/l) jellemző. Az a. ophthalmica és az aortaív átáramlásának megítélésére color Doppler, CT, MR, angiográfia adhat segítséget.

Anti-neutrophil citoplazmatikus antitest (ANCA)-asszociált vasculitisek

A neutrophil granulocyták plazmájában több mint 30-féle fehérje ellen mutatták ki ANCA termelődését. A c-ANCA típusosan a PR3 proteináz ellen termelődik. Előfordulás: WG: 75–90%-ban, MPA: 25–35%, Churg–Strauss-szindróma: 10–15%, CAH: 45% (itt anti-aktin). A p-ANCA leggyakrabban a mieloperoxi-dáz (MPO) ellen termelődik. Előfordulás: colitis ulce-rosa: 40–80%, szklerotizáló cholangitis: 60–84%, RA: 30–70%, Churg–Strauss-szindróma: 55–60%, MPA: 50–60%, Crohn-betegség: 10–40%, CAH: 33–90%, SLE: 20–30%, WG: 10–15%.

Wegener-granulomatosis (WG)

Diagnosztikus kritériumok (szenzitivitás: 88,2%, spe-cificitás: 92%):

1. nazális vagy orális gyulladás (ulceráció, ill. geny-nyes, véres orrváladék),
2. kóros mellkas-rtg. (nodulák, fix infiltrátumok, ca-vitatio),
3. mikrohematuria (látóterenként >5 erythrocyta vagy vvs-hengerek),
4. szövettan (az artériafal vagy perivaszkuláris terü-let granulomatosisus gyulladása).

A diagnózis felállításához minimálisan 2 kritérium megléte szükséges. A c-ANCA specificitása 90%, ti-terének változása a betegség aktivitási markerének te-kintható.

Mikroszkópos polyangiitis (MPA)

A kis és közepes méretű artériák és vénák ANCA-asz-zociált nekrotizáló vasculitise. Fő szervi manifeszt-ációi: vese, a tüdő, a felső légutak, a bőr, izomzat, gyomor-bél traktus, idegrendszer, szem.

Esszenciális cryoglobulinaemiás vasculitis

II. és III. típusú cryoglobulinaemiában figyelhető meg. Progrediáló glomerulonephritis, motoros neuropathia, szív- és gyomor-bél rendszeri rendellenességek, bőrnekrózis, ujjperc-elhalás jellemzi. Poliszisztémás au-

toimmun betegségek mellett HCV-fertőzésre kell gondolni.

Kután leukocytoclasticus vasculitis

Palpabilis purpura, IgG-, IgM-, C3-lerakódás, az érfal leukocytás infiltrációja, egyéb szerv érintettségének hiánya jellemzi. Legtöbbször gyógyszer vagy fertőzés áll a háttérben.

Urticaria vasculitis

A krónikus csalánkiütés az esetek 10%-ában urticaria vasculitis, másik 30%-ban autoimmun betegség: anti-IgE antitest vagy IgE-t kötő receptor váltja ki. A normocomplementaemiás (CH50, C3, C4) forma leg-

többször primer, immunkomplex-lerakódás okozza. A hypocomplementaemiás urticaria vasculitis leginkább szekunder, SLE-hez társuló folyamat. Anti-C1q antitest a hypocomplementaemiás vasculitis 100%-ában, a membranoproliferatív glomerulonephritis 88%-ában, SLE-ben 17–58%-ban mutatható ki. SLE-ben veseérintettséget jelez.

Irodalom

1. Czirják L (szerk.): Klinikai Immunológia. Medicina Kiadó, 2006; 119-191.
2. Kasper DL et al. (szerk.): Harrison's Principles of Internal Medicine. 16th, Mc-Graw-Hill, 2005; 1960-2014.
3. Tulassay Zs (szerk.): A belgyógyászat alapjai. Medicina, 2007; 1171-1204.

GENERIKUS GYÓGYSZEREK

Dr. Kapocsi Judit

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, I. Belgyógyászati Klinika

A betegség és a betegség gyógyításának igénye egyidős az emberiséggel, olvashatjuk a témával foglalkozó szakirodalomban. Kezdetben a megfigyelésen alapuló tapasztalat, a varázslók természetfölötti képességébe vetett hit, a gyógyítással foglalkozó papok isteni közbenjárásának reménye volt a gyógyító munka alapja. Már az ókorban megjelent az orvos (Aszklepiosz), akinek isteni származásáról (Apollón fia), esetleg isten voltáról tudósítanak a mítoszok. „Munkahelyén”, a szentélyben történő csodálatos gyógyulásokról kőbe vésett fogadalmi táblácskák tanúskodnak.

A terápia kitüntetett helyét az orvosi munkában nagyon szemléletesen fogalmazza meg *Hetényi* professzor: „...a diagnózis nem végcél, csak eszköz az orvos tudását megkoronázó vég: a terápia megvalósítására.” (1959). Napjaink terápiás gyakorlatát a megfigyelésekből származó tapasztalat mellett a jól tervezett, kontrollált, randomizált, duplavak klinikai vizsgálatokból származó evidenciák alakítják. Az isteni ősök utódai, a mai orvosok nagyon is a földre kényszerültek, a tapasztalat és a szakmai evidenciák mellett gazdasági szempontok, kényszerek is befolyásolják munkájukat. A gyógyszerkutatás és gyógyszergyártás területén bekövetkezett nagyléptékű fejlődés, a terápiás arzenál bővülése nem csak új lehetőségeket, de újabb veszélyeket is jelent.

„A gyógyszer ma már nem csupán betegséget vagy tünetet gyógyító szer. Ezt szedjük, ha nem tudunk elaludni, vagy ha ébren akarunk maradni, ha súlyunkat csökkenteni, vagy éppen növelni akarjuk. Ezt szedi a

medikus szigorlat előtt, ettől várjuk a szexuális életünk rendezését, ezzel tervezünk családot, ettől reméljük szellemi képességünk élénkülését, ezzel akarunk leszokni az alkoholoról, ezzel fokozza esélyeit a sportoló az olimpiai bajnokság elnyerésére. Elvárjuk a gyógyszer-től, hogy az élet vize legyen...” – írta *Jávor Tibor* professzor 1977-ben a Gyógyszereink hasábjain. A megállapítás ma igazabb, mint valaha volt. A kellő kontroll nélkül alkalmazott kezelés súlyos következményekhez vezethet.

A thalidomid története mindennél meggyőzőbben bizonyítja, hogy minden orvosnak szüksége van a mindennapi munkája során klinikai farmakológiai szemléletre, akár a vizsgálatokat aktívan végző, vagy a gyógyszereket „csak alkalmazó” szakemberről van szó. A klinikai farmakológiai vizsgálatok korrekt elvégzéséhez, az eredmények megfelelő értékeléséhez, hasznosításához, a gyógyszerek helyes alkalmazásához, a gyógyszer-interakciók figyelembevételéhez, a mellékhatás-figyelés és -jelentés fontosságának megértéséhez feltétlenül szükséges a klinikai farmakológiai alapismeretekben való jártasság. „Az orvospképzés, a szakorvospképzés és továbbképzés folyamatában egyre szembetűnőbben hiányzik a klinikai farmakológia rendszeres kifejtése..., amely a gyakorló orvosok számára megkönnyíti a helyes gyógyszeres kezelési elvek kialakítását és alkalmazását, elősegíti a terápiával foglalkozó irodalom értelmes, kritikus követését, és alapjául szolgál annak, hogy önmaga is csatlakozzék e tudomány művelőinek táborához.” – írta 1980-ban *Jávor Tibor* professzor.

A jelen előadás annak a bizonyítéka, hogy a klinikai farmakológia ha lassan is, de bekerül az általános képzésbe.

A generikus gyógyszerek

A „generikus” szó eredetileg azt jelenti, hogy a készítmény a nemzetközi szabad néven kerül forgalomba. Ma már ez védjegyzett név is lehet egyes országokban. Találhatók ajánlások arra is, hogy „generikus” helyett a „hasonmás gyógyszer” elnevezést használjuk.

A gyógyszerfejlesztés menetében az első feladat a hatékony molekula megtalálása. Ez lehet véletlen felfedezés, vagy tervezett, célzott kutatás eredménye. A preklinikai vizsgálatokat követően a humán I és II (feltáró) fázis vizsgálatok eredménye alapján a vizsgálati szer vagy kihull a rostán, vagy potenciális gyógyszerjelöltté válik. Amennyiben a humán fázis III (megerősítő) vizsgálatok igazolják, hogy a vizsgálati szer kellően biztonságos és hatékony a célzott betegcsoportban – kontrollált, randomizált, duplajak körülmények között – a készítményt törzskönyvezik, és új gyógyszerként jelenik meg a piacon.

Az új készítményeket a törzskönyvezés után egy ideig szabadalom védi, aminek lejártá után lehetőség nyílik a generikus készítmények forgalomba hozatalára. Ennek előfeltétele, hogy a generikumról (tesztkészítmény) a gyártó igazolja, hogy egyenértékű a már forgalomban lévő originális készítménnyel (referenciakészítmény). Az egyenértékűség tehát csak összehasonlításban definiálható, pontosan meg kell nevezni azt a már forgalomban lévő készítményt, amire vonatkozólag az egyenértékűséget igazoltuk. Fontos megjegyezni, hogy ha az egyenértékűséget igazoltuk, akkor a referens készítményre vonatkozó adatok felhasználhatók a törzskönyvezési eljárás során. A gyógyszer-egyenértékűség gyakorlati szempontból azt jelenti, hogy az egyik szerrel elkezdett kezelés zavartalanul folytatható a másik szerrel. Általánosan elfogadott, hogy a két szer alkalmazása során mért paraméterek $\pm 20\%$ -os eltérésen belül azonosnak tekintendők. Az Európai Unióban az „egyenértékű termék” fogalma helyett az „alapvetően hasonló termék” (essentially similar product) megfogalmazást ajánlják, mivel ez pontosabban kifejezi, hogy nem teljes azonoságról van szó. A biológiai szerek esetén szinte kizárólag ez az ajánlás került be az irodalomba.

A gyógyszerek egyenértékűségének igazolására alkalmazott módszerek

Biológiai egyenértékűség

Az egyenértékűség bizonyítására leggyakrabban használt módszer a bioegyenértékűségi vizsgálat, aminek lényege az összehasonlító farmakokinetikai vizsgálat. A bioegyenértékűségi vizsgálatokat a fázis I vizsgálatokhoz szokás sorolni, tervezésüknél, kivitelezésüknél a fázis I vizsgálatok végzésének szabályai az irányadók. A bioegyenértékűségi vizsgálatok elrendezése

két gyógyszer esetén általában kétperiódusú, keresztetett, szimplavak elrendezés. Az egészséges önkéntesek random táblázat alapján kapják a teszt- vagy a referenciakészítményt. A vizsgálatba bevont önkéntesek számát statisztikai módszerekkel határozzák meg. Az esetszám általában nem lehet kevesebb 12-nél, a 24–36 fő bevonása szokványos. A bioegyenértékűségi vizsgálat során elvégzett farmakokinetikai mérések alapján meghatározzuk a koncentráció-idő görbét a vizsgálati személyekben mind a teszt-, mind a referenciakészítmény adása után. A meghatározandó fő paraméterek a maximális plazmakoncentráció (C_{max}), a maximális plazmakoncentráció eléréséhez szükséges idő (t_{max}) és a görbe alatti terület (AUC). A két készítmény akkor tekinthető bioegyenértékűnek, ha a logtranszformált fő farmakokinetikai paraméterek (AUC, C_{max}) teszt/referencia arányainak 90%-os konfidenciaintervallumai a 0,8–1,25 közötti tartományba esnek.

Amennyiben a bioegyenértékűség igazolható, az a napi gyakorlatban azt jelenti, hogy a két gyógyszer alapvetően hasonló, kölcsönösen kicserélhető.

Az egyenértékűség igazolására a bioegyenértékűségi vizsgálatokon kívül farmakodinámiás, illetve terápiás egyenértékűségi vizsgálat is végezhető. Előbbire példa a vérnyomáscsökkentő vizsgálati szerek hatásának összehasonlítása vérnyomásméréssel, utóbbira nitrátkészítmények összehasonlítása annak alapján, hogy az alkalmazás ideje alatt hány anginás roham jelentkezett a teszt-, illetve a referenciakészítmény esetén.

Olyan szerek esetén, ahol nincs jól mérhető vérszint vagy farmakodinámiás hatás, *in vitro* kioldódási vizsgálatok, a membrántranszport mérése vagy az adszorpció készség mérése alkalmazható.

Az összehasonlított készítmények egyenértékűségét jelentősen befolyásolhatja a vivőanyag minősége, a hatóanyag felszabadulásának sebessége is.

A hazai gyakorlat hasonló gyógyszerformákat és különböző hatóanyag-adagú készítményeket is elfogad az egyenértékűség bizonyítására. Ez azt jelenti, hogy tableta, illetve draszté formájában kiszerelt, illetve 1 tabl. 100 mg-os készítmény versus 2 tabl. 50 mg-os készítmény is szerepelhetnek az összehasonlításban.

A minőség egyenértékűsége

A biológiai egyenértékűség igazolása mellett alapvetően fontos a minőség egyenértékűségének vizsgálata. Magától értetődő, hogy a hatóanyagok kémiaiilag azonosnak kell lennie az összehasonlítandó készítményekben. Érdekes megemlíteni az optikai izomeria (kiralitás) kérdését. Ismert, hogy a jobbra, illetve balra forgató molekula (enantiomerek) hatásában jelentős különbség lehet. Ezért a minőség vizsgálata során kulcskérdés, hogy milyen arányban vannak jelen az enantiomerek. Az amlodipin esetében például csak a jobbra forgató enantiomer fejt ki a kívánt hatást, míg a balra forgató hatástalan, illetve a mellékhatások kialakulásáért felelős. Ez azt jelenti, hogy ha az eredeti készítmény

racem keverék, (az enantiomerek 50-50%-ban vannak jelen), akkor a generikus készítményben is minimum ez az arány kívánatos. Más esetben mindkét enantiomer hatására szükségünk van. Erre jó példa a carvedilol, amelynek béta-receptor-blokkoló hatásáért a balra forgató molekula, az alfa-receptor-blokkoló hatásáért részben a balra, de nagyobb részt a jobbra forgató molekula felelős. Ebben az esetben az eredeti készítmény racem keverék, a generikus készítménynek is racem hatóanyagot kell tartalmaznia.

A minőség vizsgálatának fontos eleme a szennyezettségi profil (szennyezőanyag mennyisége, minősége, toxicitása), valamint a gyógyszerstabilitás, más szóval a készítmény eltarthatóságának vizsgálata. Utóbbi függ a csomagolóanyag minőségétől, a csomagolás módjától is. Az eltérő szennyezettségi profil a megengedett határokon belül nem kizáró tényező az egyenértékűség megállapítása során, de a gyógyszer stabilitásában, (eltarthatóságában) nem lehet lényeges különbség. A minőség alapvetően fontos eleme a gyártástechnológia állandósága, amelyet a GMP (Good Manufacturing Practice) előírásai szabályoznak. Ettől függ ugyanis a minőség ingadozása, amely csak megadott határok között fogadható el.

A minőségi vizsgálatok eredményei minden részletükben csak a gyártó és a gyógyszerhatóság számára hozzáférhetők. Emiatt sok esetben megalapozatlan feltevésekkel találkozhatunk a generikus szerek értékelése során.

A generikus gyógyszerek előnyei

A generikus gyógyszerek előnye egyértelműen a kedvezőbb ár, minden további ebből következik.

A különbség az anyagi ráfordítás vizsgálata során válik érthetővé.

Az originális készítmény árában meg kell jelennie a kutatás, a gyógyszerjelölt molekula fejlesztésének (gyógyszer-technológia, kémiai fejlesztés), a preklinikai vizsgálatok, a szakértői vélemények, a klinikai fejlesztés (II., III. fázis), a szabadalom és a piaci bevezetés költségének. Ez az összeg az originális készítmény esetén 750 millió – 1 milliárd USA dollárt jelent. A generikus készítmény előállítóját terheli a gyógyszer-technológia fejlesztésének, a törzskönyvezésnek és a szabadalomnak, valamint a szakértői véleményeknek a költsége. A klinikai fejlesztésre lényegesen kevesebbet kell fordítania, ez elsősorban a bioegyenértékűségi vizsgálat elvégzését, illetve az egyenértékűség egyéb úton történő bizonyítását jelenti. Ez pénzben kifejezve egy készítmény esetén 5–17 millió USA dollárt jelent. Mindezt összegezve teljesen jogos, hogy az originális szereket megadott ideig szabadalom védi. A gyógyszerfejlesztés rendkívül magas költségeinek a megtérülése a további fejlődés záloga. Tudjuk, hogy mire egy ígéretes molekulából gyógyszer lesz, 10–15 év is eltelhet. Az is tény, hogy 25000 lehetséges anyagból 1250 jut el a preklinikai, 25 a klinikai vizsgálatokig, és csak öt éri meg a törzskönyvezést. Az öt törzskönyvezett szerből pedig

csak egy hoz profitot a piacra kerülése után. Amerikai adatok szerint 10 törzskönyvezett készítményből 7 nem termeli meg a saját fejlesztési költségeit.

Ezzel együtt fontos megemlíteni azt, hogy a generikus gyógyszerek nem csak egyszerű „utánérzések”. Az esetek egy részében a generikus szer végül innovatív terméké válik, mivel fejlesztése során új felismerés jelent meg, technológiai újítás vált lehetővé, ami a felhasználó számára többletet, előnyt jelent. Ebben az esetben a generikus szert is szabadalom védi. Példa lehet erre, hogy az új technológia lehetővé teszi, hogy a szennyezettségi profil a megengedettnél nagyságrenddel alacsonyabb.

A generikus gyógyszerek megjelenése szélesítette a terápiás lehetőségeket, a korszerűbb, hatásosabb terápia szélesebb körben elérhetővé vált. Napjainkban a hatékonyság és gazdaságosság kérdése kiemelkedő szerephez jutott. A farmakoökonomia vizsgálatok arra próbálnak válaszolni, hogy mibe kerül a terápia eredménye (költség-hatásosság), az életminőség javulása (költség-hasznosság). A farmakoökonomia vizsgálatok sorában megjelent a költség-haszon arányának elemzése is. Ennek során a felhasznált gyógyszereket (szolgáltatások árát) olyan szempontból vizsgálják, hogy ezen a téren milyen megtakarítások érhetők el, javul-e a túlélés, működőképesség. Krónikus betegség kezelése évtizedekig súlyosan terheli a társadalombiztosítás és a beteg kasszáját. Nem elhanyagolható az egészségügy finanszírozhatóságának gyakorlati szempontjából, hogy egy generikus szer bevezetése például a magas vérnyomás kezelésében 30 millió forinttal csökkentette a társadalombiztosítás által fizetett támogatást, és közel 200 millió forinttal a betegek által kifizetett térítési díjat. Tudomásul kell vennünk, hogy az anyagi lehetőségeink adott esetben befolyásolják a terápiás lehetőségeket, és ez etikai kérdéseket is felvet. Talán iránytűnek elfogadható a mindennapi munkánk során Vizi professzor véleménye, amit a terápiás lehetőség-ről mond: „Terápiás lehetőség: ...szakmailag szükséges, gazdaságilag lehetséges, de orvosiilag elfogadható” kell, hogy legyen. Kerpel professzor a „gyógyszerfejlesztés eredményeinek a józan észre alapozott, társadalmi szintű megítélését” hangsúlyozza.

Ezt a józan megítélést segítheti a gyógyszerhatóságok állásfoglalása a generikus gyógyszerek tekintetében (FDA, EU, OGYI). A gyógyszerkészítményeket hatóságiilag törzskönyvezni kell. A generikus gyógyszereknek azonos hatósági követelményeknek kell megfelelniük, mint az originális szereknek. Amennyiben a hatósági előírásokat és a minőségi követelményeket teljesítik, a vizsgálatok során a generikus termék egyenértékűségét igazolták, akkor a várható klinikai hatás azonosnak tekinthető, és a terápiában a két szer egymással felcserélhető.

Ajánlott irodalom

- Gachályi B., Lakner G., Borvendég J (szerk): Klinikai farmakológia a gyakorlatban. Springer Kiadó, Budapest, 2002.
- Vizi ESz (szerk): Humánfarmakológia. Medicina Kiadó, Budapest, 2002.

A PAJZSMIRIGYMŰKÖDÉS ZAVARÁNAK KLINIKAI ÉS SZUBKLINIKAI FORMÁI

Dr. Tóth Miklós

Semmelweis Egyetem, Általános Orvosi Kar, II. Belgyógyászati Klinika

TSH-receptor gén mutációk és hyperthyreosis

A primer hyperthyreosis leggyakoribb okát képező Graves-Basedow-kór patomechanizmusával (TSH-receptor-stimuláló autoantitestek) szemben a primer hyperthyreosis számos egyéb, gyakori formáinak molekuláris patomechanizmusa sokáig feltáratlan maradt. A TSH-receptor gén genetikai vizsgálati lehetőségének birtokában egyre több hyperthyreosisal járó állapotban mutatták ki a TSH-receptor génjének aktiváló mutációját. Mai ismereteink szerint a toxikus adenomák 60–80%-áért a TSH-receptor gén szomatikus aktiváló mutációja a felelős. A toxikus adenomákhoz hasonlóan, a TSH-receptor konstitutív aktiválódását okozó szomatikus mutációkat mutattak ki toxikus multinoduláris göbös golyvában szenvedők hiperfunkcionáló göbeiben, mégpedig akár göbönként is különböző mutációkat.

A TSH-receptor génjének csírasejtes aktiváló mutációi okozzák a korábban ismeretlen patogenezisűnek tartott kongenitális hyperthyreosis többségét. Az autoszomális domináns öröklésmentű familiáris nem-autoimmun hyperthyreosisra jellemző, hogy autantitestek nem mutathatók ki a betegek szérumában, a hyperthyreosis az újszülöttkortól a felnőttkorig bármikor megjelenhet, és a betegség lassan, de folyamatosan növekedő strumával jár. A sporadikus nem-autoimmun hyperthyreosisban szenvedő egyének szülei egészségesek, a betegséget újonnan kialakult mutáció okozza, ami a TSH-receptor rendszerint még kifejezettebb konstitutív aktiválódására vezet. A TSH-receptor génjének aktiváló mutációi okozta hyperthyreosisokban – ellentétben a Graves-Basedow-kórral – a tireosztatisz kezelés kevésbé hatékony, és végleges gyógyulásra sosem vezet. Ezen kórállapothoz a hyperthyreosis megszüntetése csak sebészi vagy jódizotópos ablatív kezeléstől várható.

A Graves-Basedow-kór kezelésének aktuális kérdései

Napjainkban a legtöbb tireoidológus szaktekintély elfogadja, és a terápiás algoritmusokban is megjelenik, hogy a sokáig propagált „block-and-replace” kezelési eljárás (nagy adagú, a pajzsmirigyhormon-bioszintézist maximálisan gátló dózisban alkalmazott tireosztatisz, kiegészítve euthyreosist fenntartó levothyroxinnal) a későbbi, tartós remisszió szempontjából nem előnyösebb, mint a tireosztatisz monoterápia. Várandós és szoptató nők kivételével az elsőként választandó tireosztatisz a methimazol (Metothyrin®), ami mind hatékonyság,

mind pedig mellékhatás-profil és -gyakoriság szempontjából előnyösebb, mint a propiltiouracil (Propycil®). Fontos további szempont, hogy a methimazolt követő radiojód-terápia esetén ritkább a radiojód-rezisztencia, mint propiltiouracil után.

A tireosztatisz kezelés ritka, de rettegett szövődménye, az agranulocytosis elkerülését célzó fehérvérsejtszám-ellenőrzéssel kapcsolatban az ajánlások nem egyértelműek. A kezelés megkezdése előtt feltétlenül célszerű meghatározni a fehérvérsejtszámot, hiszen a hyperthyreosis önmagában is gyakran okoz enyhe leukopeniát. A tireosztatisz-indukált leukopenia/agranulocytosis bármikor kialakulhat, leggyakoribb azonban a kezelés első hónapjaiban. Az agranulocytosis váratlanul és igen gyorsan is kialakulhat, amit az akár hetente történő vérkép-ellenőrzéssel sem tudunk időben detektálni. Ezért számos szerző szerint a rendszeres vérképkontroll szükségtelen (*Ginsberg, Cooper*), fontos azonban a betegek tájékoztatása arról, hogy lázas állapot, torokfájás esetén a gyógyszereszedést fel kell függeszteni és orvoshoz kell fordulni.

Szubklinikai pajzsmirigy-diszfunkciók

Szubklinikai pajzsmirigy-diszfunkcióról beszélünk, ha a perifériás pajzsmirigyhormon-koncentrációk (fT4/TT4, fT3/TT3) a referenciatartományban vannak, de a TSH-koncentráció a referenciatartományon kívül esik. Ezen állapotok lehetnek stabilak, esetenként azonban lehetnek dinamikus változó pajzsmirigybetegség részei (pl. szubakut thyreoditis), vagy az alkalmazott kezelés következményei. Jól ismert, hogy a primer hyperthyreosis kezelése során a TSH-szint csak lassabban, akár hetekkel-hónapokkal később követi a perifériás pajzsmirigyhormon-koncentrációk változását.

Szubklinikai hypothyreosis

A szubklinikai hypothyreosis populációs gyakorisága 4–10%-ra tehető, gyakoribb nőkben és idősebb életkorban. A referenciatartomány feletti, de 10,0 mIU/l-nél kisebb TSH-emelkedés enyhének számít, okai azonosak a manifest hypothyreosis okaival. A legtöbb egyén tünet- és panaszmentes, a betegek egy részénél a később megismételt vizsgálatkor normális TSH-koncentráció mérhető. A jellemző azonban az, hogy a TSH lassan emelkedik, és évente az érintett egyének 2,5–5,0%-ánál manifest hypothyreosis alakul ki. Az autoimmun

thyreoiditises (anti-TPO-pozitív) egyének progressziós rátája nagyobb, mint az anti-TPO-negatív egyéneké.

A betegség elnevezésével ellentétben már a szubklinikai stádiumban lévő egyének egy részénél is diszkrét jelek mutathatók ki (fáradékonyság, enyhe testsúlygyarapodás vagy fogyásképtelenség, hangulatzavar, a koncentrálóképeség csökkenése, memóriaromlás, össz- vagy LDL-koleszterin-emelkedés).

Több konszenzuskonferenciát követően sincs teljes egyetértés arra vonatkozóan, hogy kiket érdemes szűrni, ill. a szubklinikai hypothyreosisban szenvedők közül kiket érdemes kezelni. Racionálisnak tűnik, hogy kezdődjön pajzsmirigyhormon-pótlás azoknál a betegeknél, akiknél

1. a TSH > 10 mIU/l és/vagy
2. az anti-TPO-pozitív és/vagy
3. az előzőek hiányában, ha az illető infertilis, terhes vagy struma, ovulatorikus diszfunkció, össz- vagy LDL-koleszterin-emelkedés mutatható ki.

Szubklinikai hyperthyreosis

A szubklinikai hyperthyreosis gyakorisága a NHANES III vizsgálatban a 0,4 mIU/l-es TSH-elvágási határt alkalmazva 3,2%, azonban még szigorúbb határt (0,1 mIU/l) megszabva 0,7% volt. A körkép gyakorisága függ a jódeellátottságtól is, a rosszabb jódeellátottságú területeken – a toxikus adenomák és a toxikus multinoduláris golyva nagyobb prevalenciája miatt – gyakoribb.

Ha a kiindulási TSH-szint csak enyhén szupprimált, a szubklinikai hyperthyreosis az esetek több mint felében megszűnik. Jelentősen szupprimált TSH-koncentrációk esetén valószínűbb a manifest hyperthyreosisba való átmenet, évente kb. 4%-os gyakorisággal.

A jelenleg rendelkezésre álló adatok alapján úgy tűnik, hogy a szubklinikai hyperthyreosis egyértelműen összefüggésbe hozható a betegekben kialakuló csontvesztéssel, valamint különböző kardiális szövődményekkel, leginkább a pitvarfibrillációval. Bár a különböző szakmai szervezetek ajánlásai nem egységesek, célszerűnek látszik a szubklinikai hyperthyreosist egy súlyosabb (TSH < 0,1 mIU/l) és egy enyhébb csoportba sorolni (TSH 0,1 és 0,4 mIU/l között). 60 éves kor felett, ill. csont- és kardiális szövődmény esetén a szubklinikai hyperthyreosis kezelése mérlegelendő, különösen a súlyosabb csoport betegei körében (Cooper, 2007).

Euthyreoid autoimmun thyreoiditis és a terhességi szövődmények

Régóta ismert, hogy mind a pajzsmirigy alul-, mind pedig a pajzsmirigy túlműködése negatívan befolyásolja

a fertilitást és/vagy a megfogant terhesség kihordását. Az összes terhesség 0,2%-ában a terhesség hyperthyreosisával, 0,3–1%-ában manifest, mintegy 2,5%-ában szubklinikai hypothyreosisal szövődik. A fogamzás-korú nők túlnyomó többségének pajzsmirigy-diszfunkcióját autoimmun pajzsmirigy-betegség (hyperthyreosis – Graves–Basedow-kór, hypothyreosis – lymphocytás thyreoiditis) okozza. Az autoimmun thyreoiditisek legjellemzőbb szerológiai markere a pajzsmirigy-peroxidáz elleni autoantitestek (anti-TPO) emelkedett szintje. Az anti-TPO-pozitív nőkben gyakori a post partum thyreoiditis. Mintegy 25 éve ismert, hogy az anti-TPO-pozitív nők még euthyreoid állapotban is nehezebben esnek teherbe, terhességeik során gyakoribb a vetélés és a koraszülés, az anti-TPO-pozitív nők között gyakoribb a habituális vetélés. Az anti-TPO-pozitivitás és az euthyreoid nőknél is kimutatható terhességi veszteség közötti oksági kapcsolat azonban nem volt tisztázott, és az állapotot egészen a közelmúltig befolyásolhatatlannak, kezelhetetlennek tartottuk.

Egy 2006-ban publikált prospektív, randomizált vizsgálat szerint az anti-TPO-pozitív euthyreoid terhes nőknek átlagosan napi 50 µg dózisban adott levothyroxin csaknem teljes egészében kivédi az anti-TPO-pozitivitás jelentette fokozott vetelési és koraszülési kockázatot (Negro, 2006).

Ajánlott irodalom

- Cooper DS: Antithyroid drugs. *N Engl J Med* 2005; **352**: 905–917.
- Cooper DS: Approach to the patient with subclinical hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; **92**: 3–9.
- Davies TF, Ando T, Lin RY, Tomer Y, Latif R: Thyrotropin receptor-associated diseases: from adenomata to Graves disease. *J Clin Invest* 2005; **115**: 1972–1983.
- Gharib H, Tuttle RM, Baskin HJ, Fish LH, Singer PA, McDermott MT: Subclinical thyroid dysfunction: a joint statement on management from the American Association of Clinical Endocrinologists, the American Thyroid Association, and the Endocrine Society. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; **90**: 581–585.
- Ginsberg J: Diagnosis and management of Graves' disease. *CMAJ* 2003; **168**: 575–585.
- Negro R, Formoso G, Mangieri T, Pezzarossa A, Dazzi D, Hassan H: Levothyroxine treatment in euthyroid pregnant women with autoimmune thyroid disease: effects on obstetrical complications. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; **91**: 2587–2591.
- Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, Sawin CT, Col NF, Cobin RH, Franklyn JA, Hershman JM, Burman KD, Denke MA, Gorman C, Cooper RS, Weissman NJ: Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA* 2004; **291**: 228–238.

GONÁDMŰKÖDÉS ENDOKRIN ZAVARAI

Dr. Szücs Nikolette

Semmelweis Egyetem, II. Belgyógyászati Klinika, Budapest

A gonádok endokrin betegségei a másodlagos nemi jelekre és a reprodukzív működésre kifejtett hatásokon kívül számos egyéb szerv és szervrendszer működését befolyásolják (pl. csontrendszer, vérképzőrendszer, máj). A veleszületett betegségek tünetei rendszerint a születéskor, a gyermekkorban vagy a pubertás időszakában jelentkeznek, míg a szerzett betegségek bármely életkorban kialakulhatnak. A gonádműködés centrális szabályozásának megfelelően a nemihormon-termelés zavarának hátterében a hypothalamus (tercier zavar), a hypophysis (szekunder zavar) vagy a gonádok betegségei (primer zavar) állhatnak.

Hypogonadismus

A hypogonadismus klinikai tünetei nagymértékben függenek a nemihormon-hiány kezdetének időpontjától. Fiú magzatban az intrauterin életben a here tesztoszteron-termelésének hiánya (vagy a tesztoszteron hatást közvetítő receptor zavar) női külső nemi szervek kialakulásához és pseudohermaphroditismushoz vezet. Leány magzatban az intrauterin petefészek-működési zavarnak nincs számottevő hatása a külső nemi szervek fejlődésére. A pubertáskor előtt kezdődő nemihormon-hiány esetén fiúkban és leányokban nem alakul ki pubertás. Felnőttkori kezdetű hypogonadismus nőkben szekunder amenorrhoeát, férfiakban potenciazavart, a spermatogenesis csökkenése miatt infertilitást, és mindkét nemből a másodlagos nemi jelek enyhülését, valamint osteoporosist okoz.

Primer hypogonadismus

Veleszületett kórok (pl. nemi kromoszómaeltérések, a szteroidbioszintézis defektusa, poliendokrin autoimmun szindróma) vagy szerzett betegségek okozhatják (pl. gyógyszerek, sugárkezelés, gonádok gyulladásos és egyéb betegségei). Nőkben jellemző laboratóriumi eltérés a csökkent szérumsztradiol- és megnövekedett LH- és FSH-koncentráció. Kezelése elsősorban a nőgyógyász feladata; a másodlagos nemi jelek fenntartásához és az osteoporosis megelőzéséhez a hormonpótló kezelés megelőző megkezdése szükséges. Férfiakban a primer hypogonadismus laboratóriumi jellemzői a csökkent szérumsztesztoszteron- és megnövekedett LH- és FSH-szintek. Kezelésre tesztoszteron-készítményeket alkalmazunk.

Férfiakban a számfeletti X-kromoszóma jelenléte okozza a Klinefelter-szindrómát. Jellemzője a 47,XXY karyotípus, de ritkábban 48,XXYY vagy mozaik formák

is előfordulhatnak. Jellemző tünet az átlagosnál nagyobb testmagasság, aránytalanul hosszú alsó végtag, kis méretű here, azoospermia, infertilitás, gynecomastia, gyér testszőrzet és a rendszerint enyhe mentális fejlődészavar. A jellegzetes klinikai kép alapján felmerülő gyanút a megnövekedett LH-, FSH-, csökkent tesztoszteronszint, azoospermia és a karyotípusvizsgálat támaszthatja alá. A tesztoszteron pótlása a hypogonadismus tüneteit javíthatja, de a szövetek megnövekedett aromatáz aktivitása miatt a gynecomastia akár súlyosbodhat.

Nőkben az egyik X-kromoszóma hiánya (45,X karyotípus), mozaicizmusa (pl. 46,XX/45,X), vagy egyéb strukturális zavarai okozzák a Turner-szindrómát. Jellemzői az alacsony testmagasság, primer amenorrhoea, szexuális infantilizmus, csíkgonád, rövid nyak, nyaki redő és többszörös szervfejlődés zavar. A betegséget rendszerint már kisgyermekkorban felismerik; ilyen esetekben humán növekedéshormon-kezeléssel a testmagasság növelhető. Serdülőkor után ösztrogén és progeszteron hormonpótló kezelés indokolt. A betegséghez gyakran társul szív- és vesefejlődési rendellenesség, inzulinrezisztencia, diabetes mellitus, primer hypothyreosis és ismétlődő otitis.

Szekunder és terciér hypogonadismus

A centrális (szekunder és terciér) hypogonadismus etiológiája heterogén (hypophysis és sella-tájéki térszűkítő folyamatok, trauma, sugárkezelés, vérzés, gyulladás, veleszületett hypothalamicus szindrómák, hyperprolactinaemiával járó állapotok). Klinikai tünetei a primer hypogonadismus tüneteihez hasonlóak, azonban a kiváltó ok természetéből eredően rendszerint a hypopituitarismus egyéb tünetei is jelen vannak (centrális hypadrenia, hypothyreosis, növekedési-hormon hiány). A diagnózis alapja a nemi hormon és a gonadotrop hormon (LH, FSH) csökkent koncentrációja. A kiváltó okra az anamnézis, a társuló tünetek és a hypothalamus/hypophysis MRI nyújthatnak fontos támpontot. Kezelése a kiváltó ok megszüntetésén kívül nőkben a várható menopausa eléréséig ösztrogén- és progeszteronpótlás (rendszeres nőgyógyászati kontroll mellett), férfiakban tesztoszteronpótló kezelés (rendszeres urológiai ellenőrzés és szérumszPSA-vizsgálat mellett). A szekunder és terciér hypogonadismushoz társuló infertilitás kezelése mind férfiakban, mind nőkben nehéz feladat, melyhez gonadotrop hormon és gonadotrop releasing hormon készítmények állnak rendelkezésre.

A hyperprolactinaemiával járó állapotok – a hypothalamicus gonadotrop releasing hormon és a hypophysis gonadotrop szekréció gátlása révén – mind nőkben, mind férfiakban centrális hypogonadismust okoznak. A hyperprolactinaemiát kiváltó ok megszüntetése vagy a prolaktinszintet csökkentő dopamin-agonista kezelés helyreállítja a gonádok működését.

A centrális hypogonadismust okozó leggyakoribb veleszületett betegségek közé tartozik a Prader-Willi-szindróma (morbid elhízás, dysmorfhiás jelek, hypogonadismus, mentális retardáció), a Fröhlich-szindróma (hypothalamicus elhízás, hypogonadismus) és a Kallman-szindróma (anosmia, hypogonadismus, vese- és egyéb szervek fejlődési zavarai).

Funkcionális hypothalamicus anovuláció alakulhat ki táplálkozás zavar (anorexia, bulimia), fizikai vagy pszichés stresszállapot, illetve tartós és erőyes fizikai terhelés esetén. A betegség rendszerint szekunder amenorrhoeával jár.

Hyperandrogenismus

A polycystás ovárium szindróma a reprodukív korú nők egyik leggyakoribb endokrin betegsége. Hyperandrogenismus, anovuláció és típusos esetben a petefészek polycystás átalakulása jellemzi. Gyakran metabolikus eltérések is megfigyelhetők, mint az elhízás, inzulinrezisztencia, hyperinsulinaemia, csökkent glukóztolerancia és lipidanyagcsere zavar, melyek növelhetik a kardiovaszkuláris betegségek kockázatát. A túlzott ösztrogénhatás endometriumcarcinoma kialakulására hajlamosít. A betegség klinikai tünetei rendszerint pubertás-, vagy fiatal felnőtt korban kezdődnek. Jellemző tünete a menstruációs zavar (amenorrhoea, oligomenorrhoea), infertilitás, hirsutismus, alopecia, seborrhoea, acne és elhízás.

A diagnózist a megnövekedett szérumandrogén-szintek, nagy LH/FSH arány, hyperinsulinaemia és hüvelyi ultrahangvizsgálattal a polycystás ovárium képe támaszthatja alá. A testsúly jelentős csökkenése önmagában enyhítheti a hyperandrogenismust és az inzulinrezisztenciával összefüggő tüneteket. A menstruációs zavar és hirsutismus kezelésére, illetve amenorrhoea esetén az endometriumcarcinoma kockázatának csökkentésére hagyományos hormonális fogamzásgátlók vagy cyproteron acetát tartalmú fogamzásgátló készítmények alkalmazhatók. Az inzulinérzékenységet javító orális antidiabetikumokkal is kedvezők a tapasztalatok (de e készítményeket polycystás ovárium szindróma kezelésére még nem törzskönyvezték). Gyermekvállalási szándék esetén gyógyszeres ovulációindukció, sikertelenség esetén laparoszkópos petefészek „drilling” végezhető.

A kongenitális adrenális hyperplasiák (CAH) közül leggyakrabban a 21-hidroxiláz enzimdefektus okoz hiperandrogén tüneteket. Külön figyelmet érdemel a felnőttkori, ún. late-onset forma; a betegsége kórjelző eltérés a szintetikus ACTH adását követően túlzott mértékben növekvő szérum 17-hidroxiprogesteronkoncentráció.

A petefészek és a mellékvesekéreg androgéntermelő daganatai rendszerint súlyos hyperandrogenismust vagy kifejezett virilizációs tüneteket okoznak (férfias szőrnövekedés, clitoromegalia, hangmélyülés, az izomtömeg megnövekedése, emlőatrophia). A szérum tesztoszteronszintje rendszerint jelentősen növekszik (>200 ng/dl). Kezelésük sebészi.

Hyperandrogenismus Cushing-kórban, glukokortikoid-rezisztencia szindrómában, illetve szteroidbioszintézis és -metabolizmus néhány ritka defektusában is kialakulhat.

PARANEOPLASZTIKUS ENDOKRIN SZINDRÓMÁK

Dr. Igaz Péter

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. Belgyógyászati Klinika

A daganatokhoz társuló paraneoplasztikus szindrómák jelentékeny részét képezik az endokrin szindrómák, amelyek felismerése kezelésük speciális jellegéből adódóan nagy jelentőségű. Paraneoplasztikus szindrómáról akkor beszélünk, amikor a daganat nem közvetlen környezetre terjedése, infiltratív növekedése, avagy áttétei révén, hanem humorális faktorok, pl. hormonok, citokinek elválasztása nyomán a primer tumortól, ill. az áttétektől érintett szervektől távol okoz tüneteket.

Számos paraneoplasztikus endokrin szindróma ismert, ezek között gyakorisága folytán a daganattal társuló hypercalcaemia, az antidiuretikus hormon túl-

termelés szindróma (SIADH: syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion), az ektópiás ACTH szindróma, valamint a nem-szigetsejt daganatokhoz társuló hypoglykaemia emelendő ki. A daganatok emellett számos más humorális faktort termelhetnek, ezek azonban vagy nem okoznak manifeszt tüneteket, vagy a létrejövő tünetegyüttes olyan ritka (pl. ektópiás acromegalia, eritropoetin-, endotelinszekretáló daganat stb.), hogy tárgyalásuktól gyakorlati jelentőségének hiánya folytán e helyütt eltekintünk. A paraneoplasztikus endokrin szindrómákra jellemző, hogy a hormontermelés általában nem szupprimálható, ellentétben azokkal a

tünetegyüttesekkel, ahol a hormont normálisan termelő szerv betegségeiről van szó. A paraneoplasztikus szindrómák általában előrehaladott rosszindulatú betegségekkel társulnak.

A paraneoplasztikus endokrin szindróma diagnosztikának felállításához több kritériumnak kell teljesülnie:

1. a hormontútermelés malignus daganattal társítható,
2. a hormon szérumszintjei aránytalanul magasak,
3. más lehetséges mechanizmusok kizárhatók,
4. ritka esetekben a tünetegyüttes a daganat eltávolításával gyógyítható.

Emellett további kritériumok is említhetők, elsősorban tudományos-kutatási szempontból:

1. a termelt hormonmolekula vagy peptidhormon esetében mRNS-e a daganatszövetben kimutatható,
2. sejtkultúrákban a hormon elválasztása kimutatható,
3. a daganatot ellátó artéria és az elvezető vénák között a hormonkoncentráció gradiense mérhető.

Az alábbiakban a legfontosabb paraneoplasztikus endokrin szindrómák főbb jellemzőit ismertetjük.

1. Daganathoz társuló humorális mechanizmusú hypercalcaemia

A hypercalcaemia a leggyakoribb daganatokhoz társuló endokrin mechanizmusú eltérés, az összes rosszindulatú daganat kb. 5%-ban fordul elő. Az esetek több mint 50%-áért tüdő- és emlőrák, ill. myeloma multiplex felelős. A hypercalcaemia kialakulásért az esetek döntő többségében (kb. 80%-ban) humorális faktorok felelősek, amelyek közül a parathormonszerű peptid (PTHrP: parathormone related peptide) elválasztása a legfontosabb. A PTHrP és a parathormon (PTH) receptora közös, ezáltal hatásuk is hasonló: fokozzák a kalcium mobilizálását a csontokból, a renális Ca-reszorpciót, a vese 1 α -hidroxiláz aktivitásának fokozása révén a D-vitamin aktiválódását, ami a bélből is fokozza a kalcium felszívódását. A PTHrP élettani funkcióját tekintve fontos szerepet játszik a sejtizomlás és -differenciáció folyamatainak szabályozásában, elsősorban lokálisan termelődő faktorként. Túltermelése esetén azonban a keringésbe jutva osteoclastokat aktiváló és a PTH-hoz hasonló hatásai érvényesülnek. A PTHrP mellett ritka esetben, elsősorban lymphomákhoz társulva fokozott D-vitamin-elválasztás is szerepelhet a hypercalcaemia okaként. Mindezek mellett a daganatok, ill. metasztatizálásnak lokális csontbontó hatásai is okozhatnak hypercalcaemiát, ez utóbbi azonban nem tartozik az endokrin mechanizmusú hypercalcaemiák közé.

A daganathoz társuló hypercalcaemia legtöbbször hirtelen kezdetű, zavartság, stupor, sőt kóma képében is jelentkezhet, hányinger, hányás és kiszáradás mellett. A 3,5 mmol/l feletti szérumszékalcium-szinttel járó hypercalcaemia súlyosnak minősül. A prognózis rend-

kívül rossz, a betegek átlagos túlélése 4 és 8 hét között van a hypercalcaemia megjelenését követően.

Differenciáldiagnosztikai szempontból a daganathoz társuló hypercalcaemia diagnózisa rendszerint nem nehéz, mivel a daganatos betegség már általában ismert. A primer hyperparathyreosistól a csökkent szérumszékalcium-koncentráció különbözteti el. Kezelésében fontos a rehidráció, szükség esetén kacsdiuretikum alkalmazása. A thiazid típusú diuretikumokat Ca-retináló hatásuk miatt kerülni kell. Jó hatásúak a biszfoszfonátok (pl. 60–90 mg pamidronát, vagy 4–8 mg zoledronát), de ezek hatásához néhány napra van szükség, a szérumszékalciumszint gyors csökkentésére kalcitonin alkalmazható. Emellett mithramycin, ill. gallium-nitrát alkalmazása is szóba jön.

2. Az antidiuretikus hormon túltermelés szindróma (SIADH)

A vazopresszin túlzott termelésével járó SIADH valószínűleg a második leggyakoribb paraneoplasztikus endokrin szindróma. Az ADH túltermelése következtében e betegek nem tudják vizeletüket hígítani, ami vízmérgezéshez és következményes hyposmolaritashoz, ill. hyponatraemiához vezet. A testsúlynövekedés gyakori, oedema azonban nem jellemző, mivel a visszatartott víz az extra- és intracelluláris terekben egyenlően oszlik meg. A 120 mmol/l alatti szérumszékalciumszint súlyosnak tekintendő, szomnolencia, kóma, görcsök fordulhatnak elő, 110 mmol/l alatti érték életveszélyes állapotot jelez.

A daganathoz társuló SIADH leggyakoribb oka a kissejtes tüdőrák, amely az esetek 5–15%-ában társul SIADH kialakulásával. Ritkábban carcinoidok és prosztatarák is SIADH kialakulásához vezethet.

A SIADH diagnózisa általában nem nehéz. Hyponatraemia, emelkedett vizelet-Na-koncentráció, alacsony szérumszékalcium- és magas vizeletosmolaritás fennállása a diagnózis felállításához elegendő. Az ADH koncentrációjának mérése ritkán szükséges, mindazonáltal a mérés nem elég megbízható és csak korlátozottan érhető el. A daganatok mellett SIADH-t okozhatnak központi idegrendszeri betegségek és számos gyógyszer szedése is, ezek kizárása a diagnózis felállításához szükséges.

A 120 mmol/l alatti szérumszékalcium-koncentráció esetén sürgős kezelés szükséges, amely infúziós NaCl-pótlást jelent furosemid adásával vagy anélkül. A cél, a 125 mmol/l elérése, ugyanakkor nagyon fontos, hogy a Na-koncentráció emelésének gyorsasága a 0,5 mmol/l/óra-t ne haladja meg, ellenkező esetben a súlyos neurológiai következményekkel járó centrális pontin myelinolysis kialakulásának veszélyével számolhatunk. Enyhébb esetekben a vízmegszorítás (napi 800–1000 ml folyadék) elegendő lehet. Krónikus esetben a renális ADH-hatást gátló demeclocyclin alkalmazható.

3. Ektópiás ACTH-szindróma

Az ektópiás ACTH-szindróma a Cushing-kór, ill. -szindróma eseteinek kb. 10–20%-áért felelős. Míg a klasszikus Cushing-betegség nőkben sokkal gyakoribb, ektópiás ACTH-szindróma elsősorban férfiakra jellemző. A kezdet általában hirtelen, a progresszió gyors, nem jellemző a Cushing-kórra típusos centrális obesitas kialakulása. A daganat nagy mennyiségben választ el ACTH-t (igen ritka esetben CRH-t), ami szokatlanul magas kortizolszinteket eredményez. A magas ACTH-szint miatt a hiperpigmentáció gyakori jelenség, emellett proximális myopathia, perifériás oedema, hypokalaemia, romló glukóztolerancia, ill. diabetes mellitus kialakulása jellemző. A hypokalaemia magyarázatát az adja, hogy az excesszív kortizolkoncentráció mellett a kortizol a mineralokortikoid-receptorhoz is kötődik, mivel az ezt gátló enzim (11-hidroxisteroid-dehidrogenáz- β 2) kapacitása kimerül.

Az ektópiás ACTH-szindróma leggyakrabban kissejtes tüdőrákban, ritkábban thymus, ill. bronchus carcinoid tumor, endokrin pancreastumor következtében alakul ki.

A tünetegyüttes diagnózisához endokrin vizsgálatok szükségesek. Jellemzően eltűnik a kortizolszint napszaki ingadozása, magas ACTH-szint mérhető, dexamet-hasonnal a kortizol nem szupprimálható. Sok esetben a daganat első tünete az ektópiás ACTH-szindróma kialakulása, amely komoly differenciáldiagnosztikai problémát jelent, ill. gyanúja esetén, a háttérben álló sokszor kis méretű daganat lokalizációja nehézséget jelent. A jellemző endokrin eltérések és klinikai kép alapján felvetett ektópiás ACTH-szindróma gyanúja esetén célszerű mellkasi CT-vizsgálat végzése, mivel a betegségre vezető daganatok legtöbbször a mellkasban helyezkednek el. Ennek negativitása esetén további képalkotó vizsgálatok szükségesek, ill. egyes esetekben szomatosztatinreceptor-szcintigráfia végzése szükséges, mivel a daganatok gyakran expresszálják a szomatosztatin receptorait.

Leghatékonyabb terápiája az alapbetegség kezelése, a daganat reszekciója, ill. kemoterápia és/vagy irradiáció végzése. Amennyiben ez nem lehetséges, a mellékvese-

kéreg működését gátló gyógyszerek, pl. mitotán, Metopyron, ketokonazol alkalmazása jön szóba.

A nem-szigetsejt daganatok által okozott hypoglykaemia

E nem túl gyakori tünetegyüttes esetében ismétlődő hypoglykaemiát észlelünk rosszindulatú daganatban szenvedő betegekben, ami nem a daganat méretének, ill. glukózfelhasználásnak következménye. Extrém ritka kivételektől eltekintve, nem inzulin, hanem az inzulin-szerű növekedési faktor II (IGF-II) fokozott elválasztása vezet kialakulásához. Általában lassan növekvő mesenchymalis daganatok pl. fibrosarcoma, rhabdomyosarcoma, leiomyosarcoma, mesothelioma állnak az esetek több mint felének háttérében. Gyakori a hepatocelluláris carcinoma mellett észlelt hypoglykaemia előfordulása is.

Míg insulinoma esetében a hypoglykaemia során (vércukor $<2,2$ mmol/l) az inzulin- és C-peptid-szint emelkedett, ezekben az esetekben az inzulin és a C-peptid szintje alacsony. Az állapotot a daganat reszekciójával vagy megkisebbitésével lehet kedvezően befolyásolni, az egyéb kezelési formák változó, de szinte mindig átmeneti hatásúak.

Ajánlott irodalom

- Kaltsas GA, Besser GM, Grossman A: The diagnosis and medical management of advanced neuroendocrine tumors. *Endocr Rev* 2004; **25**: 458-511.
- Mazzone PJ, Arroliga AC: Endocrine paraneoplastic syndromes in lung cancer. *Curr Opin Pulm Med* 2003; **9**: 313-320.
- Newell-Price J, Trainer P, Besser M, Grossman A: The diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome and pseudo-Cushing's states. *Endocr Rev* 1998; **19**: 647-672.
- Stewart AF: Hypercalcemia associated with cancer. *N Engl J Med* 2005; **352**: 373-379.
- Tai P, Yu E, Jones K, Sadikov E, Mahmood S, Tonita J: Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH) in patients with limited stage small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2006; **53**: 211-215.

NEUROENDOKRIN DAGANATOK

Dr. Rác Károly

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. Belgyógyászati Klinika

A neuroendokrin daganatok a hormontermelő képességgel rendelkező neuroendokrin sejtekből indulnak ki, amelyek csaknem valamennyi szervben megtalálhatók. Valamennyi neuroendokrin daganat viszonylag ritka.

Többségük sporadikus, azonban örökletes tumorszindrómák, mint az 1-es típusú multiplex endokrin neoplasia (MEN 1 szindróma), von Hippel-Lindau-szindróma,

1. táblázat. Emésztőrendszeri neuroendokrin daganatok osztályozása a hisztopatológiai sajátosságok alapján (WHO, 2000)

Elnevezés	Biológiai viselkedés	Metasztázis	Muszkuláris propria invázió	Hisztológiai differenciáltság	Tumorméret	Érinvázió	Ki67(%)
Jól differenciált endokrin daganat	benignus	nincs	nincs	magas	≤1	nincs	<2
Bizonytalan természetű endokrin daganat	benignus vagy alacsony malignitás	nincs	nincs	magas	≤2	van/nincs	<2
Jól differenciált endokrin carcinoma	alacsony malignitás	van (kivéve: appendix)	van	magas	>2	van	>2
Rosszul differenciált endokrin carcinoma	magas malignitás	van	van	alacsony	bármely méret	van	>30

Ki67: proliferációs index

vagy az I-es típusú neurofibromatosis részjelensége is lehet.

Az emésztőrendszeri neuroendokrin daganatok WHO-osztályozása a biológiai viselkedést jelző hisztopatológiai sajátosságokon alapul. Ezek alapján a daganatok 4 csoportja különíthető el (1. táblázat).

Carcinoid

A neuroendokrin daganatok közül a carcinoid a leggyakoribb (incidencia: 0,5–2/100000). Jellemzője a rendszerint hosszú klinikai kórlefolyás és a daganat hormontermelő sajátosságaitól függő klinikai tünetek. Leggyakrabban az emésztőrendszerben és a tüdőben találhatók. Embriónális eredetük alapján az előbélből (gyomor, duodenum, bronchus), középbélből (duodenumot követő vékonybélszakaszok, appendix és a vastagbél proximális része) vagy a hátsóbélből (vastagbél disztális része és rectum) indulnak ki.

Klinikai tünetek

A carcinoid daganatok sokféle hormont termelhetnek, melyek jellegzetes endokrin szindrómákat okozhatnak. A leggyakrabban társuló endokrin tünetcsoport a carcinoid-szindróma, amely a daganat szerotonin- és egyéb biogén amin termelésével függ össze. Fő komponensei a bőr pirosas-lilás elszíneződése (flush), hasmenés, jobbszívfél-elégtelenség és asthma bronchiale jellegű nehézlégzés. Elsősorban középbéleredetű carcinoidhoz társul és a májmetasztázisok jelenlétével mutat szoros kapcsolatot. Előrehaladott stádiumú carcinoid tumoros betegekben pellagraszerű bőrtünetek, hyperkeratosis, bőrpigmentáció, myopathia, arthropathia és szexuális diszfunkció jelentkezhet.

A carcinoid-szindróma legsúlyosabb formája a carcinoid krízis, amely spontán vagy provokáló tényezők (pl. műtét, anaesthesia, kemoterápia, infekciók, fizikai ter-

helés) hatására alakulhat ki. Tünetei a súlyos és tartós flush, hasmenés, nehézlégzés, hypotonia, tachycardia és láz, melyhez központi idegrendszeri tünetek társulhatnak. Kezelés nélkül fatális kimenetelű lehet.

A daganatok egy része (elsősorban az előbélből származó carcinoidok) más hormonokat is termelhetnek. A hisztamintermelő daganatok (pl. gyomor- vagy thymuscarcinoid) atípusos flush tüneteivel járó carcinoid-szindrómát, az ACTH-termelő daganatok (pl. bronchus vagy thymus carcinoid) Cushing-szindrómát, a növekedési hormon-releasing hormont termelő carcinoidok akromegáliát okoznak.

A hormontúltermeléssel nem járó carcinoid tumorok klinikai tünetei változatosak. A bronchuscarcinoidot gyakran mellkas-rtg.-vizsgálattal fedezik fel, a vékonybélcarcinoid aspecifikus hasi tüneteket, bélobstrukciót, vagy ritkábban vérzést okozhat, a rectumcarcinoid leggyakoribb tünete a vérzés vagy obstrukció.

Kórisme

A carcinoid daganatok diagnózisa klinikai, biokémiai, lokalizációs és hisztopatológiai vizsgálatokon alapul. Az esetek egy részében a klinikai gyanút a carcinoid tumorokhoz társuló jellegzetes tünetek vetik fel (pl. carcinoid-szindróma). Más esetekben a betegek akár tünetmentesek is lehetnek és a műtéti vagy biopsziás minta hisztopatológiai vizsgálata derít fényt a diagnózisra.

Típusos carcinoid-szindrómában szenvedő betegekben a tünetek ideje alatt gyűjtött 24 órás vizeletében az 5-HIAA mennyisége rendszerint több mint kétszeresen meghaladja a normális érték felső határát (normális érték: <8 mg/24 óra). A vizelet 5-HIAA-vizsgálata mellett újabban a szérumbromogranin-A (CgA) meghatározása terjedt el. Érzékenysége felülmúlhatja a vizelet-5-HIAA-vizsgálat érzékenységét, különösen előbél- és hátsóbéleredetű carcinoid tumorokban, melyek ritkán vagy nem okoznak megnövekedett 5-HIAA-ürítést.

A carcinoid tumorok lokalizálására és a daganatmetasztázisok detektálására radiológiai (ultrahang, bárium-kontrasztanyagot röntgen, CT, MRI, angiográfia), endoszkópos és endoszkópos ultrahangvizsgálatok, valamint specifikus radionuclid szcintigráfias eljárások (octreoscintigráfia, MIBG-szcintigráfia, PET) állnak rendelkezésre.

Kezelés

Carcinoid tumoros betegekben teljes gyógyulás csak a daganat sebészi eltávolításával várható, ezért a műtéti kezelés lehetőségét elsőként választandó kezelésként kell számításba venni. Bár a betegek jelentős részében az előrehaladott stádiumú betegség, távoli metastázisok jelenléte miatt sebészi módszerekkel nem érhető el teljes gyógyulás, a daganattömeg megkisebbitése, izolált metastázisok sebészi eltávolítása, illetve intervenciós radiológiai kezelése (arteria hepatica embolizáció, kemoembolizáció, rádiófrekvenciás tumorabláció), vagy a daganat okozta szövődmények (pl. bélelzáródás, vérzés) sebészi megoldása lényegesen enyhítheti a klinikai tüneteket, javíthatja a betegek életminőségét és a túlélést.

Carcinoid-szindrómás betegekben a jelenlegi leghatásosabb gyógyszeres kezelési lehetőség a szomatosztatinanalóg-kezelés. Az octreotid standard dózisa 100–200 mg naponta 3 alkalommal szubkután alkalmazva. Tartós hatású szomatosztatinanalógok is rendelkezésre állnak (octreotid LAR, lanreotid PR és lanreotid autogél). A szomatosztatinanalóg-kezelés a carcinoid-szindrómás betegek 60–70%-ában megszünteti a klinikai tüneteket és a betegek jelentős részében akár hosszú éveken keresztül stabilizálja a carcinoid tumorok növekedését, gátolja a progressziót, illetve ritkán daganatregressziót vált ki. A tartós hatású szomatosztatinanalóg-készítmények a kényelmes adagolási mód és a tartós terápiás hatás miatt jelentősen javítják a carcinoid-szindrómás betegek életminőségét.

Carcinoid-szindróma kezelésére interferon- α is alkalmazható, a szomatosztatinanalóg kezeléssel csaknem azonos eredménnyel. Hátrányt jelentenek azonban a komolyabb és gyakoribb mellékhatások, ezért az interferon- α a szomatosztatinanalóg-kezeléshez képest hátrébe szorult.

A különböző kemoterápiás kezelési sémák nem túl kedvező eredményei miatt carcinoid tumoros betegekben általában csak progresszív, metastatizáló esetekben alkalmaznak kemoterápiát. Az endokrin pancreastumороk esetén alkalmazott streptozocin és 5-fluorouracil kemoterápián kívül kombinált etoposid és cisplatin, vagy dacarbazin, 5-fluorouracil és epirubicin adható. Külső sugárkezelést csont- vagy agyi metastázisok esetén alkalmaznak.

Előrehaladott stádiumú carcinoid tumoros betegek kezelésére az utóbbi években izotóppal jelölt szomatosztatinanalógokat fejlesztettek ki (pl. [^{90}Y -DOTA]-D-Phe1-Tyr3-octreotide); a tapasztalatok szerint a kezelés a betegek jelentős hányadában a daganat progressziójának gátlását, ritkábban daganatregressziót vált ki.

A carcinoid-szindróma tüneteinek enyhítésére szero-tonin antagonisták, H1 és H2 hisztaminreceptor-blokkolók, a társuló szívbetegség kezelésére ACE-gátlók, a bronchus-spasmus kezelésére bronchodilatátorok, a pellagra megelőzésére niacin alkalmazható.

Prognózis

A prognózist lényegesen befolyásolja a primer daganat lokalizációja és a folyamat kiterjedtsége. Appendix- és rectum-carcinoid esetén az 5 éves túlélés kedvezőbb (86% és 72%), míg vékonybél-, gyomor- és vastagbél-carcinoid esetén lényegesen rosszabb (55%, 49% és 42%). Rossz prognosztikai jel a nagyon megnövekedett szérumban CgA-szint, valamint a hisztológiai vizsgálat során a nagy proliferációs index. Carcinoid daganatos betegekben nem carcinoid daganatok viszonylag gyakori előfordulását is megfigyelték.

Egyéb neuroendokrin daganatok

A carcinoid daganatokhoz képest a többi hormontermelő neuroendokrin daganat lényegesen ritkább; az insulinoma éhezési hypoglykaemiát, a gastrinoma Zollinger–Ellison-szindrómát (súlyos és gyakran szövődményekkel járó többszörös pepticus fekélybetegség, hasmenés, ritkábban malabsorbtio), a VIPoma Verner–Morrison-szindrómát (vizes hasmenés, hypokalaemia, achlorhydria) a glucagonoma jellegzetes bőrtüneteket (erythema necrolytica migrans), fogyást, anaemiát, stomatitist, glossitist, hasi fájdalmat, diabetes mellitust, thromboemboliás szövődményeket és neuropszichiátriai zavarokat okoz.

Ajánlott irodalom

- Ramage JK, Davies AHG, Ardill J, Bax N, Caplin M, Grossman A, Hawkins R, McNicol AM, Reed N, Sutton R, Thakker R, Aylwin S, Breen D, Britton K, Buchanon K, Corrie P, Gillams A, Lewington V, McCance D, Meeran K, Watkinson A, on behalf of the UKNETwork for neuroendocrine tumors: Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours. *Gut* 2005; **54**(Suppl. 4): 1–16.
- Modlin IM, Latich I, Zikusoka M, Kidd M, Eick G, Chan AKC: Gastrointestinal carcinoids: The evolution of diagnostic strategies. *J Clin Gastroenterol* 2006; **40**: 572–582.

AZ ÉSSZERŰ ANTIBIOTIKUS KEZELÉS

Dr. Ludwig Endre

Szent László Kórház, Semmelweis Egyetem, ÁOK, II. Belgyógyászati Klinika, Infektológiai Tanszéki Csoport

A modern antimikrobás terápia 60 éve alatt igen jelentős mértékben változott meg az a környezet és feltételrendszer, amelyben az antibiotikumokat is alkalmazzuk. Alapvető fontosságú, hogy, legalábbis a fejlett országokban, a megjavult szociális és higiénés körülményeknek, valamint a vakcinációnak köszönhetően számos, korábban nagyszámú és súlyos betegséggel járó infekció aránya jelentősen csökkent vagy megszűnt. Ugyanakkor az életkor meghosszabbodásával és az orvostudomány fejlődésének következtében egyre nő az infekciókra fokozottan hajlamos személyek aránya, mindennapi jelenséggé váltak a noszokomiális infekciók, egyre több betegségről derül ki, hogy infekciós eredetű, és új kórokozók jelennek meg. Bár az elmúlt évtizedekben nagyszámú antibiotikum került forgalomba, a növekvő bakteriális rezisztencia egyre fenyegetőbb gondná válik. Megjelentek a „multidrug rezisztens” kórokozók (*Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*), amelyek csak egy vagy kettő elérhető antibiotikumra érzékenyek, vagy minden ismert antibiotikummal szemben rezisztensek. Ezek egyelőre viszonylag ritkák és többnyire csak ismételt antibiotikummal kezelt, polimorbid betegekben okoznak infekciót. Sajnálatos újdonságként azonban az is észlelhető, hogy az úgynevezett területi infekciók kiváltásában szerepet játszó leggyakoribb mikrobák, mint a *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *E. coli* vagy a staphylococcusok is veszítenek antibiotikumérzékenységükből.

A rezisztencia emelkedése súlyos következményekkel jár: csökken a kórképek kezelésére rendelkezésre álló antibiotikumok száma, ugyanazon klinikai hatékonyság biztosításához újabb és drágább antibiotikumokra van szükség, viszont ezek gyakori alkalmazása a velük szembeni rezisztenciát gerjeszti. Így kialakul egy ördögi kör, aminek következtében az antibiotikumterápia tendenciájában vesztí hatékonyságát, ugyanakkor egyre költségesebb. A helyzetet súlyosbítja, hogy a gyógyszeripar nagymértékben visszafogta az antibiotikumok fejlesztését és ennek következtében az elkövetkező 8–10 évben nem várható jelentős új antibiotikum megjelenése. Nem véletlen tehát, hogy az összes releváns infektológus szakértői fórum (beleértve a WHO-t) egyre nagyobb hangsúlyt fektet az ésszerű antibiotikumalkalmazásra.

Ezek elemei:

1. Antibiotikumalkalmazás, csak bizonyított vagy megalapozott a bakteriális infekció gyanúja esetén

A láz önmagában nem antibiotikumindikáció. A bakteriális infekció gyanúját megerősíthetik a laboratóriumi

vizsgálatok: vérvkép (kvalitatív), CRP, intézeti körülmények között direkt antigénkimutatáson alapuló gyors tesztek, esetleg Gram-szerinti festés. Hemokultúra céljára vért kell venni, gócból származó infekció esetén (pl. pneumonia) a láz kezdetekor, folyamatos bacteraemia (pl. endocarditis) lehetősége esetén bármikor. Az antibiotikumterápia megkezdésével a tenyésztési eredmények megérkezéséig többnyire nem lehet várni, de az esetleges kudarc miatti terápiaváltásban, elhúzódozó, komplikált infekciók kezelésében alapvető fontosságúak. A klinikus feladata, hogy a mikrobiológiai tenyésztés eredményét értékelje, meg kell tudni ítélni, hogy a kitenyésztett mikroba az adott beteg esetében kórokozó, kolonizáló törzsnek vagy kontaminációnak tekintendő-e.

Az ellenanyag-kimutatáson alapuló szerológiai vizsgálatok az akut infekciók kezelésében nem nyújtanak segítséget, hisz keletkezésükhöz idő kell (többnyire hetek), az ellenanyag-titer lassú változása és tartós perzisztálása miatt inkább csak a klinikai diagnózis megerősítésére szolgál. Megfelelő klinikum nélkül az antitest kimutatása nem indokolja antibiotikumterápia megkezdését.

2. A helyi rezisztenciaviszonyok ismerete

Az esetek döntő többségében empirikus antibiotikumterápiára kényszerülünk, tehát úgy kell antibiotikumot (vagy antibiotikumkombinációt) választani, hogy a kezelés az adott klinikai szituációban a legnagyobb valószínűséggel előforduló kórokozókkal szemben hatékony legyen. Ehhez ismerni kell az aktuális régió, intézmény, osztály baktériumflórájának rezisztenciaviszonyait. A legfontosabb patogének rezisztenciaviszonyainak alakulását az Országos Epidemiológiai Központ évi kiadványaiban, illetve honlapján rendszeresen közlést tesz. Ez tájékoztat a bakteriális rezisztencia itthon észlelt tendenciájáról, de emellett a helyi rezisztenciaviszonyokat is ismerni kell.

3. Farmakodinámiás alapú dozírozás

Az elmúlt évtized kísérletes és klinikai megfigyelései alapján előtérbe került az antibiotikumok optimális dozírozásának kérdése. Ennek oka, hogy az antibiotikumok dozírozásának módja mai tudásunk szerint alapvetően befolyásolja a klinikai hatékonyságot és a bakteriális rezisztencia kialakulásának valószínűségét. A modern antibiotikumterápia célja kettős: maximális

klinikai hatékonyságot elérni a rezisztencia indukálásának minimalizálásával. Kiderült, hogy a különböző antibiotikumcsoportok antibakteriális hatása különböző és ennek klinikai konzekvenciái is vannak.

Az aminoglikozidok (gentamicin, amikacin) baktériumölő hatása a csúcskoncentráció és a baktérium érzékenységet jelző MIC (minimális gátló koncentráció) arányától függ: az optimális hatást a MIC-értéket 8–10-szer meghaladó csúcskoncentrációval lehet biztosítani. Számos más tényező mellett ez a megfigyelés indokolja, hogy ma már az aminoglikozidok testsúlykg-ra és vese-funkcióra számított teljes napi adagját egyszerre adjuk be kb. 1 órás infúzióban (kivételez az endocarditis). A fluorokinolonok (ofloxacin, ciprofloxacin, levofloxacin, moxifloxacin) klinikai hatékonysága a koncentráció/időtengely által határolt ún. görbe alatti terület (AUC) és a MIC hányadosával jellemezhető. Gram-negatív baktériumok esetében az AUC/MIC értékének 125-nél, Gram-pozitív baktériumok esetében 30-nál kell magasabbnak lennie az elvárható klinikai gyógyulás eléréséhez. Ennek megfelelően, különösen súlyos infekciók kezelése során a javasolt maximális dózist célszerű alkalmazni. A béta-laktám antibiotikumok (penicillinek, kefalosporinok, carbapenemek) antibakteriális hatása időfüggő: az antibakteriális hatás nem az antibiotikum koncentrációjának nagyságától függ, hanem attól, hogy az antibiotikumkoncentráció mennyire tartósan marad magasabb, mint a kórokozó MIC-értéke. Ennek jellemzésére azt az időtartamot alkalmazzuk (a dozírozási intervallum százalékában kifejezve), ameddig a koncentráció nagyobb a MIC-nél, kritikus értéke 40%. A béta-laktámok köztudottan gyorsan eliminálódnak a szervezetből, farmakokinetikájuk tehát nem kedvez a fent bemutatott farmakodinámiás hatásnak. Ezen a dozírozás módjával próbálunk segíteni: a teljes napi dózist több részre elosztva célszerű beadni és súlyos betegek kezelésében, intenzív osztályokon egyre inkább alkalmazzák a tartós infúziót. Ugyanazon dózis 3–4 óra alatt történő beadásával kevésbé nagy, de tartósan MIC feletti koncentrációt lehet biztosítani. Számos vizsgálat bizonyítja, hogy a farmakodinámiás hatásnak megfelelő dozírozás nemcsak a jobb klinikai hatékonyságot biztosítja, hanem a rezisztencia fokozódását is mérsékli.

4. Dezeszkalációs stratégia

Az elmúlt 10 év klinikai vizsgálatai alapján egyértelmű bizonyítást nyert, hogy a súlyos, életveszélyes infekciók túlélését jelentősen befolyásolja az, hogy a kezdő empirikus antibiotikumterápia adekvát-e vagy sem. Amennyiben a kezdő kezelés hatástalan a kórokozóval szemben, a túlélés valószínűsége 20–30%-kal csökken, és ezt az arányt a későbbi esetleges terápiakorrekció sem

befolyásolja. Ennek a felismerésnek az alapján született meg a dezeszkalációs stratégia: kezdetben a leghatékonyabbnak vélt antibiotikumterápiát (vagy kombinációt) kell indítani, majd ezt a mikrobiológiai tenyésztés eredményének megérkezével, illetve a beteg állapotának javulásával lehet és kell leépíteni. Az elv tehát: hatékony terápia a lehető legrövidebb ideig.

5. Az antibiotikumterápia időtartamának csökkentése

Az egyes infekciók antibiotikumkezelésének időtartama elsősorban a megszokáson alapszik és nagyon kevés megfelelő értékű klinikai adat van arra vonatkozólag, hogy ténylegesen mennyi ideig kell egy infekciót kezelni. A kezelések átlagos időtartama az évtizedek alatt tendenciájában egyre rövidül, és ma azt gondoljuk, hogy egy akut, nem komplikált infekció nem igényel 5–10 napnál hosszabb kezelést. A kezelési idő otthon szerzett pneumoniában 5–7 napra rövidült, nem-komplikált cystitis kezelése antibiotikumcsoporttól függően 3–5 nap, pyelonephritist 10 napig kezelünk. Természetesen a terápiát egyénre kell szabni, de a tendencia mindenképpen a terápiás időtartam csökkenésének irányába mutat.

6. Az antibiotikum megfelelő profilaktikus alkalmazása

A sebészi (perioperatív) antibiotikumprofilaxis célja a műtéti terület megóvása az infekciótól a beavatkozás kapcsán esetleg bekövetkező bakteriális kontaminációtól és következményes infekciótól. Ennek megfelelően a profilaxis többnyire egy műtét előtt beadott dózis, illetve max. 24 óráig tartó antibiotikumadagolás. Ennél valamivel hosszabb, 48 óráig tartó antibiotikumalkalmazás csak kivételesen javasolt. Különösen ártalmas az a tévhit, hogy antibiotikumalkalmazás, aminek a célja a bevezetett és tartósan valamilyen testüregben lévő katéter által okozott infekció megelőzése. Az esetleg bekövetkező infekciót antibiotikum alkalmazásával nem lehet megelőzni, csak azt érjük el, hogy szelektált, multirezisztens baktérium legyen majd a kórokozó.

7. Az infekciók megelőzése

A megelőzést szolgálja a vakcináció és az infekció kontrollal összefüggő rendszabályok betartása. Míg Magyarországon a vakcináció nemzetközi összehasonlításban is igen jól szervezett és hatékony, addig a higiénés rendszabályok betartásában (kézmosás, kesztyűhasználat, nozokomiális infekciók megelőzése és jelentése) igen csak hátul kullogunk. Ezen a területen igen sok tennivaló van mind a szemlélet és gyakorlat megváltoztatásában, mind az infrastruktúra kialakításában.

ARTERIOSCLEROSIS

Dr. Járai Zoltán

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, I. Belgyógyászati Klinika

Az arteriosclerosis definíciója és jelentősége

Arteriosclerosis (Lobstein, 1833) alatt a verőerek falának megvastagodásával járó, különböző eredetű folyamatokat együttesen értjük. Ma már tudjuk, hogy a változások nemcsak a nagy elasztikus és közepes méretű muszkuláris, muszkuloelasztikus ereket érintik, hanem a kisebb rezisztenciaereket is. Sőt az is ismertté vált, hogy az arteriosclerosis folyamatát jellegzetes eltérések kísérik, illetve előzik meg a mikrocirkuláció szintjén.

Az arteriosclerosis számos okból bekövetkezhet, de messze leggyakoribb formája az atherosclerosis (Marchand, 1904). Ilyenkor a kötőszöveti elemek és véralkotók mellett a plazma lipidjeinek szubintimális térben történő lerakódása a legkifejezettebb. E folyamatok együttesen vaszkuláris hypertrophiához, az endothelium és a média működésének károsodásához, végső soron a verőér falában bekövetkező meszesedéshez vezet.

Az artériafal megvastagodása számos következményt von maga után. Ezek egy része hemodinamikai jellegű. Idetartoznak a vérellátás zavarából adódó tünetek és kórképek: az érintett érszakasz keresztmetszetének beszűkülése következtében a mögöttes terület vérellátása romlik, és ha a szöveti oxigénigény meghaladja a keringés által biztosított oxigénmennyiséget, akkor klinikai tünetek jelentkeznek. Ezt alapvetően befolyásolja az igény mértéke: ezen alapulnak az ún. terhelési vizsgálatok (pl. alsó végtag esetében a járópadló-teszt, szív esetében az ergometria). Tünetek gyakran fordulnak elő nyugalmi állapotban is, főként akkor, ha az érkeresztmetszet a normális 70–75%-ra csökken (ún. szignifikáns stenosis). Ugyancsak hemodinamikai jellegű következményekkel jár a falvastagság növekedésével bekövetkező strukturális károsodás, mely az artériák merevedéséhez vezet. Ez maga után vonja a szisztolés vérnyomás emelkedését, valamint a szív fokozott terhelését. A hemodinamikai következmények mellett a verőerek és a vér alkotóinak kölcsönhatása is megváltozik az arteriosclerosis folyamán. Gyulladásos folyamatok indukálódnak, megváltozik az endothelium és a fehérvérsejtek, valamint vérlemezkék kapcsolata, és mindinkább előtérbe kerül az atherothrombosis folyamata, mely tovább rontja a vérellátást.

Az arteriosclerosis változatos klinikai tüneteket és kórképeket eredményez, és korábban az általános érlelmeszesedés különböző manifesztációit (ischaemiás

szívbetegség, cerebrovaszkuláris betegségek, renovaszkuláris megbetegedések, arteriosclerosis obliterans) külön-külön tárgyalták az ezzel foglalkozó tudományágak. Mára azonban világossá vált, hogy lényegében egy, a szervezetet globálisan érintő megbetegedésről van szó, hiszen mind az etiológiai tényezők, mind a patogenetikai faktorok, mind pedig a terápiás lehetőségek lényegében azonosak.

Az atherosclerosis kockázati tényezői

Az atherosclerosis legfontosabb kockázati tényezői, a klinikai manifesztációtól függetlenül lényegében azonosak, az egyes érterületek vonatkozásában legfeljebb hangsúlybeli eltolódás észlelhető (1. táblázat). A táblázatban szereplő tényezőkön kívül fokozza az atherosclerosis kockázatát a hyperurikaemia, az elhízás, a mozgásszegény életmód, orális antikoagulánsok szedése, valamint pszichoemocionális stressz. Nem vitatható, hogy az atherosclerosis vonatkozásában családi halmozódás is megfigyelhető, ezért külön kockázati tényezőként kell megemlíteni, ha egyenes ági rokon korai életkorban (férfi ≤ 55 év, nő ≤ 65 év) szenvedett el miokardiális infarctust vagy hirtelen halált.

A vaszkuláris károsodás formái arteriosclerosisban

Endothelialis diszfunkció

A vaszkuláris károsodás korai szakaszában már megfigyelhető az endothelium működésének zavara. Endothel-diszfunkció alatt tágabb értelemben a vazodilatátor és vazokonstriktor, a prokoaguláns és antikoaguláns tényezők, valamint a proliferációt okozó és antiproliferatív hatású faktorok egyensúlyának zavarát értjük, ami funkcionális értelemben jól jellemezhető a csökkent endothelfüggő vazodilatációval. Az endothel-diszfunkció kialakulásának központi eseménye a renin-angiotenzin rendszer aktiválódása következtében létrejövő változások az endothelialis NO-rendszer működésében, melynek következménye a csökkent NO-tónus. Így endothel-diszfunkcióhoz vezet az endothelialis NO csökkent termelődése vagy fokozott oxidálódása peroxinitritté, ami gyakran fordul elő oxidatív stressz következtében. Az endothel-diszfunkció kimutatása egy adott érterületen azonban nem jelzi előre biztosan a kardiovaszkuláris kockázatot.

1. táblázat. Az atheroscleroticus érbetegségek rizikófaktorai

	Alsó végtagi perifériás verőérbetegség	Ischaemiás szívbetegség	Cerebrovaszkuláris betegség
Diabetes mellitus	++++	+++	+
Dohányzás	++++	+++	+
Életkor	++++	+++	++++
Hypertonia	++	++	++++
LDL-koleszterin	+	++	+
Alacsony HDL-koleszterin	+++	++	+
Triglicerid	+++	++	+
Nem (férfi vs. nő)	+	++	+
Homocisztein	+++	++	++
Hs-CRP	+++	++++	+

A keresztek a kockázati tényezők relatív jelentőségét jelzik. Forrás: Hiatt et. al. (eds): Peripheral arterial disease. CRC Press, 2001.

Vaszkuláris remodeling

A szerkezeti eltérések központi eleme a megnövekedett media-lumen arány. Ez bekövetkezhet változatlan mediavastagság mellett, amikor az ér külső átmérője és a lumen átmérője egyaránt csökken. Ilyen eset fordul elő például fokozott vazokonstriktor tónus esetén. Ezekben az esetekben a lumen átmérőjének csökkenése miatt nő a media/lumen arány, így valódi hipertrófiáról nem beszélhetünk. Ezt eutrófiás remodelingnek hívjuk. Ezzel szemben azokban az esetekben, amikor a lumenátmérő csökkenése mellett nő a media vastagsága (az ér külső átmérője közel változatlan marad), hipertrófiás remodelingről beszélünk. Egyes betegekben bizonyos érterületre lehet jellemző az egyik, míg más területen a másik típusú remodeling is. A remodeling-formák közötti különbség nem feltétlen reprezentál súlyossági fokozatot, de például a hosszan tartó (évtizedes), vagy nagyon súlyos hypertonia általában hipertrófiás remodelinget eredményez. A hipertrófiás forma nagyobb kardiovaszkuláris kockázattal jár, aminek nyilvánvaló hemodinamikai okai vannak. Az esszenciális hypertoniára például igen jellemző a vaszkuláris ellenállás növekedése. Ez döntő részben a 100–350 µm átmérőjű kisartériákban és arteriolákban következik be. Mivel a Hagen–Poiseuille-törvény szerint egy adott érszakaszban az ellenállás az ér sugarának negyedik hatványával fordítottan arányos, ezekben az ún. rezisztenciaerekben bekövetkező igen kis átmérőcsökkenést is igen nagy ellenállásnövekedés kíséri. Ez pedig tovább rontja az adott érterület perfúzióját.

A hipertrófiás érelváltozások jellegzetes formája – mely aránylag könnyen diagnosztizálható – a nagy és közepes méretű muskuloelasztikus erek intima-media vastagságának növekedése. Számos klinikai adat bizonyítja, hogy a carotisok vagy a femorális artériák intima-media vastagságának növekedése jól korrelál a kardiovaszkuláris klinikai események fokozott kockázatával, és ez a megfigyelés a diagnosztikában jól kihasználható.

Az atheroscleroticus plakk

A károsodott endothelium permeabilitása nő, aminek következtében celluláris és egyéb plazmaösszetevők képesek a szubintimális térbe jutni. Atherosclerosis esetén e tényezők közül döntő jelentősége van a lipoproteinlerakódásnak. Ezzel párhuzamosan kollagéndepozíció, az extracelluláris mátrix mennyiségének növekedése, fibrosis és a media simaizomsejtjeinek proliferációja figyelhető meg. Az ilyen módon kialakuló plakkot vastag fibrosus sapka borítja (stabil plakk). Az atherosclerosis progressziójával párhuzamosan azonban egyre inkább aktiválódnak celluláris és nem celluláris gyulladásos tényezők. Az érfalba vándorló aktivált macrophagok által termelt enzimek (elasztáz, kollagenáz, metalloproteáz) és citokinek hatására sejtpusztulás következik be, nő a plakk lipidmagjának mérete, ugyanakkor csökken a fibrosus sapka vastagsága. Az elvékonyodó fibrosus sapka könnyen megreped, ami trombogén felületet eredményez (vulnerábilis plakk) és egyben gyakori forrása a disztális emolizációnak. A felszabaduló szöveti faktor, tromboxán-A₂ thrombocytaaktiválódást és -adhéziót eredményez, ami folyamat végső soron okkluzív thrombus kialakulására vezet.

A fenti patológias folyamatok nyilvánvalóvá teszik az antiatherogen terápia legfontosabb pilléreit: a plakkok kialakulásának megelőzése (antilipaeimiás, antihipertenzív, antidiabetikus terápia), plakk-stabilizálás (sztatin-, ACE-gátló kezelés), thrombocytagátló terápia.

Az arteriosclerosis klinikai jelentősége: kapcsolat az alsó végtagi verőérbetegség, a carotis-, a coronaria- és a renovaszkuláris betegség között

Az arteriosclerosis a szervezet globális megbetegedése, amit számos megfigyelés alátámaszt. Az alsó végtagi perifériás verőérbeteggek mintegy negyedében szignifikáns carotis-stenosis figyelhető meg, és a carotis beteg-

ség súlyossága az alsó végtagi betegség súlyosságával párhuzamosan nő. Talán még szorosabb a kapcsolat a coronariabetegséggel: az alsó végtagi perifériás érbetegek 60–80%-ában szignifikáns coronariabetegség igazolható. Az alsó végtagi verőérbetegek 20–60%-ában szignifikáns arteria renalis stenosis is igazolható, amit a diagnosztika (kontrasztanyag-angiográfia) és kezelés (ACE-gátló) során figyelembe kell venni. Ugyanakkor ischaemiás szívbetegségben vagy cerebrovaszkuláris betegségben szenvedő férfiak harmada, nők negyede szenved egyúttal alsó végtagi perifériás verőérbetegségben is.

Az alsó végtagi verőérbetegek fatális szívizom-infarctusának kockázata 2–6-szoros, strokekockázata pedig 4–5-szörös. A perifériás érbetegség okozta mortalitás egyértelműen összefügg az érbetegség súlyosságával, kritikus végtagischaemiában az éves mortalitás eléri a 25%-ot!

A hazai kardiovaszkuláris morbiditási és mortalitási adatok ismeretében az arteriosclerosis (korai) felismerése és megfelelő kezelése kiemelt feladat kell hogy legyen. A veszélyeztetett betegcsoport azonosítása, szűrőprogramok bevezetése és nem utolsósorban a nemzetközi és hazai ajánlások betartása a kezelés során jelentősen javíthatja betegeink életkilátását és életminőségét.

Javasolt irodalom

- Nemes A (szerk.): A Magyar Angiológiai és Érsebészeti Társaság irányelvei. Útmutató, 2005.
- Dormandy JA, Rutherford RB: Management of peripheral arterial disease. TASC Working group. TransAtlantic InterSociety Consensus (TASC). J Vasc Surg 2000; 31(1 pt 2): S1-S296.

- Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzer NR et al.: ACC/AHA guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease. Circulation. 2006; 113(11): e463-654.
- American Diabetes Association: Peripheral arterial disease in people with diabetes. Diabetes Care 2003; 26: 3333-3341.
- II. Magyar Terápiás Konszenzus a kardiovaszkuláris betegségek megelőzéséről és preventív kezeléséről. Metabolizmus 2005; Suppl. A: A1-A76.
- Hiatt et al. (eds.): Peripheral arterial disease. CRC Press, 2001.
- Meskó É: Arteriosclerosis obliterans. In: Meskó É, Farsang Cs, Pécsvárad Zs (szerk.): Belgyógyászati angiológia. Medintél, Budapest, 1999; 241-256.
- Járai Z.: A perifériás érbetegség epidemiológiája, kockázati tényezői és klinikai jelentősége. Kardiológus 2006; 1A: 5-10.
- Brunner H, Cockcroft JR, Deanfield J, Donald A, Ferrannini E, Halcox J, Kiowski W, Luscher TF, Mancina G, Natali A, Oliver JJ, Pessina AC, Rizzoni D, Rossi GP, Salvetti A, Spieker LE, Taddei S, Webb DJ; Working Group on Endothelins and Endothelial Factors of the European Society of Hypertension: Endothelial function and dysfunction. Part II: Association with cardiovascular risk factors and diseases. A statement by the Working Group on Endothelins and Endothelial Factors of the European Society of Hypertension. J Hypertens 2005; 23: 233-246.
- Schiffrin EL: Remodeling of resistance arteries in essential hypertension and effects of antihypertensive treatment. Am J Hypertens 2004; 17: 1192-1200.
- Criqui MH, Langer RD, Fronek A et al.: Mortality over a period of 10 years in patients with peripheral arterial disease. N Eng J Med 1992; 326: 381-386.
- Valentine RJ et al.: Coronary artery disease is highly prevalent among patients with premature peripheral vascular disease. J Vasc Surg 1994; 19: 668-674.

AZ ANTILIPAEMIÁS KEZELÉS JELENTŐSÉGE AZ ATHEROSCLEROSIS REGRESSZIÓJÁBAN

Dr. Karádi István

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, III. Belgyógyászati Klinika

Az atherosclerosis kifejlődése

Az atherosclerosis egy speciális szövettani elváltozás, az atheroscleroticus plakk keletkezésével és progressziójával, valamint gyulladásos jelenségekkel járó degeneratív megbetegedés. Keletkezésében genetikai és környezeti tényezőknek, az ún. rizikófaktoroknak kitüntetett szerep jut. Érzékeny vizsgálómódszerekkel (pl. intravaszkuláris ultrahang, IVUS) igazolható, hogy a civilizált országok lakossága már a 25. életév után jelentős arányban, akár 50%-ban szenvedhet kezdődő érlemezésedésben.

A plakk-képződés kezdeti fázisa a „fatty streaks” keletkezése, amely zsírban dús macrophagok felszaporodását jelenti a szubintimális résben. Ez a jelenség még jelentős reverzibilitást mutat, azonban az extracelluláris mátrix felszaporodása, a macrophagok széttesését követő zsírfelszaporodás, valamint a bevándorló simaizomsejtek proliferációja már jelentős progressziót eredményez, ami a plakk kifehélyesedéséhez, a lumen beszűküléséhez, vérellátási zavarok keletkezéséhez, illetve az esetek egy részében plakkruptúrához és következményes trombotikus okklúzióhoz vezet. A plakk ruptúrája mint az érkatasztrófa legközvetlenebb előz-

ménye az ún. instabil plakkokban jön létre. Epidemiológiai vizsgálatok alapján a miokardiális infarctusok bekövetkezése előtt a betegek több mint kétharmadában a koszorúerek stenosisa nem éri el az 50%-ot. Ez úgy lehetséges, hogy az instabil plakkok nem hoznak létre klinikai tünetekhez vezető, jelentős szűkületeket, azonban e lipidekkel zsúfolt, vékony fibrotikus réteggel fedett plakkok, különösen a széli részeiken könnyen beropednek, és a véráramba jutó szöveti faktorok azonnal trombotikus folyamatot indítanak el. Ez különösen a kisebb átmérőjű koronáriákban lehet végzetes, hiszen a létrejövő trombus azonnali teljes elzáródást hozhat létre.

A progresszív folyamatban a lipoproteinek központi szerepet játszanak. A módosított LDL (low density lipoprotein) -molekulákat (oxidált, acetilált, glikozilált stb.) a macrophagok felveszik, habos sejtek („foam cells”) keletkeznek, illetve citokinek termelése útján (pl. monocyta kemoattraktáns protein-1, MCP-1) további sejtes elemeket vonzanak a plakkba. A lipid- és sejtűs plakkok jelentik a fentiek alapján a legnagyobb veszélyt az akut történések létrejöttében.

Az atherosclerosis elleni védelem egyik fontos tényezője az endothelsejtek összessége. Az endothelium nemcsak barriert képez a szubintimális rés felé, hanem mint egy valódi endokrin szerv funkcionál, illetve autokrin és parakrin mechanizmusok útján biztosítja az érfa integritását. Az endothelium NO-termelésének csökkenése a folyamatos és fiziológiás vazodilatáció mérséklődéséhez, fokozott thrombocytáaggregációhoz vezet, teret nyitva az atheroscleroticus folyamat kezdetének. Az oxidatív stressz, a hypertonia okozta falfeszülés, a diabeteszes anyagcsere-elváltozások mind károsíthatják a fiziológiás NO-szekréciót, valamint adhéziós molekulák (ICAM-1, intercelluláris adhéziós molekula, VCAM-1, vaszkuláris adhéziós molekula stb.) fokozott szintéziséhez vezethetnek.

Az atherogen hyperlipoproteinaemiák

Több évtizedes tapasztalat gyűlt össze arra vonatkozóan, hogy a szérumban emelkedett koleszterin- és trigliceridszintje, illetve csökkent HDL-szintje elősegíti az atherosclerosis kifejlődését, illetve progresszióját. A lipoproteinek közül az LDL (low density lipoprotein) és a lipoprotein(a) egyértelműen atherogen tulajdonságokat hordoz. Nemcsak mennyiségi, hanem minőségi változások is befolyásolhatják e két lipoprotein atherogenitását. Jellemző változást szenved az LDL-molekula metabolikus szindrómát kísérő atherogén dyslipidaemiában, amikor is ún. kicsi és sűrű (small dense) LDL-molekulák keletkeznek a fennálló hypertriglyceridaemia és csökkent HDL-szint eredményeképpen. Ezek az LDL-molekulák fokozottan érzékenyek az oxidatív folyamatokra, illetve a fiziológiához képest megváltozott összetételük fokozza a macrophagok által történő felvételüket, és ezáltal elősegítik az atheroscleroticus plakkok keletkezését, illetve növekedését.

A primer hypercholesterinaemia (a szérumban emelkedett koleszterin-, normális triglicerid- és változó HDL-koleszterin-szintje, Fredrickson II/a) az atherosclerosis fontos rizikótényezője, elsősorban az LDL-koleszterinszinttől függően. A familiáris hypercholesterinaemia, amely az LDL-receptorok csökkent képződésével függ össze, fokozott atherosclerosisra vezet. Az LDL-receptor pontmutációja vezet az LDL-molekulák csökkent eliminációjához, az esetek kis részében xanthelasmák és xanthomák keletkezéséhez. A heterozigóták – különösen a férfi betegek – korai koronáris sclerosisban szenvednek, már 30 éves kort követően, kezelés nélkül gravis ischaemiás szívbetegségük alakulhat ki. A poligenikus hypercholesterinaemia mérsékelten emelkedett szérumban koleszterinszinttel jár, ennek megfelelően mérsékelt az atherosclerosis kockázata.

A hypertriglyceridaemiák közül a familiáris hyperchylomicronaemia (Fr. I. típus), amelyre a lipoproteinlipáz elégtelen működése és kilomikronok felszaporodása jellemző, nem atherogén. A VLDL (very low density lipoprotein) -felszaporodással járó Fr. IV., illetve Fr. V. típusú hyperlipoproteinaemiák mérsékelt atherogenitást hordoznak. Atherogenitásukat befolyásolja a HDL-koleszterin aktuális szintje.

Fontos tudnunk, hogy a familiáris kevert típusú hyperlipoproteinaemia (Fr. II/b) jelentősen atherogén. A miokardiális infarctusban szenvedők közel 20%-a ebben a lipideltérésben szenved, és a hyperlipidaemia befolyásolása nélkül az atherosclerosis progressziója is fokozódik. Gyakran metabolikus szindrómához vagy diabeteshez társul, jelentősen fokozva az érelmeszesedés kockázatát.

Normolipidaemia és atherosclerosis

A Heart Protection Study (HPS, Oxford vizsgálat) 10000 atheroscleroticus eredetű vaszkuláris betegségben szenvedőben igazolta a tartós sztatinkezelés atherosclerosisra mérséklő hatását. A betegek jelentős része nem volt hyperlipoproteinaemiás, illetve több más vizsgálat is jelezte, hogy normolipidaemiásokban csökkentve az LDL-koleszterin-szintet a fennálló atherosclerosis mérséklődik, a klinikai jelenségek szignifikánsan csökkennek. Mindezek az adatok arra utaltak, hogy az eddig 5 mmol/l körüli szérumszintben meghatározott normális koleszterinérték revízióra szorul. Feltehetően a természeti népek, a főemlősök, illetve az újszülöttek 2–3 mmol/l-es szérumban koleszterin-szintje tekinthető az atherosclerosis szempontjából fiziológiásnak. Ez egyben abból a szempontból is jelentőséggel bír, hogy atheroscleroticus érbetegség esetén nem elégedhetünk meg az eddigiekben ajánlott 5 mmol/l-es szérumban koleszterin-szinttel, illetve 3,5 mmol/l-es LDL-koleszterin-szintre való csökkentéssel, hanem erősebb lipidcsökkentőket alkalmazva, alacsonyabb értékek elérésével várhatjuk az atherosclerosis lefékezését, esetlegesen regresszióját. A különböző epidemiológiai intervenciós vizsgálatok arra utalnak, hogy 5 éves periódus során, a kiindulási

1. táblázat. A nagy kardiovaszkuláris kockázatu betegcsoportok

1. Ischaemiás szívbetegség, illetve ekvivalens érbetegségek (carotis-atherosclerosis, perifériás atheroscleroticus érbetegség, aorta-aneurysma)
2. 2-es típusú diabetes mellitus
3. 1-es típusú diabetes mellitus micro- és macroproteinuriával
4. Metabolikus szindróma

LDL-koleszterin-szinttől függetlenül, az LDL-koleszterin-szintet 1 mmol/l-rel csökkentve a kardiovaszkuláris kockázat egynegyedével csökken.

Agresszív lipidcsökkentés és kardiovaszkuláris kockázat

Az elmúlt évtizedekben kiterjedt epidemiológiai vizsgálatok igazolták a koleszterincsökkentés – elsősorban az LDL-koleszterinre vonatkozó – előnyös hatását. 2003, majd 2005 novemberében a Magyar Kardiovaszkuláris Terápiás Konszenzus Konferencia az érbetegségek témakörében érintett magyar orvostársaságok reprezentánsainak részvételével ajánlásokat fogalmazott meg az egyes kardiovaszkuláris rizikócsoportok elérendő lipid-célértékeit illetően. A nagy kardiovaszkuláris kockázatu csoportban az elérendő szérumkoleszterin-szintet 4,5 mmol/l-ben, a trigliceridszintet 1,7 mmol/l-ben, az LDL-koleszterin-szintet 2,5 mmol/l-ben, a HDL-koleszterin-szintet férfiakban 1,1 mmol/l-ben, nőkben pedig 1,3 mmol/l-ben határozták meg (1. táblázat).

A PROVE IT (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction) és a TNT (Treating to New Targets) vizsgálatok a mérsékelt koleszterincsökkentő sztatinnhatást (napi 40 mg pravastatin, illetve 10 mg atorvastatin) hasonlították össze maximális dózisu atorvastatin (napi 80 mg)

2. táblázat. Az igen nagy atherosclerosis kockázatu („very high risk”) csoport

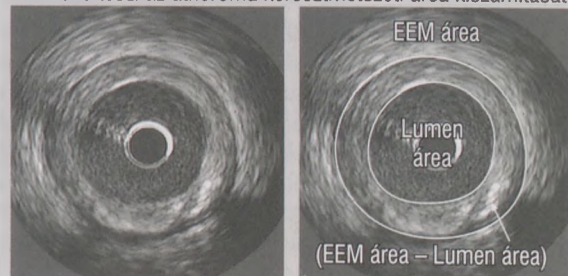
Kardiovaszkuláris betegség mellett igazolható

1. Diabetes mellitus, vagy
2. súlyos és nem kontrollált rizikófaktor(ok) (pl. dohányzás), vagy
3. a metabolikus szindróma multiplex rizikófaktorai, vagy
4. akut koronária szindróma

alkalmazásának LDL-koleszterin-csökkentő effektusával egyrésztől akut koronária szindrómában, másrésztől ischaemiás szívbetegségben szenvedők nagy csoportjában. Mindkét vizsgálat jelentős eredménye, hogy az LDL-koleszterin szokatlan, akár 1,8 mmol/l alá történő csökkentése az intenzív sztatinkezelést alkalmazó csoport kardiovaszkuláris kockázatának további, közel 20%-os rizikócsökkenését vonta maga után. A vizsgálatok következményeként 2004 folyamán az NCEP ATP (National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel, 2001) tehát a koleszterincsökkentés egyesült államokbeli ajánlásait korszerűsítették, és a „nagy kardiovaszkuláris kockázatu csoportot” kiegészítve létrehozták az ún. „igen nagy kardiovaszkuláris rizikóval rendelkező csoport” fogalmát (2. táblázat). Ez a csoport azokat az igazoltan érbetegeket foglalja magában, akik vagy 2-es típusú diabetesben, metabolikus szindróma multiplex rizikófaktoraiban szenvednek, vagy súlyos dohányosok, illetve aktuálisan akut koronária szindrómában szenvednek. 2004-ben az ajánlásokat korszerűsítve az intervenciók epidemiológiai bizonyítékok birtokában ebben a csoportban az elérendő LDL-koleszterin-szintet 1,8 mmol/l-ben határozták meg.

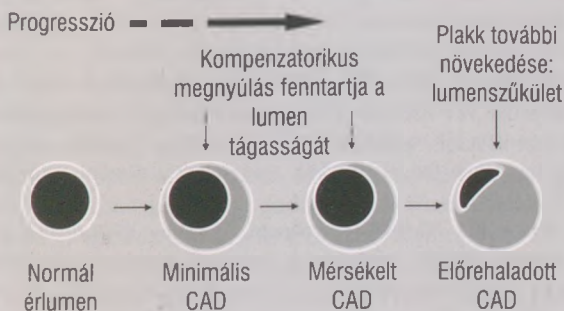
Az atheroma területének IVUS-meghatározása

Az EEM és lumenhatárok pontos planimetrija lehetővé teszi az atheroma keresztmetszeti área kiszámítását



Forrás: Cleveland Clinic Intravascular Ultrasound Core Laboratory

2. ábra. Az intravaszkuláris ultrahang a szöveti rétegek pontos felismerésével ábrázolja a már kialakult atheroscleroticus plakkot



Glagov S, et al. N Engl J Med. 1987; 316: 1371-1375.

1. ábra. Az atherosclerosis progressziója: Glagov-féle hipotézis

Az atherosclerosis folyamatának megállítása, az atherosclerosis regressziója

A klasszikus Glagov-elmélet szerint a plakk-képződés első fázisában a szubintimális résben kezdődik az atherosclerosis folyamata. A kezdeti elváltozások nem okoznak véráramlásos zavarokat, mert az artéria kompenzatorikus tágulattal ellensúlyozza a lumen beszűkülését (1. ábra).

Koronarográfia elvégzésekor a szubintimális résben elhelyezkedő, a lument beszűkítő plakk nem ismerhető fel, azonban a folyamat fennáll, és progressziója szűkülethez vezethet. Ebben az esetben az atherosclerosis csak speciális technikával, a koronarográfias katéterhez illesztett ultrahangdetektor segítségével ismerhető fel (IVUS) (2. ábra).

Az erélyes sztatinkezelés érlemeszesedést leállító hatását igazolta az IVUS technikát alkalmazó REVERSAL (Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering) vizsgálat eredménye. Intravaszkuláris ultrahangtechnikával követtek betegeikben az atheroscleroticus eredetű coronariaplakkok szerkezetének és méretének változását az LDL-koleszterin-szintet erélyesen csökkentő sztatinkezelés hatására (80 mg atorvastatin hatását hasonlították 40 mg pravastatin kezelés eredményességéhez). A 80 mg atorvastatin alkalmazása során a kezelt betegek átlagos LDL-koleszterin-szintje 2 mmol/l alá csökkent és az atheroscleroticus folyamat leállt. A vizsgálat statisztikai elemzésével a szerzők arra a következtetésre jutottak, hogy az LDL-koleszterin-szint legalább 50%-os csökkenését szükséges elérni az antilipidaemiás kezeléssel, hogy nagy eséllyel megállítsuk a coronariaplakkok progresszióját egy adott betegben.

Egy másik intravaszkuláris ultrahangtechnikával végzett vizsgálat, az ASTEROID (A Study to Evaluate the Effect of Rosuvastatin on Intravascular Ultrasound-Derived Coronary Atheroma Burden) 40 mg-os, maximális rosuvastatin alkalmazásával a világon elsőként igazolta, hogy nemcsak a progresszió megállítását, hanem a teljes plakk-volumen regresszióját is ki lehet váltani. Ebben a két éven keresztül végzett vizsgálatban az LDL-koleszterin igen alacsony, 1,5 mmol/l-es szintjét érték el a kezelt betegcsoportban, ami ismét jelezte e paraméter rendkívüli szerepét az antiatheroscleroticus terápiában.

Összefoglalás

Az atherosclerosis eddig feltartóztathatatlanul hitt folyamatát a rizikófaktorok fiziológiás szintre történő korrekciójával ma már megállíthatjuk. Az egészséges életmód, a mediterrán, telítetlen zsírokban és növényi eredetű táplálékban gazdag étrend mellett a vérnyomás, a cukor- és zsírányagsere, valamint a testsúly kontrollja az érbetegség megelőzésének, illetve progressziója csökkentésének feltétele. A közelmúlt sztatinkezeléssel végzett, erélyes lipidcsökkentő terápiával kapcsolatos morfológiai vizsgálatai igazolták, hogy az LDL-koleszterin eddig fiziológiásnak tartott szintje alá történő mér-

séklése az atheroscleroticus folyamat megállítását, illetve kedvező esetben regresszióját váltja ki. Ezekre a tapasztalatokra építve a hazai és nemzetközi terápiás ajánlások a legsúlyosabb atheroscleroticus érbetegségben és multiplex rizikófaktorokban szenvedő betegcsoportban az elérendő LDL-koleszterin-szintet 1,8 mmol/l-ben határozták meg. Ez a célérték terápiás gondolkodásunk újraértékelését kívánja meg és a lipidcsökkentők, elsősorban a sztatinek körütekintő alkalmazását, az esetek egy részében kombinált antilipidaemiás kezelés (sztatin + ezetimib, sztatín + fibrát vagy nikotinsavszármazék) bevezetését igényli. Az erélyes lipidcsökkentő kezelés során a betegeket szorosabban kell követni, és felelősségteljes gondozásukkal a kis százalékban előforduló mellékhatásokat is eredményesen megelőzhetjük, illetve időben felismerve a terápia módosításával a nem kívánt hatásokat megszüntethetjük.

Irodalom

1. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, Joyal SV, Hill KA, Pfeffer MA, Skene AM: Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *New England Journal of Medicine* 2004; **350**: 1495-504.
2. Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankunavicius R, Kolettis GJ: Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 1987; **316**: 1371-1375.
3. Grundy SM, Cleeman JI Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB, Pasternak RC, Smith SC Jr, Stone NJ: Coordinating Committee of the National Cholesterol Education Program. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. Consensus Development Conference. *J Am Coll Cardiol* 2004; **44**: 720-732.
4. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart J-C, Gotto AM, Greten H, Kastelein JJP, Shepherd J, Wenger NK: Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005; **352**:1425-1435.
5. Libby P: Prevention and treatment of atherosclerosis. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 16th edition, Chap. 225, The McGraw-Hill Companies, Inc., 2005; 1430-1433.
6. Nicholls SJ, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Sipahi I, Crowe T, Kapadia S, Nissen SE: Effect of atorvastatin (80 mg/day) versus pravastatin (40 mg/day) on arterial remodeling at coronary branch points (from the REVERSAL study). *Am J Cardiol* 2005; **96**: 1636-1639.
7. Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, Libby P, Raichlen JS, Ballantyne CM, Davignon J, Erbel R, Fruchart JC, Tardif JC, Schoenhagen P, Crowe T, Cain V, Wolski K, Goormastic M, Tuzcu EM: ASTEROID Investigators. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *JAMA* 2006; **295**: 1556-1565.
8. Robinson JG, Smith B, Maheshwari N, Schrott H: Pleiotropic effects of statins:benefit beyond cholesterol reduction? A meta-regression analysis *J Am Coll Cardiol* 2005; **46**: 1855-1862.

A VESEBIOPSZIA SZEREPÉNEK ÚJRAÉRTÉKELÉSE

Dr. Deák György

Semmelweis Egyetem, I. Belgyógyászati Klinika

Vesebiopsziára kóros vizeletlelet, illetve a vesefunkció ismeretlen eredetű romlása esetén lehet szükség a pontos diagnózis felállítására érdekében. A vesebetegségek klinikai megjelenési formái változatosak:

- Izolált, tartós glomeruláris haematuria
- Izolált, tartós proteinuria
- Tünetmentes haematuria-proteinuria
- Rapidan progrediáló glomerulonephritis szindróma (RPGN)
- Akut glomerulonephritis (GN) szindróma
- Akut veseelégtelenség
- Idült veseelégtelenség

A probléma az, hogy a klinikai képből sok esetben nem tudunk következtetni a szövettani képre. Egy adott klinikai kép mögött eltérő szövettani elváltozások állhatnak, ugyanakkor egy szövettani lézió különféle klinikai képet eredményezhet. Így pl. a leggyakoribb felnőttkori glomeruláris betegség, a mezangiális sejtek proliferációjával, és az IgA mezangiális deposíciójával járó IgA-nephropathia (1. ábra) jelentkezhet izolált glomeruláris haematuria, időszakosan fellépő makroszkópos haematuria, izolált proteinuria, tünetmentes proteinuria-haematuria, akut GN, RPGN képében.

A vesebiopszia által nyújtott információ

A vesebiopszia invazív beavatkozás, végzése akkor indokolt, ha a vesebetegség más diagnosztikus eszközökkel nem definiálható, és a várható eredmény befolyásolja az alkalmazandó kezelést.

- A vesebiopszia egzakt szövettani diagnózist tesz lehetővé, differenciálja a glomeruláris betegségeket, tisztázza, hogy glomeruláris és/vagy tubulointersticiális betegség áll-e fenn, információt ad a kiserek állapotáról. A szövettani diagnózis alapján választható meg az immunosuppresszív kezelés formája (pl. glukokortikoszteroid önmagában vagy cyclosporin A-val, ill. cyclophosphammiddal együtt, plazmacsere) és időtartama. Az immunosuppresszív kezelés számos mellékhatással járhat, ezért csak biztos diagnózis birtokában kezdhető el a haszon/kockázat arány mérlegelése után (a gyermekkori idiopathiás nephrosis-szindróma képez csak kivételt).

- Tisztázza, hogy a folyamat aktív (sejtproliferáció, sejtbeszűrődés, oedema, súlyos esetben nekrosis, sejt-felhaldak jelenléte), vagy krónikus (glomeruláris és/vagy intersticiális fibrózis, zsugorodott glomerulusok, tubuláris atrophia, fibrotikus felhaldak), aminek alapján eldönthető, hogy várható-e terápiás haszon az immunosuppresszív kezeléstől.

- A szövettani kép alapján a kórlefolyás prognosztizálható.

- Ismételt biopsziával a kórlefolyás követhető, a klinikai kép változása esetén új típusú lézió ismerhető fel.

A kóros vizeletlelet értékelése

Vizeletüledék

A vizeletüledék vizsgálata rendkívül informatív, lényegében „nem invazív vesebiopsziának” tekinthető.

Haematuria

Makroszkópos haematuria: vér látható jelenléte a vizeletben.

Mikroszkópos haematuria: Nagy nagyítás alatt 3-nál több vörösvértest látható látóterenként.

Izomorf haematuria: azonos méretű, ép, kerek vörösvértestek láthatóak. A vér a húgyutakból származik, hátterében infekció, kövesség, benignus prostata-hypertrophia, tumor, trauma állhat. Az izomorf haematuria nyilvánvalóan nem képezi vesebiopszia indikációját.

Diszomorf haematuria: változatos méretű, deformált vörösvértestek láthatóak. Jellegzetes forma az acanthocyt: felszínén citoplazmakitüremkedések („fülecskék”) vannak. Amennyiben a látott erythrocyták zöme diszomorf, akkor a vérzés általában glomeruláris eredetű. Acanthocyták és/vagy vörösvértest-cilinder(ek) jelenléte esetén a vérzés biztosan glomeruláris eredetű.

Aktív vizeletüledék

Diszomorf vörösvértestek, vörösvértest-cilinderek, fehérvérsejtek, fehérvérsejt-cilinderek, szemcsés cilinderek jelenléte esetén a vizeletüledék aktív, és biztosak lehetünk abban, hogy valamilyen intraglomeruláris sejt-szaporulattal járó, proliferatív glomerulonephritis (pl. IgA-nephropathia, membranoproliferatív GN, posztinfekciós GN, lupus nephritis) áll fenn.

Nephrosis-szindróma

Nephrosis-szindróma (napi 3,5 g feletti proteinuria) esetén a vizeletüledékben nincsenek sejt-eslemek, hanem számos hialin-cilinder (nem specifikus jelenség), lipidcseppeket tartalmazó cilinderek, ovális zsírtestek láthatók (lipiduria). Ilyen esetben nem-proliferatív glomeruláris betegség (pl. minimal change betegség, foká-

lis-szegmentális glomerulosclerosis, membranózus glomerulopathia, diabeteses nephropathia, amyloidosis) áll fenn.

Nephroso-nephritis-szindróma

Nephroticus mértékű proteinuria mellett aktív vizelet-üledék látható. Súlyosabb proliferatív glomerulonephritisre jellemző.

Akut tubuláris nekrozis

Akut tubuláris nekrozis esetén számos jellegzetes, sötétbarnán pigmentált, granuláris cilinder (ATN cilinder), tubulussejt-cilinderek láthatók az üledékben.

Pyuria

Nagyszámú fehérvérsejt, fehérvérsejt-konglomerátum, fehérvérsejt-cilinder jelenléte lázas állapot, vesetáji fájdalom, csípő vizelet mellett akut infekciós tubulointericiális nephritis (akut pyelonephritis) jele, és a vesebiopszia kontraindikációját képezi.

Proteinuria

Szűrése tesztesíkkal vagy szulfoszalicilsavval lehetséges, verifikálása gyűjtött vizeletből, laboratóriumi módszerrel történik, vagy eseti vizeletből fehérje/kreatinin arány meghatározással. A tesztesík csak albuminra érzékeny 250 mg/l-es koncentráció felett.

Normálisan a napi fehérjeürítés 150 mg alatt, az albuminürítés 30 mg alatt van.

Funkcionális (benignus) proteinuria

Átmeneti proteinuria: lázas állapot, nagyobb fizikai megerőltetés kapcsán lép fel.

Ortosztatikus proteinuria: fekvő helyzetben nem, csak függőleges testhelyzetben jelentkezik.

Tartós proteinuriák

Glomeruláris proteinuria

A makromolekulák filtrációja fokozódik.

Kizárólag albumin (molekulasúlya 69000 Da) ürül minimal change betegségben.

Albumin és több-kevesebb globulin ürül egyéb glomeruláris betegség esetén.

A nephroticus mértékű (napi 3,5 g feletti) proteinuria mindig glomeruláris betegség következménye.

Tubuláris proteinuria esetén elsősorban 25000 Da-nál kisebb fehérjék (mikroglobulinok, könnyűláncok, retinol-kötő protein) ürülnek, albuminürítés is előfordul, de kismértékű, napi 500 mg alatti, a tesztesík enyhe (+) pozitívítást jelezhet. A tubuláris proteinuria mértéke napi 2–2,5 g alatti.

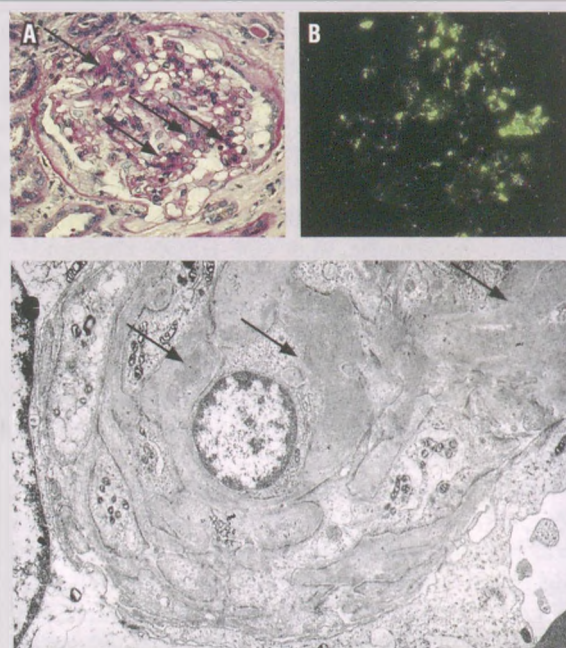
Túlfolyásos proteinuria myeloma multiplexben jön létre, monoklonális könnyűlánc ürül (Bence Jones protein), a vizelet-tesztesík nem detektálja.

A tartós proteinuria jelentősége

- Jelzi a vesebetegséget.
- A proteinuria patogenetikai tényező a veseelégtelenség romlásában. A proteinuria mértékével arányos a vesefunkció romlásának üteme.
- A proteinuria független kardiovaszkuláris rizikófaktor.

A kóros vizeletlelet jelentősége tünetmentes betegeknél

A vesebetegségek többsége tünetmentes formában zajlik: izolált, perzisztáló glomeruláris haematuria, izolált, perzisztáló, nem-nephroticus mértékű proteinuria, tünetmentes haematuria-proteinuria. A problémát az jelenti, hogy hacsak nem történik szűrővizsgálat (iskolai szűrés, véradás, életbiztosítás kötése, jogosítványhoz,



1. ábra. Vesebiopsziás minta IgA-nephropathiában

A: Fénymikroszkópos kép, PAS festés. A glomerulusban a mezangiális területek kiszélesedése, matrixszaporulat és a mezangiális sejtek szaporulata látható (nyilak). Az egészséges glomerulusban egy mezangiális területen a sejtmagok száma nem több háromnál.

B: Immunfluoreszcens vizsgálattal a mezangiális területeknek megfelelően granuláris IgA-festődés látszik (anti-IgA immunfluoreszcens festés).

C: Az elektronmikroszkópos képen mezangiálisan elektrondenz anyag depozíciója látszik (nyilak).

munkaalkalmassághoz szükséges vizsgálat) vagy hypertonia, egyéb betegség, esetleg műtét miatt végzett rutin vizsgálat, akkor nem derül fény a kóros leletre, a vesebetegség tünetmentesen progrediál, és mire a beteg nefrológushoz kerül, a vesefunkció már akár jelentősen beszűkült lehet. Szomorú tapasztalat azonban, hogy az ismételt kóros vizeletlelet sem garancia önmagában arra, hogy a beteg nefrológiai szakambulanciára kerüljön. Sok nefrológus véleménye az, hogy a veseelégtelenség miatt hozzá irányított beteg évekkal azelőtti leletei, zárójelentései világosan igazolták a proteinuriát, haematuriát, de akkor továbblépés nem történt.

A vesefunkció meghatározása

A vesefunkciót a szérumkreatininszint nem jól tükrözi, a vesefunkció a glomeruláris filtrációs rátával (GFR) jellemezhető. A GFR-t legegyszerűbben képletek alapján számolhatjuk. A Cockcroft–Gault-képlet elsősorban 30 ml/perces GFR felett ajánlott:

Nők esetében: $GFR \text{ (ml/perc)} = (140 - \text{kor}) \times \text{súly} / \text{kreat} [\mu\text{mol/l}]$

Férfiak esetében: $GFR \text{ (ml/perc)} = 1,23 \times (140 - \text{kor}) \times \text{súly} / \text{kreat} [\mu\text{mol/l}]$

Az ún. MDRD képlet 30 ml/perc érték alatt is pontosan adja meg a GFR-t a nem, életkor, kreatinin-, albumin-, ureanitrogénértékek és az etnikai hovatartozás alapján. Az MDRD GFR kalkulátor a világhálón a <http://www.hcn.com/calc.htm> címen található.

24 órás gyűjtött vizeletből számolható a kreatinin clearance az alábbi képlettel:

$\text{Clearance (ml/min)} = U\text{-kreat} (\mu\text{mol/l}) \times V \text{ (ml)} / [1440 \text{ min} \times \text{Se-kreat} (\mu\text{mol/l})]$

U-kreat = vizeletkreatinin-koncentráció, V = vizeletmennyiség, Se-kreat = szérumkreatinin-koncentráció.

A vesebiopszia indikációi a klinikai kép alapján

Izolált glomeruláris haematuria

Izolált glomeruláris haematuria esetén a legvalószínűbb szövettani elváltozás a vékony bazálmembrán betegség, az IgA-nephropathia vagy hereditár nephritis (Alport-szindróma) lehetnek.

- A vékony bazálmembrán betegség jelen lehet a populáció akár 5%-ában is. Jóindulatú kórkép, kezelést nem igényel, de néhány betegnél évtizedek alatt a vesefunkció beszűkülhet, ezért rendszeres kontroll javasolt. Elsőfokú rokonok szűrése során talált izolált glomeruláris haematuria alátámaszthatja a diagnózist.

- Izolált haematuriával járó IgA-nephropathia szintén nem igényel kezelést. A betegek harmadában azonban proteinuria, negyedében hypertonia jelenhet meg 5–10 éves betegségtartam alatt, ezért rendszeres kontroll indokolt.

- Alport-szindrómában évek alatt proteinuria, hypertonia jelenik meg, progresszív veseelégtelenséggel. A

családban általában előfordul végállapotú veseelégtelenség, sükettség. Az anterior lenticonus jelenléte diagnosztikus értékű. Újabban bőrbioopsziából is megállapítható a diagnózis X-kromoszóma-hoz kötött betegség esetében a kollagén IV/alfa-5 lánc immunfluoreszcens vizsgálatával (a festődés az érintett férfiak 80%-ában, a hordozó nők 60%-ában kóros).

Amennyiben izolált haematuria mellett a vesefunkció és a vérnyomás normális, nem indokolt vesebiopszia, de rendszeres nefrológiai követés feltétlen szükséges.

A vesefunkció romlása, hypertonia és/vagy proteinuria megjelenése esetén a biopszia elvégzendő.⁹ Szükség lehet a biopsziára tervezett terhesség előtt Alport-szindróma kizárása céljából, ha más úton a betegség nem diagnosztizálható. Elvégzendő a biopszia, ha munkaalkalmasság eldöntéséhez (pl. fegyveres erőknél végzett szolgálat) szükséges a definitív diagnózis.⁵

Nem nephroticus mértékű izolált proteinuria

Előfordulhat enyhe primer fokális szegmentális glomerulosclerosis, membranózus nephropathia, minimal change betegség, IgA-nephropathia, hypertoniás glomerulosclerosis, diabeteses nephropathia, szekunder fokális glomerulosclerosis (pl. vezikoureterális reflux, ischaemiás lézió, bármilyen eredetű nephronvesztés), intersticiális nephritisek esetén.

A proteinuria mértéke arányos a vesefunkció romlásának ütemével, a kardiovaszkuláris kockázattal, és az esetek többségében a vesebetegség súlyosságával. A proteinuria megléte nem feltétlen jelent aktív glomeruláris vagy tubulointersticiális kórfolyamatot, bármilyen eredetű parenchymás vesebetegség következtében kialakult idült glomerulosclerosis következménye lehet. Ez esetben nyilván nem indikált immunszuppresszív kezelés, a terápia ilyenkor a vérnyomás rendezését, ACE-gátló és/vagy angiotenzinreceptor-blokkoló (ARB) adását, a vércukor beállítását, a testsúly normalizálását, szükség esetén sztatinkezelést foglal magában, lényegében a pontos szövettani kép ismeretétől függetlenül. A biopszia indikációjának felállítását a proteinuria mértékétől, annak változásától, a vesefunkciótól, vérnyomástól függ.

Ha a proteinuria napi 1 g alatti, a vesefunkció és a vérnyomás normális, akkor nem indokolt vesebiopszia, de rendszeres nefrológiai kontroll szükséges, ACE-gátló, angiotenzinreceptor-blokkoló (ARB) kezelés javasolható.^{5,9}

Napi 1–2 g közötti proteinuria esetén elsőként ACE-gátló vagy ARB-kezelés beállítása indokolt, később a kettő kombinációja is adható. Amennyiben a proteinuria nem csökken napi 1 g alá fél-egy év alatt, vagy a proteinuria fokozódó tendenciát mutat, vagy a vesefunkció romlik, vagy hypertonia jelenik meg, a biopszia indikált.^{2,5}

Napi 2 g-os proteinuria felett indikált a vesebiopszia.¹⁴

Tünetmentes haematuria-proteinuria

A haematuria és a proteinuria együttes jelenléte súlyosabb vesebetegséget tükröz, mint a haematuria vagy proteinuria önmagában.¹³ A háttérben primer vagy szekunder proliferatív glomerulonephritis állhat, leggyakrabban IgA-nephropathia.¹⁷ Proteinuriával is járó IgA-nephropathia esetén a végállapotú veseelégtelenség 10 év alatt a betegek 15–25%-ában, 20 év alatt 20–30%-ában alakul ki.⁶

Nephrosissal nem járó IgA-nephropathiában a kezelés alapját az ACE-gátló/ARB kezelés képezi, a glukokortikoid-kezelés indikációja a hisztológiai aktivitás, valamint a proteinuria mértéke és változása alapján dönthető el. Glukokortikoid már napi 0,5–1 g-os proteinuria felett szóba jöhet, ha aktív gyulladás látható a szövettani mintában.^{6,8,12,15}

Haematuria és tartós, napi 0,5 g feletti proteinuria esetén vesebiopszia indikált.

Nephrosis-szindróma

Jellemzői a napi 3,5 g feletti proteinuria, hypoalbuminaemia, oedemaképződés, hyperlipidaemia, lipiduria.

Minimal change betegség, fokális-szegmentális glomerulosclerosis, membranózus nephropathia, diabeteses nephropathia, amyloidosis, könnyűlánc-depozíciós betegség következménye lehet.

Egyértelmű diabeteses nephropathia esetén nem indokolt vesebiopszia. Amyloidosis kevésbé invazív módon is diagnosztizálható: a rectum-, a szájnyálkahártya- vagy a hasfali zsírszövet biopsziájával. Myeloma, könnyűlánc-epozíciós betegség esetén egyéni mérlegelés javasolt.⁹

Minden egyéb esetben a biopszia indikált.^{2,5,14}

Rapidan progrediáló glomerulonephritis szindróma (RPGN)

A vesefunkció gyors, általában hetek alatt bekövetkező beszűkülése, aktív vizeletüledék, proteinuria, hypertonia jellemzi.

A fénymikroszkópos képen súlyos, félholdképződéssel járó extrakapilláris GN, intraglomeruláris nekrosis előfordulása látható.

A patogenezis alapján három csoportba osztható, a diagnózis szerológiai vizsgálatokkal, és a vesebiopsziás minta immunfluoreszcens (IF) vizsgálatával tisztázható:

- Anti-bazálmembrán antitestek által okozott alveolitis, glomerulonephritis: Goodpasture-szindróma. Az IF-vizsgálat a bazálmembrán mentén lineáris IgG-, C3-depozíciót igazol.

- Immunkomplexek által mediált primer vagy szekunder glomerulonephritis: IgA-nephropathia, membranoproliferatív GN, sepsishez, abscessushoz, endocarditishoz társuló GN, Schönlein–Henoch-purpura, szisztémás lupus erythematosus, cryoglobulinaemia. Az IF-vizsgá-

lat granuláris, immunglobulinokat és C3-t tartalmazó lerakódást mutat.

- Mikroszkópos vasculitisek, melyeket szerológiailag anti-neutrophil citoplasmaantitestek (ANCA) jelenléte jellemez: Wegener-granulomatosis, mikroszkópos polyarteritis. Az IF negatív (pauci-immun GN).

RPGN esetén immunszuppresszív kezelés nélkül gyors, akár irreverzibilis, végállapotú veseelégtelenségbe torkolló vesefunkció-romlás következhet be, ezért a vesebiopszia sürgős elvégzése szükséges.^{5,14} Ha az anti-GBM- vagy krioglobulin-pozitivitás már a biopszia előtt ismert, a biopszia szükségessége egyénileg mérlegelendő.⁹

Akut glomerulonephritis szindróma

Néhány nap alatt kialakuló oliguria, akut veseelégtelenség, hypertonia, fejfájás, szemkörüli oedema, sötét (húslé- vagy kólaszínű) vizelet, aktív vizeletüledék, proteinuria jellemzi.

Háttérében bakteriális vagy vírusfertőzést követően kialakuló posztinfekciós GN, (pl. post-streptococcalis GN), primer vagy szekunder glomerulonephritisek (IgA-nephropathia, membranoproliferatív GN, RPGN-t okozó betegségek) állhatnak.

Nem szükséges biopszia, ha a klinikai és szerológiai vizsgálatok alapján post-streptococcalis GN igazolható.

Egyéb esetekben a biopszia indokolt.

Akut veseelégtelenség

Vesebiopszia ismeretlen eredetű renoparenchymás elégtelenségben jön szóba a pre-, illetve posztrenális mechanizmus kizárását követően. A differenciáldiagnózis során a tubulointersticiális (akut tubuláris nekrosis, akut tubulointersticiális nephritis), glomeruláris és vaszkuláris okokat kell elkülöníteni.

- A renoparenchymás veseelégtelenség leggyakoribb oka az akut tubuláris nekrosis (ATN), mely a klinikai kép, vizeletlelet alapján általában egyértelműen diagnosztizálható. Amennyiben azonban ATN esetén 4 hét alatt sem oldódik a veseelégtelenség, indokolt a biopszia.^{2,5}

- Az akut intersticiális nephritis (AIN) leggyakrabban gyógyszer által okozott idioszinkráziás reakció következménye. Amennyiben a klinikai kép egyértelmű (időbeli összefüggés új gyógyszer adása és a veseelégtelenség között), biopszia nem indokolt. Szisztémás allergiás tünetek megléte nem feltétele a diagnózisnak, ugyanis csak a betegek negyedében, ötödében jelentkeznek. A klinikai kép nem mindig egyértelmű, mert akár több hét is eltelhet a gyógyszer elkezdése és a veseelégtelenség kialakulása között. Ilyenkor indokolt lehet a biopszia. AIN-t ezen kívül autoimmun betegségek, Sjögren-szindróma, sarcoidosis is okozhatnak, valamint lehet posztinfekciós és idiopathiás. Ha az AIN oka nem ismert, a biopszia szükséges.

• Glomeruláris betegség gyanúja esetén indokolt a biopszia (kivéve: post-streptococcalis GN).

• A koleszterinembolizáció a klinikai kép alapján általában diagnosztizálható (veseerek szintje felett végzett angiográfia, érsebészeti beavatkozás, antikoaguláns kezelés, alsó végtagok livedo reticularisa, apró bőrnekrotizisok). A hemolitikus-urémiás szindróma, thrombotikus thrombopeniás purpura a klinikum alapján diagnosztizálható (thrombopenia, hemolízis jelei, fragmentociták). Bizonytalan diagnózis esetén indokolt a biopszia.

Diabetes mellitus

A biopszia indikációi 1-es típusú diabetes mellitusban a következők lehetnek:

• A proteinuria 10 évnél rövidebb diabetesstartam mellett vagy 20 évnél hosszabb tünetmentes diabetesfennállás után lép fel;

• Napi 1–2 g feletti proteinuria áll fenn retinopathia nélkül.

• Nephrosis észlelhető (különösen, ha hirtelen alakul ki).

• Glomeruláris haematuria észlelhető.

• Akut veseelégtelenség, ismeretlen eredetű vesefunkció-romlás következik be, illetve a veseelégtelenség oka nem ismert.

Ezen kritériumok alkalmazásával végzett biopsziás anyagokban 4–14% volt a nem diabeteszes vesebetegség előfordulása (elsősorban IgA-nephropathia, membranózus nephropathia).^{2,5,7,14}

A 2-es típusú diabeteszes betegek vesebiopsziás mintáiban nagyobb, 20–60%-os arányban fordul elő nem diabeteszes vesebetegség diabeteszes nephropathia nélkül vagy azzal együttesen. Az előfordulási arány a biopszia indikációtól és a vizsgált populációtól függ.^{4,10} A nefrológusok álláspontja nem egységes a biopszia indikációit illetően. Alkalmazhatók az 1-es típusú diabetes esetén használt kritériumok, míg mások invazívabb gyakorlatot javasolnak, és elvégzik a biopsziát napi 0,5–1 g feletti proteinuria esetén akkor is, ha a proteinuria izolált, illetve ha haematuriával vagy beszűkölt vesefunkcióval társul.⁴ A nem diabeteszes vesebetegség esélye retinopathia nélkül fennálló haematuria vagy proteinuria, és rövid ideje (<5–7 év) ismert diabetes esetén a legnagyobb.¹¹

A leggyakoribb nem diabeteszes vesebetegség a membranózus nephropathia, az IgA-nephropathia, a minimal change betegség, a fokális glomerulosclerosis és előfordul félholdképződéssel járó GN is. Az invazívabb stratégiát az támogatja, hogy ezen primer vesebetegségek felismerésével, és immunszuppresszív kezelésével a prognózis nagymértékben javítható.

Szisztémás lupus erythematosus (SLE)

SLE esetén mezangiális proliferatív GN, fokális-szegmentális proliferatív GN, diffúz proliferatív GN, membranózus nephropathia fordulhat elő. A haematuria és

proteinuria mértéke nem tükrözi a glomerulonephritis súlyosságát, a kezelés viszont a glomeruláris betegség típusától, súlyosságától függ. Napi 1 g-nál kevesebb proteinuria esetén is előfordulhat a legagresszívabb szövettani kép, a diffúz proliferatív GN.¹ SLE-ben haematuria és/vagy napi 0,5 g feletti proteinuria esetén indokolt a biopszia.

Transzplantált vese

Biopsziával ismerhető fel az akut rejekció, az akut tubuláris nekrózis (transzplantáció után nem meginduló veseműködés esetén), az idült rejekció, a cylosporin-nephropathia, az eredeti glomerulonephritis kiújulása, új glomerulonephritis megjelenése, valamint az intersticiális nephritisek.^{2,14}

Idült veseelégtelenség

Idült, ismeretlen eredetű veseelégtelenség, kismértékű proteinuria esetén végzett biopszia klinikai relevanciája nincs jól definiálva. A biopszia esetleg fényt deríthet glukokortikoid-kezelésre reagáló intersticiális nephritisre, valamint klinikailag valószínűsíthető hypertóniás nephrosclerosis esetén is kiderülhet primer glomeruláris betegség.¹³ A biopszia indikációja egyéni elbírálást igényel. A biopsziától nem várható hasznos eredmény azonban akkor, ha a vesék mérete kisebb 9 cm-nél, ami előrehaladott fibrosisra utal.

Biopszia előtt elvégzendő vizsgálatok

Laboratóriumi vizsgálatok: vércsoport, vérkép, kreatinin, BUN, protrombin, PTI, vérzési idő, teljes vizeletvizsgálat, 24 órás vizeletfehérje-meghatározás.

Hasi ultrahangvizsgálat. Vérnyomásmérés.

Tisztázni kell, hogy fennáll-e allergia bőrfertőtlenítővel vagy helyi érzéstelenítővel szemben.

A beavatkozáshoz beleegyező nyilatkozat aláírása szükséges.

Az indikáció felállítása természetesen a teljes klinikai kép ismeretében lehetséges: anamnézis, gyógyszeres anamnézis, családi anamnézis, fizikális vizsgálat, rendelkezésre álló kémiai laboratóriumi, tenyésztési, szerológiai, képalkotó eredmények.

A vesebiopszia technikája

A perkután tűbiopszia ultrahangos ellenőrzés mellett történik. A beavatkozás előtt véna biztosítása szükséges. A beteg a hasán fekszik, a has alá kisebb párnát helyezünk. Ultrahangos vizualizálás segítségével kijelöljük azt a helyet, ahonnan a vese alsó pólusa biztonságosan szúrható. A bőrfelület és az ultrahangfej fertőtlenítése, és a terület izolálása után érzéstelenítjük a szűrőcsatornát a vesetokig, majd a bőrön kis bemetszést ejtünk, ahol a biopsziás tűt be tudjuk vezetni. A mintavétel automata,

rugós biopsziás pisztollyal történik, a tűt ultrahangos ellenőrzés mellett vezetjük a vese felszínéig.

A biopszia után a beteg a hátán fekszik legalább 8 órán keresztül, a szúrás helye alá párnát helyezünk. A biopszia után gyakori vérnyomásmérés szükséges, másnap reggel vékép- és vizeletvizsgálat, hasi ultrahangkontroll indokolt. A beteg a kórházat legkorábban a biopszia után 24 órával hagyhatja el.

A vese szövet fénymikroszkópos, immunfluoreszcens mikroszkópos és elektronmikroszkópos vizsgálata alapján adható biztos diagnózis (1. ábra).

Kontraindikációk

- Alvadási zavar, vérzékenység. A biopszia előtt 7–10 nappal a thrombocytaaggregáció-gátló kezelés felfüggesztendő (aszpirin, clopidogrel, ticlopidin), a beteg nem-szteroid gyulladáscsökkentőt se vegyen be. A heparinkezelés egy nappal a beavatkozás előtt leállítandó. A biopszia akkor végezhető el, ha az INR <1,25, a thrombocytaszám >100 G/l, a vérzési idő <7 perc az Ivy-módszerrel, <3 perc a Duke-módszerrel. Beszűkült vesefunkció esetén (40 ml/perc-es GFR alatt) a vérzékenység fokozódik, a vérzési idő megnyúlik. Veseelégtelenség esetén a beavatkozás előtt desmopressin (inj. Octostim) adandó.^{9,14}

- Hypertonia: 160/100 Hgmm-es vérnyomás felett a vérzésveszély jelentősen fokozódik. A biopszia előtt a vérnyomást 140/90 Hgmm alá kell csökkenteni.

- Intrarenális vagy perirenális infekció.

- Hydronephrosis.

- Számos bilaterális cysta, vesetumor.

- Szoliter vese (kivéve transzplantált vese), patkóvese. Ilyen esetekben sebészi feltárás során végzett biopszia javasolható. Az újabb biopsziás technikákkal azonban a nephrectomia szükségességének esélye annyira csekély, hogy egyéni mérlegelés alapján perkután tűbiopszia is végezhető.⁹

- Nem kooperáló beteg.

- Kilenc cm alatti veseméret. Kis vesék esetében nem várható a biopsziától terápiát befolyásoló információ az előrehaladott vese szerkezeti károsodás miatt.

A vesebiopszia szövődésményei

Ultrahangos ellenőrzés, automata mintavevő eszközzel végzett biopszia esetén a szövődésmények aránya csekély.

A leggyakrabban előforduló szövődésmény a vérzés. Átmeneti makroszkópos haematuria 0,4–1,5%-ban fordul elő. Tünetmentes, keskeny subkapszuláris perinephrikus hematoma 30%-ban alakulhat ki, a beavatkozást (transzfúzió és/vagy angiográfia, műtét) igénylő haematoma, retroperitoneális vérzés aránya: 0,8–1,9%, AV fistula: 0,2–0,4%-ban fordul elő, általában spontán záródik. Transzfúzió adása az esetek 0,4–2%-ában, angiográfia 0,6%-ában szükséges. Deréktáji fájdalom elő-

fordulása 2,5–4%. Perirenális lágyrészfertőzést 0,2%-ban írtak le, és elsősorban akkor lépett fel, ha aktív renális infekció mellett történt a biopszia. Nephrectomia szükségessége, és a mortalitási arány kevesebb, mint 0,1%. A szövődésmények több mint 90%-a 24 órán belül lép fel.^{3,9,16}

Köszönetnyilvánítás

A szövettani képekért dr. Kardos Magdolnát (Simmelweis Egyetem, II. Patológiai Intézet) illeti köszönet.

Irodalom

1. Christopher-Stine L, Siedner M, Lin J, Haas M, Perekh H, Petri M, Fine D: Renal biopsy in lupus patients with low levels of proteinuria. *J Rheumatol* 2007; **34**: 332-335.
2. Iványi B, Degrell P, Nagy J, Sámik J: Vesebiopszia. In: Rosivall L, Kiss I (szerk.): *Nephrologia*. Medintel Könyvkiadó, Budapest, 2003: 469-481.
3. Manno C, Strippoli G, Arnesano L, Bonifati C, Campobasso N, Gesualdo L, Schena F: Predictors of bleeding complications in percutaneous ultrasound-guided renal biopsy. *Kidney Int* 2004; **66**: 1570-1577.
4. Mazzucco G, Bertani T, Fortunato M, Monica Bernardi M, Leutner M, Boldorini R, Monga G: Different Patterns of Renal Damage in Type 2 Diabetes Mellitus: A Multicentric Study on 393 Biopsies. *Am J Kidney Dis* 2002; **39**: 713-720.
5. Mátyus J (szerk.): Glomerulonephritisek vizsgálata és kezelése. A Magyar Nephrologiai Társaság Vezetőségének ajánlása. *Hypertonia és Nephrologia* 2000; **4**: 171-186.
6. Nagy J, Kovács T, Vas T, Wittman I: Az IgA-nephropathiás betegek kezelési lehetőségei. *Hypertonia és Nephrologia* 2001; **5**: 3-8.
7. Nagy J, Degrell P, Wittmann I: A vesebiopszia indikációja cukorbetegségben. *Legis Artis Medicinae* 2003; **13**: 613-619.
8. Nagy J: A primer glomerulonephritisek kezelése. *Orv Hetil* 2005; **146**: 169-173.
9. Rose BD: Indications for and complications of renal biopsy. www.uptodate.com
10. Sipiczki T, Ondrik Z, Ábrahám G, Pokorny G, Turi S, Sonkodi S, Kemény E, Iványi B: A biopsziával kóriszmézett vesebetegségek gyakorisága a Dél-Alföldön. *Orv Hetil* 2004; **145**: 1373-1379.
11. Soni S, Gowrishankar S, Kishan A, Raman A: Non diabetic renal disease in type 2 diabetes mellitus. *Nephrology* 2006; **11**: 533-537.
12. Suzuki S, Joh K: Applicability of steroid therapy in 275 adult patients with IgA nephropathy determined using a histological scoring system and degree of proteinuria. *Clin Exp Nephrol* 2004; **8**: 109-116.
13. Tomson C: Indications for renal biopsy in chronic kidney disease. *Clin Med* 2003; **3**: 513-517.
14. Ujhelyi L: A vesebiopszia indikációi. In: Kakuk Gy (szerk.): *Klinikai nephrologia*. Medicina Könyvkiadó, Budapest, 2004: 93-97.

15. Uzu T, Harada T, Ko M, Yamato M, Takahara K, Yamauchi A: Effect of corticosteroid therapy on the progression of IgA nephropathy with moderate proteinuria. Clin Exp Nephrol 2003; 7: 210-214.
16. Whittier W, Korbet M: Renal biopsy: update. Curr Opin Nephrol Hypertens 2004; 13: 661-665.

17. Yamagata K, Takahashi H, Tomida C, Yamagata Y, Koyama A: Prognosis of asymptomatic haematuria and/or proteinuria in men: High prevalence of IgA nephropathy among proteinuric patients found in mass screening. Nephron 2002; 91: 34-42.

SZTATINOK AZ AKUT KORONÁRIA SZINDRÓMA KEZELÉSÉBEN

Dr. Merkely Béla, Dr. Bárczi György, Dr. Becker Dávid

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Ér- és Szívsebészeti Klinika, Cardiovascularis Centrum

Az akut koronária szindróma (ACS) hátterében – patomorfológiai szempontból – központi helyet foglal el a vulnérabilis plakk. A relatíve új definíció (ACS) – a szükséges kockázat-stratifikációval együtt – egyértelmű támpontot nyújt a klinikusnak, hogy a mellkasi fájdalommal jelentkező betegek körében elkülönítse a valóban veszélyeztetett, rossz prognózisú betegeket, akik kezelésének megkezdése halaszthatatlan és mielőbbi invazív kivizsgálást igényelnek. Leegyszerűsítve, akiknek vulnérabilis plakkruptúrájuk és biomarker-positivitásuk van, korai perkután koronáriaintervenciót (PCI-t) igényelnek. Problémát jelent, hogy a vulnérabilis plakk első megnyilvánulási formája sokszor maga az ACS, amely ma még nem jelezhető előre.

Az aterogenezis folyamata

Az aterogenezis klasszikus modellje szerint az atherosclerosis az artériák intimáját érintő, krónikus, progresszív jellegű, göccs elváltozás. Az ateroszklerotikus plakkban fibrózis szövet képződése, mész- és lipidlerakódás jellemző. A plakk bedomborodik az érfal lumenébe és a lumenredukció, ill. a következményes csökkent vérátáramlás révén okoz tüneteket, mint pl. effort angina pectoris, ritkán miokardiális infarctus. Az aterogenezis modern szemlélete szerint¹ a plakk összetétele, lipidtartalma dinamikusan változik. Minél lipiddúsabb egy plakk, annál sérülékenyebb, „vulnérabilis”. A folyamatban lényeges szerepet játszanak a gyulladásos sejtek.² A sor az endothel sérülésével kezdődik, és a sérülésre adott válaszként („response to injury”) alakul ki a plakk. A folyamatot mechanikai (pl. hypertonia okozta nyíróerő-fokozódás), immunológiai, metabolikus faktorok egyaránt elindíthatják. A károsodás következtében adhéziós molekulák expresszálódnak az endothel felszínén, úgymint citokinek (interleukin-1 [IL-1]; tumor nekrosis faktor alfa [TNF-alfa]), kemokinek (IL-8) és növekedési faktorok (platelet-derived growth factor [PDGF]; basic fibroblast growth factor [bFGF]). Az így létrejött adhézív, „ragadós” felszínen monocyták, T-lymphocyták tapadnak meg, majd vándorolnak az érfalon keresztül a szubendoteliális térbe.

A monocyták macrophagokká differenciálódnak, oxidált LDL-C-t vesznek fel – amely sokkal aktívabb a plakk-képződésben, mint az LDL – és habos sejtekké alakulnak. Az oxidált LDL-C elősegíti az endothelsejtek pusztulását, gyulladásos reakciót provokál, aminek végeredménye az endothel diszfunkciója.

Az akut koronária szindróma korszerű kezelése

Ma már eldöntöttnek vehető a 12 órán belül kezdődött mellkasi fájdalommal és az EKG-n ST-elevációval (STEMI-ACS) érkező betegek legjobb reperfüziós terápiájáról napjainkig tartó vita. Legutóbb a Svéd Regiszter adatait ismerhettük meg, ahol több mint 26000 „real-life” STEMI-s beteg reperfüziós stratégiáit elemezték és hasonlították össze a primer PCI-vel, a kórházi trombolízissel és a prehospitális trombolízissel elért eredményeket.³ A primer PCI-vel kezelt betegek halálozása kedvezőbb volt, körükben kevesebb reinfarctus és újrafelvétel fordult elő, valamint a kórházi tartózkodási idejük is rövidebb volt.

A nagy kockázatú nem ST-elevációs akut koronária szindróma (NSTEMI-ACS) esetében a helyzet hasonló. Az Európai Kardiológus Társaság Ajánlása úgy fogalmaz, hogy a nagy kockázatú betegeknek 48 órán belül koronarográfiára kell kerülniük. Az ajánlás a FRISC II, TACTICS és RITA-3 vizsgálat eredményeinek figyelembevételével készült. Vannak adatok, amelyek a még korábbi PCI előnyét támasztják alá.⁴

A fenti két betegcsoportot összekötő kapocs a plakk ruptúrája, amit a trombotikus kaszkád beindulása követ. Ennek végeredménye a trombus képződése. A trombus lehet okkluzív vagy nem okkluzív, és embolizálhat a perifériára, amit a troponin-T, ill. -I emelkedése kísér. (Megjegyzendő, hogy a NSTEMI-ACS kockázatát növelik – és így koronarográfiát sürgetnek – olyan faktorok [pl. hemodinamikai instabilitás, malignus ritmuszavar] is, amelyek nem tekinthetők a plakkruptúra markereinek). Akut koronária szindróma esetében általában nem egy plakkruptúra jön létre.

Az akut koronáriaintervenció, azaz a sztent beültetése alkalmas a tünetekért felelős plakk mechanikai stabilizálására, az azt követő antikoaguláns, thrombocyta-gátló kezeléssel együtt a trombotikus kaszkád leállítására. A többi plakk struktúráját csak sztatinnal lehet stabilabbá tenni.

A vulnerábilis plakk azonosítása

Az angiográfia önmagában nem alkalmas a lument nem szűkítő, de potenciálisan veszélyes vulnerábilis plakk kimutatására. *Erbel és mtsai*⁵ koszorúér-betegségre gyanús, de angiográfiával negatív egyéneket vizsgáltak IVUS (intravascular ultrasound) módszerrel. Azt találták, hogy a betegek közel felében (48%) jelen van az atherosclerosis, a lumenbe be nem domborodó plakk formájában.

Laboratóriumi vizsgálatok

A vulnerábilis plakk kimutatható a vérben jelen lévő biomarkerek és/vagy képalkotó eljárások segítségével. Intenzíven folyik olyan biomarkerek kutatása, amelyek a hagyományos markereknél – mint pl. az LDL-koleszterin – érzékenyebben képesek előre jelezni egy kardiovaszkuláris eseményt. Az ilyen markerek nyolc csoportba oszthatók: gyulladásos markerek, a szívizom károsodást jelző markerek, a plakk eróziójához kötődő markerek, az oxidatív stressz markerei, metabolikus markerek, lipidmarkerek, az endothel diszfunkció markerei, ill. a neovaszkuarizációt jelzők. A fentiek közül legismertebb a hs-CRP, amely már az ajánlásokban is szerepel mint kockázatot növelő tényező,⁶ de a hs-CRP-n túl számtalan molekulát izoláltak, amelyek szerepet játszhatnak a plakk progressziójában, ill. ruptúrájában. Prediktív értékük még nem bizonyított.

Képalkotó módszerek

A plakk struktúrájának identifikálásában egy képalkotó módszer akkor használható, ha képes differenciálni a meszes, fibrózus, ill. lipidben gazdag szövetek között, képes felismerni az instabil plakk szerkezetére jellemző vékony fibrotikus „sapkát” (thin-cap fibroatheroma – TCFA), detektálja a gyulladásos sejteket. A nem-invazív technikák közül a legígéretesebb a többszeletes CT-angiográfia (MSCT), amelynek felbontóképessége jelenleg 0,2 mm. A háromdimenziós elemzésen túl képes a plakk szövettani szerkezetéről is információt nyújtani. A módszer hátránya, hogy a gyulladás jelenlétét nem képes detektálni. Kombinálva valamilyen más technikával (pl. SPECT-MSCT), a jövőben talán ez a módszer válik a vulnerábilis plakk felismerésének legelterjedtebb eszközévé, amely a primer prevencióban is kiválóan alkalmazható non-invazivitása, ill. azon tulajdonsága révén, hogy az egész koronáriarendszerről képes egyszerre képet alkotni („plaque burden”). Az invazív képalkotó eljárások közül legismertebb a már

előbb említett IVUS. Az eljárás lényege, hogy az eltérő echodenzitás alapján lehetőség van a vér-intima határ, illetve a külső elasztikus membrán vonalának ábrázolására. A két határvonal által körbefogott terület nagyságából meghatározható a plakk-área. Az IVUS felbontása önmagában nem teszi lehetővé a TCFA felismerését és a konvencionális IVUS szenzitivitása alacsony a plakk lipidtartalmára nézve. A jelek rádiófrekvenciás analízise pontosabb szöveti jellemzést tesz lehetővé.⁷ A vulnerábilis plakk kimutatására alkalmas – fejlesztés és validálás alatt álló – további invazív eszközök: optikai koherencia tomográf, amely képes a TCFA detektálására, a macrophagok jelenlétének kimutatására; hátránya, hogy a vizsgált érszakaszban nem lehetnek jelen vörösvértestek. Az intravaszkuláris palpográfia a plakkok biomechanikai tulajdonságait vizsgálja. A plakk különböző területeinek megnyúlását az aortanyomás fiziológias változása által méri.⁸

A sztatinkezelés evidenciái

Sztatinek és az akut koronária szindróma

A terápiás lehetőségeket tekintetbe véve elmondható, hogy egyelőre egyedül a sztatinokról igazolódott, hogy képesek a plakk struktúráját kedvezően befolyásolni úgy, hogy használatuk klinikai előnnyel is jár. A sztatinek koleszterincsökkentő hatásukon túl egyéb – mechanizmusát illetően pontosan máig nem tisztázott módon – hatásukkal is hozzájárulnak a kedvező változásokhoz.

Egy nagy betegszámú megfigyeléses vizsgálat, majdnem 20000 beteg bevonásával, azt mutatta, hogy a sztatinkezelés megkezdése a kórházban 25%-kal csökkenti az egyéves mortalitást miokardiális infarctuson átesett betegek körében.⁹ Egy másik prospektív, randomizált, kettős vak, placebokontrollált vizsgálat (MIRACL) azt mutatta, hogy nagy dózisú (80 mg/nap) atorvastatinkezelés 16%-kal csökkenti az adverz kardiovaszkuláris események számát 16 hetes utánpótlás során.¹⁰

Azt, hogy az agresszív sztatinterápiának kimutatható haszna van az ún. kemény klinikai végpontokra is, a PROVE-IT vizsgálatból¹¹ tudjuk. Több mint négyezer akut koronária szindróma miatt hospitalizált beteget randomizáltak egy standard dózisú, 40 mg pravastatint kapó, ill. egy intenzifikált kezelésben részesülő, 80 mg atorvastatint kapó csoportba. A primer kombinált végpont a halál, miokardiális infarctus, instabil angina pectoris miatti rehospitalizáció, revaszkularizáció, ill. a stroke előfordulása volt az átlagos utánpótlási idő 24 hónapja alatt. Az agresszívabb kezeléssel a primer végpont relatív kockázata szignifikáns mértékben, 16%-kal csökkenthető volt.

Sztatinek és a plakk regressziója

Mind az orvosokat, mind a betegeket intenzíven foglalkoztató kérdés, hogy van-e olyan gyógyszer, mely



ATORIS®

filmtabletta
10 mg, 20 mg, 40 mg

atorvastatin



Publikált nemzetközi kettős vak összehasonlító vizsgálat eredménye: **Klinikai bizonyíték a terápiás ekvivalenciára***

Indikációk: *Hypercholesterinaemia:* A diéta kiegészítéseként az emelkedett összcholesterin-, LDL-cholesterin, apolipoprotein-B- és trigliceridszint csökkentésére primer hypercholesterinaemiában, beleértve a familiáris hypercholesterinaemiát (heterozigóta forma), valamint kevert hiperlipidaemiában (megfelel a Fredrickson szerinti IIa illetve IIb típusnak), ha a diéta és egyéb, nem gyógyszeres beavatkozások nem hoznak eredményt. Homozigóta familiáris hypercholesterinaemiás betegek összcholesterin- és LDL-cholesterinszintjének csökkentése egyéb lipidcsökkentő eljárások (pl. LDL-apheresis) kiegészítéseként, vagy ezen eljárások hiányában. *Cardiovascularis megbetegedés megelőzése:* Több cardiovascularis kockázati tényezővel rendelkező betegeknek, akiknél klinikailag nem bizonyított koszorúér betegség fennállása - az Atoris az alábbi indikációkban javasolt: a halálos kimenetelű koszorúérbetegség (CHD) és a nem halálos kimenetelű myocardialis infarctus kockázatának csökkentése a cardiovascularis események és beavatkozások kockázatának csökkentése a stroke kockázatának csökkentése (lásd 5.1) **Adagolás és alkalmazás:** Az Atoris kezelés elkezdése előtt a vér lipidszintjét csökkentő étrendet kell előírni és azt a kezelés ideje alatt mindvégig betartani. A javasolt kezdő adag 10 mg naponta; ez a kívánt terápiás hatás függvényében legfeljebb 80 mg-ra növelhető. Az Atoris napi adagja egyszerre, a nap bármely szakában bevehető, célszerű azonban nap mint nap mindig ugyanabban az órában szedni a gyógyszert. Az Atoris étkezés után, ill. éhgyomorra is bevehető. **Kezdő dózis:** 10 mg **Maximális dózis:** 80 mg **Ellenjavallatok:** A készítmény bármely összetevőjével szembeni túlérzékenység esetén, - heveny májbetegségben, - a szérum transzaminázok aktivitásának tartós, ismeretlen okú fokozódása esetén, - a vázizomzat betegségeiben, - a terhesség és a szoptatás ideje alatt. **Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések:** Az Atoris kezelés ideje alatt megemelkedhet a májenzimek szérumszintje. A kezelés elkezdése előtt és annak ideje alatt rendszeres időközönként ajánlott ellenőrizni a májenzimek szérumszintjeit. Az AST és/vagy az ALT aktivitásának a normál tartomány felső határának háromszorosát meghaladó fokozódása esetén abba kell hagyni az atorvasztatin adását. Myopathia alakulhat ki, ez rhabdomyolysishez vezethet, ami következményes veseelégtelenséget okozhat. Myopathia tüneteinek jelentkezésekor ajánlatos meghatározni a szérum creatin-kinase (CK) aktivitását. A CK-aktivitás számottevő, kóros mértékű fokozódása esetén abba kell hagyni a kezelést. **Gyógyszerközös hatások és egyéb interakciók:** Az egyidejűleg adott ciklosporin, egyes antibiotikumok (eritromicin, klaritromicin, kinupristin/dalfopristin), proteáz gátlók (amprenavir, indinavir, ritonavir), antimikotikumok (flukonazol, itraconazol, ketokonazol) és a nefazodon emelhetik az Atoris szérumszintjét. Emiatt myopathia, rhabdomyolysis és veseelégtelenség alakulhat ki. Hasonló kölcsönhatást észleltek Atoris és fibrát-származékok vagy niacin egyidejű alkalmazásakor; Fokozott figyelmet követel együttadása digoxinnal, warfarinnal. **Terhesség és szoptatás:** Terhes nők és szoptató anyák nem szedhetnek Atoris filmtablettát. **Nemkívánatos hatások, mellékhatások:** A leggyakoribb mellékhatások: gastrointesztinális zavarok, fejfájás, izomfájdalom, valamint alvászavarok. Tápcsatornai mellékhatások: székrekedés, émelygés, flatulencia, hasi fájdalom, dyspepsia, hasmenés. Egyes esetekben észlelték a transzaminázok (ALT, AST) aktivitásának klinikai szempontból számottevő fokozódását. Rendkívül ritka mellékhatás-csoportként izomfájdalom és gyengeség jelentkezésében, valamint a creatin-kinase (CK) aktivitás fokozódásában megnyilvánuló myopathia alakulhat ki. **Rendelhetőség:** + (V) Orvosi rendelvényre kiadható készítmény. **Alkalmazási előírás** OGYI-eng. száma: 4279/41/2006.

Kérjük olvassa el a teljes alkalmazási előírást! További információkért forduljon a gyártóhoz.

		Fogyasztói ár	Normatív támogatás	Normatív térítési díj
ATORIS 10 mg filmtabletta	30x	3 250	2 762	488
ATORIS 20 mg filmtabletta	30x	5 990	5 092	898
ATORIS 40 mg filmtabletta	30x	6 991	5 942	1 049

Az árak 2007. április 1-től érvényesek.

A mindeközöri aktuális árakkal kapcsolatos bővebb információkat az OEP honlapján - www.oep.hu - találhat.

**Referencia
termék**

2007. április 1-től



képes „megállítani”, esetleg „visszafejlesztetni” az atherosclerosis folyamatát. Nos, ha teljes gyógyulásról nem is beszélhetünk, két vizsgálat biztató eredményről számolt be.

A REVERSAL¹² 18 hónapos többközpontú, randomizált, kettős vak vizsgálat volt, amit az Egyesült Államok 34 kórházában végeztek. A vizsgálatba olyan betegeket vontak be, akik klinikai indikáció alapján koronária-angiográfiás vizsgálatba részesültek. Igazolt koszorúér-betegekben az angiográfiás kritériumoknak megfelelő leghosszabb és legegyszerűbb koszorúér-szakasz kezdeti IVUS-vizsgálatára került sor. A betegeket (n=654) 80 mg/nap atorvastatin vagy 40 mg/nap pravastatin kezelési csoportokba randomizálták. A 18 hónapos követési periódus végén a betegek egy vizsgálatzó IVUS-mérése, illetve egy másik koronária-angiográfiás vizsgálaton estek át. A vizsgálat végén a kiindulási LDL-koleszterin-szint az atorvastatin csoportban 2,0 mmol/l-re csökkent, jóval a jelenlegi irányelvekben foglaltak alá, míg a pravastatinnal kezeltben átlagosan 2,9 mmol/l-re. A 18 hónapos kezelés után, a kiinduláshoz képest nem volt szignifikáns változás a végpontot jelentő teljes atheromatér fogat (TAV, total atheroma volumen) értékben azokban a betegekben, akik 80 mg-os atorvastatin kezelést kaptak (-0,4%; p=0,98). Ezzel szemben, a kiinduláshoz képest szignifikáns progresszió mutatkozott a 40 mg-os pravastatin-kezelésben részesülőknél (+2,7%; p=0,001).

A két csoport TAV-értékeiben bekövetkezett változások szignifikánsan különböztek egymástól (p=0,02). Következtetésként egyrészt megállapítható volt, hogy az intenzív és csak az intenzív LDL-C-csökkentés képes megállítani az atheroma növekedését. Másrészt, amikor a szerzők az LDL-C-szint százalékos csökkenését és az atheroma térfogatváltozása közti kapcsolatot vizsgálták a két kezelési csoportot külön választva, azt találták, hogy bár a két regressziós egyenes párhuzamos, a progressziós ráta bármely LDL-C-szinten alacsonyabb volt az atorvastatin, mint a pravastatin csoportban. Továbbá azokban a pravastatinnal kezelt betegekben is, akikben >50%-os LDL-C-szint-csökkenést tapasztaltak, a betegség tovább progrediált. Ezek az adatok erősen utalnak, hogy az atorvastatin csoportban észlelt nagyobb mértékű progresszióban egyéb faktorok is fontos szerepet játszottak.

Az agresszív sztatinkezelés, plakkregresszió témában legutóbb publikált vizsgálat során a betegek napi 40 mg rosuvastatint kaptak 24 hónapon át. A kezelés során több mint 53%-os LDL-C-csökkenést lehetett elérni, ill. az IVUS-sal kontrollált atheromatér fogat is szignifikáns mértékben csökkent. Nagy dózisu sztatinkezeléssel egyértelmű plakkregresszió volt elérhető a mellékhatások szignifikáns növekedése nélkül.¹³

Összefoglalás

Az ischaemia „jéghegyének csúcsát” jelentő akut koronária szindróma kezelésének leghatékonyabb eszköze a

perkután koronáriaintervenció. Ugyanakkor a PCI életmentő „tűzoltás”, a további jó prognózis kulcsa ezen nagyon nagy kockázatú betegcsoportban többek között az intenzifikált sztatinterápia. Bármilyen szervi manifestációval bíró atherosclerosis esetén egyértelmű a tartós sztatinkezelés indikációja. Ma még nem belátható a klinikai haszna annak, ha a vulnérabilis plakk korai kimutatásával kiszűrhetők lennének az ACS-re valóban veszélyeztetett egyének, és még a plakk ruptúrájának bekövetkezte előtt leállítható lenne a folyamat, többek között a sztatinkezelés korai alkalmazásával.

Irodalom

1. Ross R: The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature* 1993; **362**: 801-809.
2. Koenig W: Haemostatic risk factors for cardiovascular diseases. *Eur Heart J* 1998; **19** (Suppl C): C39-43.
3. Stenestrand U, Lindbäck J, Wallentin L: Long-term outcome of primary percutaneous coronary intervention vs prehospital and in-hospital thrombolysis for patients with st-elevation myocardial infarction. *JAMA* 2006; **296**: 1749-1756.
4. Neumann F, Kastrati A, Pogatsa-Murray G, Mehilli J, Bollwein H, Bestehorn H, Schmitt C, Seyfarth M, Dirschinger J, Schömig A: Evaluation of prolonged antithrombotic pretreatment („cooling-off” strategy) before intervention in patients with unstable coronary syndromes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; **290**: 1593-1599.
5. Erbel R, Ge J, Bockisch A, Kearney P, Görges G, Haude M, Schümann D, Zamorano J, Rupprecht HJ, Meyer J: Value of intracoronary ultrasound and Doppler in the differentiation of angiographically normal coronary arteries: a prospective study in patients with angina pectoris. *Eur Heart J* 1996; **17**: 880-889.
6. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO3, Criqui N, Fadl YY, Fortmann SP, Hong Y, Myers GL, Rifai N, Smith SCJ, Taubert K, Tracy RP, Vinicor F: Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: a statement for healthcare professionals from the centers for disease control and prevention and the american heart association. *Circulation* 2003; **107**: 499-511.
7. Komiyama N, Berry GJ, Kolz ML, Oshima A, Metz JA, Preuss P, Briskin AF, Paulina Moore M, Yock PG, Fitzgerald PJ: Tissue characterization of atherosclerotic plaques by intravascular ultrasound radiofrequency signal analysis: an in vitro study of human coronary arteries. *Am Heart J* 2000; **140**: 565-574.
8. Schaar JA, De Korte CL, Mastik F, Strijder C, Pasterkamp G, Boersma E, Serruys PW, Van Der Steen AFW: Characterizing vulnerable plaque features with intravascular elastography. *Circulation* 2003; **108**: 2636-2641.
9. Stenestrand U, Wallentin L: Early statin treatment following acute myocardial infarction and 1-year survival. *JAMA* 2001; **285**: 430-436.
10. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, Ganz P, Oliver MF, Waters D, Zeiher A, Chaitman BR, Leslie S, Stern T: Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the miracle study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; **285**: 1711-1718.

11. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, Joyal SV, Hill KA, Pfeffer MA, Skene AM: Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004; **350**: 1495-1504.
12. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Brown BG, Ganz P, Vogel RA, Crowe T, Howard G, Cooper CJ, Brodie B, Grines CL, DeMaria AN: Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; **291**: 1071-1080.
13. Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, Libby P, Raichlen JS, Ballantyne CM, Davignon J, Erbel R, Fruchart JC, Tardif J, Schoenhagen P, Crowe T, Cain V, Wolski K, Goormastic M, Tuzcu EM: Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the asteroid trial. *JAMA* 2006; **295**: 1556-1565.

A HYPERTONIA KEZELÉSE GYÓGYSZERES KOMBINÁCIÓKKAL ÉS A KARDIOVASZKULÁRIS KOCKÁZAT

Dr. Kiss Róbert Gábor

Országos Gyógyintézeti Központ, Kardiológia; MTA-SE, Gyulladásbiológiai és Immunogenetikai Kutatócsoport

A magas vérnyomás a leggyakoribb szív- és érrendszeri megbetegedés. Nem csak gyakorisága, hanem kezelésének nehézségei miatt is a kardiovaszkuláris kockázat fő eleme. Rendkívül nehézvé teszi kezelését, hogy oki kezelés az esetek több mint 95%-ában nem létezik, a hipertonia legtöbbször nem múlik el a kezelés hatására, és a kezelt esetek döntő többségében sem csökken a vérnyomás a kívánt célértékre. A kezelés szó hallatán a gyakorlott beteg azonnal tablettákra, szerencsétlenebb esetben injekciós tűre gondol, noha az érdemi kezelés elsősorban életmódi. A sófogyasztás, sóbevitel csökkentése, a rendszeres fizikai edzés, az abdominális obesitas leküzdése, a helyes táplálkozás éppúgy hozzátartozik ezen betegek kezeléséhez, talán még eredményesebb is a gyógyszerekhez képest. Tovább nehezíti a betegség kezelését, hogy a hipertonia az esetek jelentős részében még hordozója számára sem ismert, a felismert betegeknek is csak egy része szed egyáltalán gyógyszert, azonban még a gyógyszereszedőknek is jó része nem megfelelően kezelt. Becslések szerint hazánkban az összes hipertóniás betegnek mintegy 30%-a van a meghatározott célértéket elért módon kezelve.

A hipertonia gyógyszeres kezelésének két célja

A két célból, amint azt a fenti sorokból már gondolni lehetett az első cél nagyságrendekkel fontosabb, vagyis a betegeket életmódi és gyógyszeres eszközökkel a kívánt célértékre kell kezelni, a célvérnyomást el kell érni. Ez 140/90 Hgmm alatti érték a legtöbb esetben, de például diabetes és/vagy veseműködési zavar esetén a célérték 130/80 Hgmm alatti kell, hogy legyen. Ez a „nagy egyes” cél. Ezt a legnehezebb elérni, a betegek kevesebb mint egyharmadában vagyunk erre jelenleg képesek, noha a célérték elérésének argumentumai

egyértelműek: a majdani stroke, a szívelégtelenség, az ischaemiás szívbetegség kockázatát 20–45%-kal képes a megfelelő célértéket elérő hypertoniakezelés csökkenteni. Az életmódi és a gyógyszeres terápia részleteinek ismeretén túl a hypertóniás beteget gondozó orvosnak még egy nagyon fontos dologra van szüksége: a beteg együttműködésére. A hipertonia a beteg részéről ugyanis jelentős pszichés és mentális adaptációt igényel, hiszen a betegség azon stádiumában van eredményes kezelésre igazán remény, amikor még lényegében semmilyen szubjektív tünete nincs a betegnek. Meg kell nyernünk a beteget, meg kell tanítsuk a betegségének veszélyeire, a kezeléssel járó kellemetlenségek lehetőségére, a kezelés életfogytig tartó voltára. A betegnek látnia kell rajtunk, hogy mi is komolyan vesszük az ő betegségét, és értünk is hozzá. Nem az orvoslátogató táskáján lévő logo lesz az, amit a patikában, majd a dobozon is felfedez és így tovább. Rendszeres gondozási kapcsolatba kell kerülnünk, de el kell utasítsuk, hogy a beteg vegye át saját maga kezelését. Meg kell tanítani a beteget arra, hogy az egyetlen igazán értelmes adatsor a betegségével kapcsolatban az lesz, amit majd ő maga mér naponta. Meg kell azonban akadályoznunk, hogy az adatsor birtokában a betegséget úgy kezdje el kezelni, mintha lázcsillapításról lenne szó, az éppen mért értékhez igazítva az éppen bevett tabletták számát és fajtáját. Meg kell értetni, hogy a beállítás folyamata heteket, hónapokat vesz majd igénybe, melyet csak elnyújt, elront, ha ő maga, vagy más orvoskollégák és egyéb tanácsnokok kerülnek bevonásra. Meg kell magyaráznunk, hogy az életmódi és gyógyszeres utasítások minden nap érvényesek, és csak a rendszeres tablettaszedésnek van értelme. Mindezek alapján az orvosi mesterség igazi próbája a hipertonia kezelésének a „nagy egyes” cél szerinti beállítása. Ne-

héz feladat, noha rengeteg igen hatékony gyógyszerrel rendelkezünk. A társbetegségek, az egyéni tolerancia és intolerancia igen különböző gyógyszeres beállításokat eredményezhetnek, indokolhatnak. A legtöbb betegnél nem lesz elég egyféle gyógyszer, sok, talán majdnem mindegyik esetben értelmes már az első perctől kombinált kezelést alkalmazni, mivel így a hatás hamarabb és tökéletesebben jelentkezik, ugyanakkor a mellékhatások ritkábbak lesznek, mivel nem a maximális monoterápiás dózisra törekszünk. A rengeteg, egyenként igen hatékony antihipertenzív szereknek csaknem követhetetlenül sok kombinációs lehetősége van, tudjuk némelyikről, hogy kifejezetten előnyös, másokról, hogy együtt adva hátrányos az adásuk, például mert hasonlóak a mellékhatásai (amlodipin + doxazosin), vagy éppen fő hatásuk támadáspontja közel azonos (ACE-gátló + angiotenzinreceptor-blokkoló). Igazából elég keveset tudunk a kombinációk hatékonyságáról, de főleg keveset a különböző kombinációk összehasonlításáról. Pedig a „nagy egyes” cél elérése után is marad még fontos cél, a „kis kettes”. Mert nem teljesen mindegy, hogy melyik gyógyszerrel vagy gyógyszer-kombinációval tudtuk a „nagy egyest” elérni. Nyilván a jelentősége ennek a célnak elmarad a fő célhoz, a célértékre kezelés eléréséhez képest, de vannak bizonyítékok a „kis kettes” cél értelmére is. A thiazid diuretikumoknak kedvező hatásuk van a csontdenzitásra, a losartan kedvező kösvényben és még igen hosszan sorolhatnám itt az érveket, hiszen a beteget igazán fenyegető kardiovaszkuláris események esélyei sem azonosak minden gyógyszer-csoport egyik-másik tagjával kezelt esetben.

Az ASCOT vizsgálat BPLA (vérnyomáscsökkentő) ága

Különös jelentőségű tanulmányról van szó, melyben nem elsősorban közvetlen ipari érdekek, hanem valódi medicinális kérdések fogalmazódtak meg és szerencsés, továbbmutató válaszok látszanak kirajzolódni. Fontos ismernünk ezt a tanulmányt, noha a primer végpont (koronária-halálozás + nem fatális miokardiális infarctus) eléréséhez szükséges esetszámot nem sikerült összegyűjteni, mivel a többlethalálozás megjelenése miatt a vizsgálatot meg kellett szakítani. A tanulmányba mintegy 20000 beteget vontak be, egyik felük amlodipin és perindopril, a másik pedig atenolol + thiazid alapú kezelést kapott, randomizált módon. Ez azt jelenti, hogy amlodipinnel vagy atenolollal kezdték a kezelést, a további lépések pedig részben dózisemelés, részben pedig a randomizált ághoz tartozó szerek hozzáadása voltak. Amlodipinhez perindoprilt, atenololhoz thiazid diuretikumot adtak. Ha ezek a szerek maximális adagban sem voltak elegendőek a céltartomány eléréséhez, harmadik szerként mindkét ághoz doxazosint lehetett még adni. A betegek nagy kockázatú, hypertonia miatt kezelt betegek voltak, mindegyikük legalább három további ischaemiás szívbetegségre vonatkozó rizikófaktorral rendelkezett.

Fő eredmény

Annak ellenére, hogy a fenti módon leírt kezelési lépések betartásával mindkét ágon sikerült a vérnyomás célértékét elérni, a klinikai események bekövetkezte mégis azt mutatta, hogy az amlodipin + perindopril ágon szignifikánsan kevesebb volt a kardiovaszkuláris halálozás, az összhála-lozás, a stroke, a veseelégtelenség, az új keletkezésű cukorbetegség, illetve az összes szív- és érrendszeri esemény együttesen. A mellékhatások ugyan megjelenésükben értelemszerűen különböztek, a béta-blokkolót szedők fáradtságáról, az amlodipin + perindopril ágon lábszár-oedeméről és köhögésről panaszkodtak, de a mellékhatások számában érdemi különbség a két csoport között nem volt. Tehát következtetésként azt vonták le, hogy nem elég a célérték elérése, az amlodipin + perindopril jobban véd a major szív- és érrendszeri eseményektől, mint az atenolol + thiazid kombinált adása. A tanulmány a „kis kettes” cél tekintetében hozott eredményt a szerzők szerint. Megjelent továbbá a CAFE alcsoportelemzés, mely a tanulmányban részt vevő öt centrumban nem csak a Riva-Rocci-féle szfigmomanometriát használta a vérnyomás mérésére, hanem az arteria radialis applanációs tonometriával észlelt nyomása és nyomásgörbéje alapján, indirekt módon a centrális aortanyomást és a centrális pulzusnyomást is mérte. Meglepő módon az azonos Riva-Rocci-értékekhez statisztikailag különböző centrális szisztolés aortanyomás- és pulzusnyomás-értékek tartoztak aszerint, hogy melyik kezelési csoportban volt a beteg. Az atenolol-alapú ágon szignifikánsan magasabbnak bizonyultak a fenti centrális nyomásértékek, mint az amlodipin + perindopril ágon. A szerzők ebből is a fent már említett következtetést vonták le, miszerint az amlodipin + perindopril kezelés révén több eseményt lehet elkerülni egész pontosan azért, mert a centrális vérnyomáscsökkentő hatása ennek a kombinációnak kifejezettebb, mint az atenolol + thiazid kettősnek. Vagyis a „kis kettes” újabb argumentumát látták eredményeikben kifejeződni.

Van-e ezeknek az eredményeknek olyan olvasata, mely a „nagy egyes” cél tökéletlen elérésére vonatkozik? Kétségtelenül igen. Ha az atenolol ágra randomizált beteget éppen kezelő orvos tudta volna, hogy csak a karon mért Riva-Rocci-féle érték van célértéken és a centrális nyomásérték pedig nincsen, bizonyára a protokoll szerint emelte volna az adagot, vagy gyarapította volna a kombinációt. Magyarra fordítva a CAFE eredményei szerint az atenolol-alapú kezeléssel vagy centrális nyomásértéket kell próbálni mérni valamilyen non-invazív módon, vagy egész egyszerűen más, alacsonyabb RR-célértéket kell, kellett volna megállapítani, mint az amlodipin + perindopril ágon. Ez kétségtelenül új eredmény és a célérték fogalmát tökéletesebben értelmezi. Talán a pulzushullám terjedése, összetevői mások atenolol, illetve béta-blokkolók esetén, mint más támadáspontú szereknél. Hiszen pontosan ezt a pulzushullámra gyakorolt hatást használjuk ki akkor, amikor

aorta-aneurysmák vagy Marfan-szindrómás betegeket kezelünk béta-blokkolóval, a progressziót lassítandó. A „nagy egyes” cél érvényesülése még további gondolatokat is felvet ebben a tanulmányban. Jelesül, az amlodipin + perindopril ágon két „36 órá” antihipertenzívumot párosítottak igen helyesen. Tehát a tanulmány során a késő éjszakai nyomásértékek feltételezhetően inkább célértéken voltak ezzel a két szerrel, mint bármi más szerrel az igen tágas palettáról.

Összefoglalva: A hypertonia kezeléséről és a kezelés közvetlen összefüggéseiről a szív- és érrendszeri események veszélyének vonatkozásában mérföldkő az ASCOT BPLA tanulmány. Nemcsak az eredményesebb kezelésről, hanem a betegség és a gyógyszeres csoportok hatásáról is sok fontos és érdekes információ keletkezett. A tanulmány nem tér el attól az alapvető szabálytól, hogy a legfontosabb cél a hypertonia kezelésében a célérték elérése, még ha ezt az értéket a test belsejében vagy késő éjszaka – kora hajnalban is kell keressük.

Kétségtelenül kiváló segítség a célérték eléréséhez és a kardiovaszkuláris események megelőzéséhez az amlodipin + perindopril kombinált kezelése.

Ajánlott irodalom

- Dahlof B, Sever PS, Poulter NR et al.: 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**(9489): 895-906.
- Poulter NR, Wedel H, Dahlof B, Sever PS, Beevers DG, Caulfield M, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, Ostergren J, Pocock S; ASCOT Investigators. Role of blood pressure and other variables in the differential cardiovascular event rates noted in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA). *Lancet* 2005; **366**(9489): 907-913.

A GASTROOESOPHAGEALIS REFLUX BETEGSÉG LEGÚJABB OSZTÁLYOZÁSA: MONTREAL-KLASSZIFIKÁCIÓ

Dr. Hersényi László

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

A korábbi definíció értelmében a gastrooesophagealis reflux betegség (GERD) a nyelőcső komplex motilitási zavara, amelynek következtében a savas vagy lúgos gyomortartalom (refluxátum) a nyelőcsőbe, légutakba, szájüregbe kerülve oesophagealis és extraoesophagealis klinikai tüneteket, az esetek egy részében pedig, makroszkóposan is észlelhető nyálkahártya-elváltozásokat, reflux oesophagitist okozhat.

Az elmúlt évtizedben a GERD diagnózisát és kezelését illetően számos nemzetközi és hazai útmutató született, de az újabb ismeretek tükrében egy egységesen elfogadható új meghatározás vált szükségessé.

A Montreal-definíció és -osztályozás megalkotása

Tizennyolc országból összehívott, 44 nemzetközi hírű szakemberből álló tudományos konszenzuscsoport a bizonyítékokon alapuló orvoslás szabályainak megfelelően, konszenzusos alapon hozta meg a legfontosabb megállapításokat (a szakértők csak akkor fogadtak el egy-egy új megállapítást, ha a szavazás során a döntések 90%-ot meghaladó egyetértéssel születtek).

A GERD új definíciója és osztályozása

A Montreal-definíció értelmében a GERD a gyomortartalom visszaáramlásából adódó állapot, amely a beteg

nek kellemetlenséget okozó tünetek és szövődmények összessége.

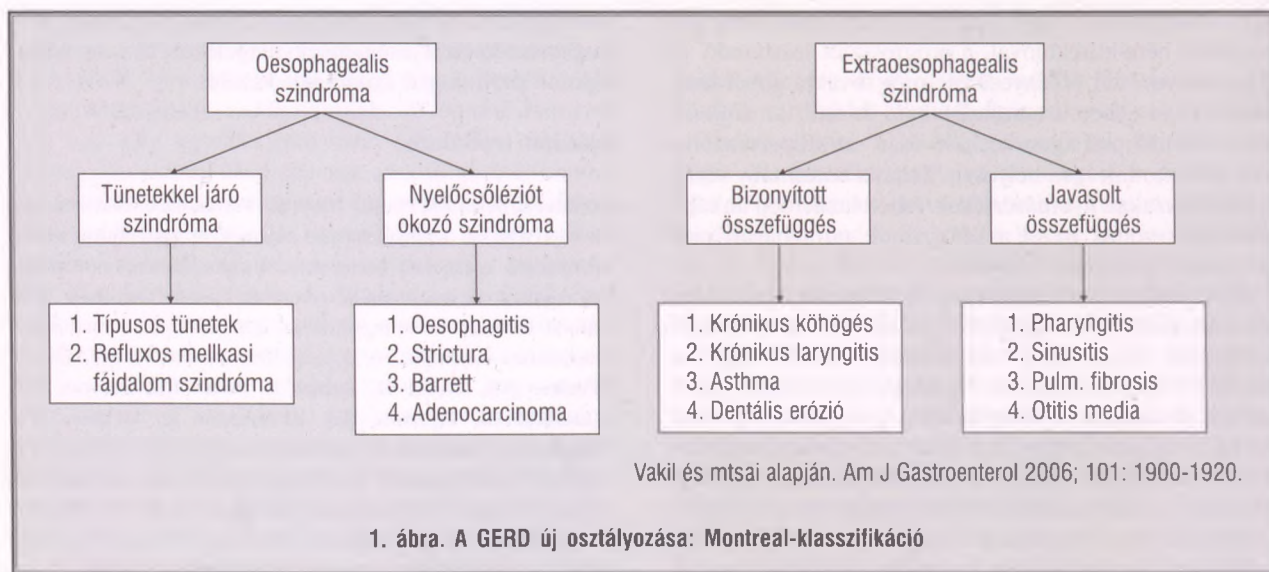
A GERD korábbi osztályozása során megkülönböztettünk non-erozív (NERD) és erozív refluxbetegséget (ERD), külön csoportot képezett a szövődményes ERD (fekély, strictura, Barrett-nyelőcső, nyelőcső-adenocarcinoma). A régi osztályozás morfológiai alapú, endoszkópia-orientált szemléletet tükrözött.

Az új definíció értelmében NERD-ről akkor beszélhetünk, ha gondot-kellemetlenséget okozó tünetek ellenére negatív az endoszkópos vizsgálat eredménye (nincs nyelőcsőnyálkahártya-eltérés).

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

- a.) oesophagealis szindrómát és
- b.) extraoesophagealis szindrómát különböztetünk meg (1. ábra).

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



1. Oesophagealis szindróma

1.A. Tünetekkel járó szindróma

1.A.1. Típusos refluxos szindróma

A típusos refluxos tünetek (epigastriális égő érzés, savas regurgitáció, szegycsont mögötti égő érzés – heartburn) annyira jellegzetesek, hogy a tünetek megfelelő értékelése alapján, egyéb kivizsgálás nélkül is rendszerint felállítható a GERD helyes diagnózisa. A Montreal-konszenzuscsoport fontos megállapítása azonban, hogy a ritkán jelentkező és a betegnek gondot nem okozó tünetek (pl. a ritkán jelentkező gyomorégés) önmagában még nem jelent GERD-et. GERD-ről csak akkor beszélünk, ha a tünetek rendszeresen jelentkeznek és a betegnek a mindennapi életben gondot, kellemetlenséget okoznak. A típusos tüneteket illetően a konszenzuscsoport további lényeges megállapítása, hogy az epigastriális fájdalom is a GERD fontos tünete lehet, ilyenkor természetesen a fekélybetegségtől történő elkülönítés elengedhetetlen. Az új osztályozás értelmében a típusos refluxos szindróma megléte esetén, egyéb vizsgálatok elvégzése nélkül, a jellegzetes tünetek alapján is felállítható a GERD helyes diagnózisa.

1.A.2. Mellkasi fájdalom szindróma

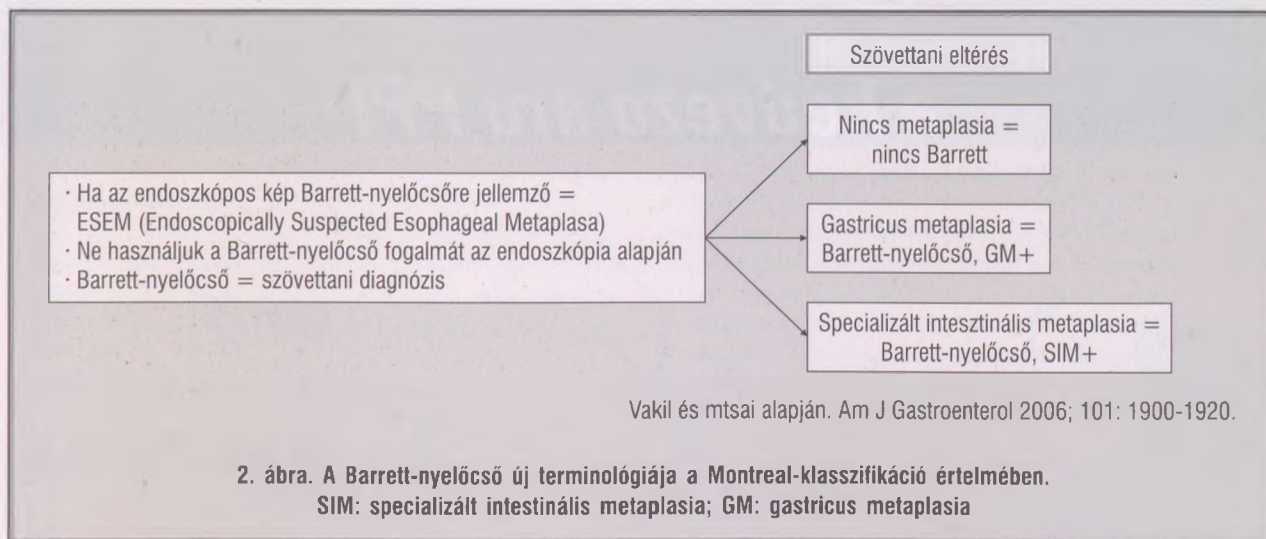
A Montreal-klasszifikáció kiemelten foglalkozik a mellkasi fájdalom kérdésével. A GERD-asszociált mellkasi fájdalom gyakorlati fontosságát támasztja alá az a tény, hogy a konszenzus ezt a kérdéskört az oesophagealis szindróma főcsoportba sorolta. A nyelőcsőeredetű mellkasi fájdalom (nem kardiális eredetű mellkasi fájdalom – „non-cardiac chest pain”) esetében a fájdalmat részben a savas reflux által előidézett nyelőcső-kontrakció okozza, a betegek egy részében azonban oesophago-cardia-

lis reflex következtében valódi koronárispasmus, angina is felléphet („linked angina”). A GERD-hez társuló mellkasi fájdalom a nem szíveredetű mellkasi panaszok leggyakoribb oka. Nemzetközi felmérések szerint GERD-ben a mellkasi fájdalom prevalenciája 15–40% között mozog. A konszenzuscsoport megállapította, hogy a GERD az ischaemiás szívbetegséghez igen hasonló mellkasi fájdalmat képes előidézni, az elkülönítő diagnózis gyakran nehézségbe ütközik. Fontos az a megállapítás is, miszerint a GERD-asszociált mellkasi fájdalom gyakran önmagában, típusos tünetek (gyomorégés, savas regurgitáció) nélkül is jelentkezhet.

1.B. Nyelőcső sérülést okozó szindróma

Az oesophagealis szindróma másik nagy alcsoportja az organikus eltéréseket foglalja össze, ahol az endoszkópos kép (és szövettani vizsgálat) alapján ítélik meg a léziók súlyosságát (oesophagitis, strictura, Barrett-nyelőcső, nyelőcső-adenocarcinoma). A Montreal-konszenzus az oesophagitis osztályozását illetően nem hozott újdonságot, továbbra is az ún. Los Angeles-i osztályozás a legelterjedtebben alkalmazott beosztás. A Barrett-nyelőcsővel kapcsolatban azonban egyértelmű állásfoglalás született abban a vonatkozásban, hogy a gyakorlatban szövettani vizsgálat nélkül, csupán az endoszkópia során észlelt makroszkópos kép alapján ne használjuk a Barrett-nyelőcső fogalmát. Amennyiben az endoszkópos kép Barrett-nyelőcsőre gyanús, az ESEM rövidítés alkalmazása javasolt (ESEM=Endoscopically Suspected Esophageal Metaplasia). A Barrett-nyelőcső diagnózisa tehát szövettani megerősítés nélkül nem elfogadható. Ha a makroszkópos kép alapján ESEM gyanítható, a szövettan során három lehetőség állhat fenn:

a.) nem igazolható metaplasia, ilyen esetben a Barrett-nyelőcső gyanúja nem erősíthető meg;



b.) gastricus metaplasia igazolható, ilyenkor GM+ (gastricus metaplasia pozitív) Barrett-nyelőcsőről beszélünk;

c.) specializált intesztinális metaplasia igazolható, ekkor SIM+ (specializált intesztinális metaplasia pozitív) Barrett-nyelőcső diagnózisa állapítható meg (2. ábra).

Az irodalmi adatok arra utalnak, hogy a hosszú szegmens (>3 cm) Barrett-nyelőcső képezi a nyelőcső-adenocarcinoma legfontosabb kockázati tényezőjét. Az adenocarcinoma kockázata a refluxos tünetek időtartamával és intenzitásával is fokozódik.

2. Extraesophagealis szindróma

Az extraesophagealis szindrómán belül bizonyított (egyértelmű) és javasolt (lehetséges) összefüggések alcsoportjait különböztetjük meg (1. ábra).

2.A. Bizonyított összefüggések

A bizonyítékokon alapuló orvoslás szabályainak megfelelően áttekintett irodalmi adatok alapján ebbe a csoportba az idült köhögés, az idült laryngitis, az asthma bronchiale és a dentális eróziók tartoznak. Ezek az eltérések szoros összefüggést mutatnak a GERD-del. A konszenzus kihangsúlyozza, hogy a fenti eltérések eredete multifaktoriális, a GERD súlyosbító tényezőként szerepelhet. Ritka azonban, hogy a GERD képezze az egyedüli kórélettani okot. A gyakorlat számára szintén fontos észrevétel, miszerint típusos gyomorégés és savas regurgitáció hiányában az idült köhögés, az idült laryngitis vagy az asthma háttérben rendszerint nem a GERD áll.

2.B. Javasolt összefüggések

Számos egyéb kórkép esetében (pl. sinusitis, pulmonális fibrosis, pharyngitis, recidiváló otitis media, obstruktív alvási dyspnoe) szintén felmerül a GERD kórélettani

szerepe, de az összefüggés nem egyértelmű, kevésbé bizonyított.

A GERD új osztályozásának lehetséges előnyei

A GERD új meghatározásának és osztályozásának lehetséges előnyeit az 1. táblázat foglalja össze. Az új osztályozás és terminológia olyan egységes megközelítést jelent, amely megkönnyíti a nemzetközi tudományos együttműködést és a klinikai eredmények egységes értelmezését. Az új osztályozás egyértelművé teszi a GERD diagnózisának szükséges és nélkülözhetetlen feltételeit, elősegíti a Barrett-nyelőcső egységes megítélését. A Montreal-osztályozás a korábbi morfológiai és endoszkópiaalapú személet helyett egy merőben új, beteg- és tünetorientált szemléletet nyújt a mindennapi gyakorlat számára, amely a gyakorló orvosnak is megkönnyíti és egyszerűsíti a tájékozódást. Az új megközelítés hangsúlyozza, hogy típusos refluxos tünetek megléte esetén endoszkópia nélkül is kimondható a GERD helyes diagnózisa. Ez az új felfogás előtérbe helyezi az ún. protonpumpa-gátló (PPI) tesztet, amelynek értelmé-

1. táblázat. A gastroesophagealis reflux betegség (GERD) Montreal klassifikációjának előnyei

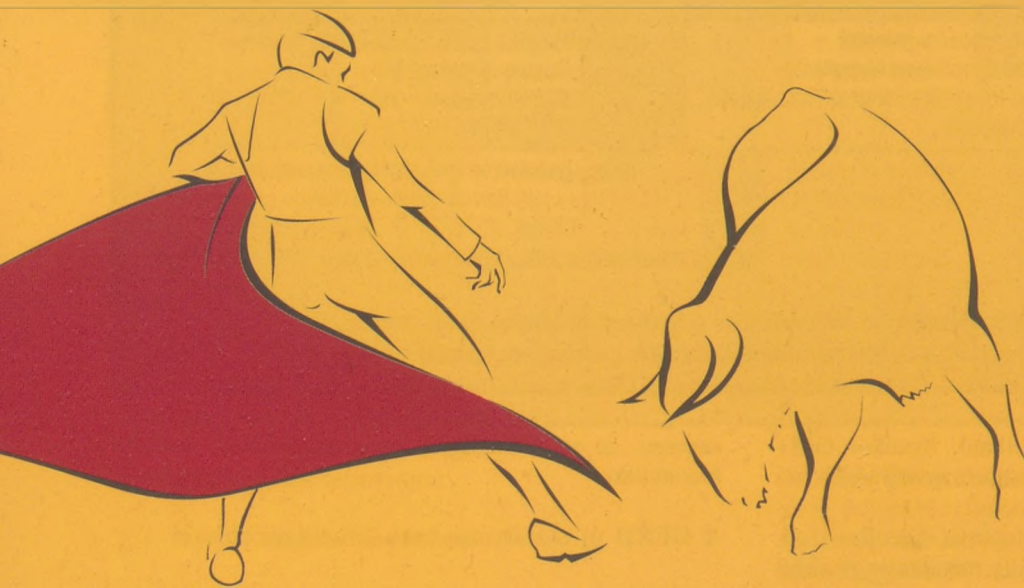
- A GERD új megközelítése
- A klinikai eredmények egységes értelmezése
- Egyértelművé teszi a GERD diagnózisának szükséges és nélkülözhetetlen feltételeit
- Egységesíti a Barrett-nyelőcső diagnózist
- Beteg- és tünetorientált szemléletet nyújt a régi morfológiai szemléletű, endoszkópiaalapú megközelítés helyett
- A gyakorló orvos számára egyszerűsíti a GERD diagnózist és osztályozását
- Extraesophagealis kórképek egyértelmű csoportosítása



LANSACID®

LANZOPRAZOLE 30 mg 28x

a kedvező árú PPI



**erő,
gyorsaság,
kitartás**

Lansacid® 30 mg kapszula 28x	közfinanszírozás		beteg térítési		beteg térítési díj	
	alapjául	normatív	díj normatív	indikációhoz	emelt indikációhoz	
	elfogadott	támogatás	támogatás	kötött	kötött támogatás	
	ár		esetén	támogatás	esetén	
	3 894 Ft	2 142 Ft	1 752 Ft	2 726 Ft	1 168 Ft	



Lansacid® 30 mg kemény kapszula

ATC kód: A02B C03

30 mg lansoprazol kapszulánként

Rövidített alkalmazási előírat

Terápiás javallatok:

- nyombélfekély, gyomorfekély, valamint gastro-oesophagealis reflux okozta oesophagitis akut állapotainak kezelése
- helicobacter pylori fertőzés eradikációja, ill. helicobacter pylori fertőzéssel összefüggő peptikus fekély recidívák megelőzése, megfelelő antibiotikumokkal kombinálva
- NSAID által kiváltott gyomor- vagy nyombélfekély akut kezelése
- NSAID okozta gyomor- és nyombélfekély megelőzése
- fokozott savtermeléssel járó állapotok, pl. Zollinger-Ellison szindróma kezelése.

Adagolás és alkalmazás:

Nyombélfekély, gyomorfekély, gastro-oesophagealis reflux okozta oesophagitis:
naponta 1-szer 30 mg (1 kapszula), 4 héten keresztül. Szükség esetén a kezelés további 4 hétig folytatható.
Fenntartó kezelés: naponta 30 mg (1 kapszula).

NSAID okozta gyomor- vagy nyombélfekély kezelése illetve megelőzése:
ha a beteg továbbra is részesül NSAID kezelésben: naponta 30 mg (1 kapszula).

Helicobacter pylori eradikáció:

helicobacter pylori fertőzés okozta gastro-duodenalis fekélybetegségben kombinált antibiotikum kezelést kell alkalmazni. A lansoprazol a következő kezelési sémákban alkalmazható: 1 kapszula Lansacid®+1 g amoxicillin +500 mg klaritromicin vagy 1 kapszula Lansacid®+500 mg klaritromicin+400 mg metronidazol naponta kétszer, egy héten keresztül.

Zollinger-Ellison szindróma

kezdő adag: naponta 1-szer 60 mg (2 kapszula),
maximális napi adag: 120 mg, amely reggeli és esti adagra elosztva alkalmazható

Ellenjavallatok:

- a készítmény hatóanyagával, vagy bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység
- rosszindulatú gyomor- és nyombélfekély, malignus oesophagus megbetegedés
- súlyos veseelégtelenség
- terhesség, szoptatás időszaka
- adagolása gyermekeknek nem javasolt.

Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések:

- bármilyen súlyos tünet felléptekor és gyomorfekély gyanúja esetén vagy annak jelenlétekor a fekélyes terület malignitását a kezelés megkezdése előtt ki kell zárni, mivel a lansoprazol elfedheti a malignitásra utaló tüneteket, ill. késleltetheti megjelenésüket
- enyhe gyomor-bélpanaszok esetén a Lansacid® adása nem indokolt
- a gyomorsav túlfogatának és savasságának csökkentésével, más fekélyellenes gyógyszerekhez hasonlóan, a lansoprazol is módosíthatja a gyomorflórát
- csökkent savtermelés esetén fokozódhat a gastrointestinalis infekciók valószínűsége
- túlérzékenységi reakció jelentkezése
- NSAID okozta gyomorfekély akut kezelése lansoprazollal az egyidejű NSAID terápia folytatása mellett szigorú orvosi ellenőrzést igényel
- minthogy a tapasztalatok még korlátozottak, a Lansacid® hosszantartó adagolása nem javasolt
- szacharóz tartalma miatt a Lansacid® nem adagolható örökletes fruktóz intoleranciában, glükóz- vagy galaktóz felszívódási zavarban, vagy szacharóz-izomaltáz elégtelenségben szenvedő betegeknek
- a Lansacid® kemény kapszula 0,235 mg káliumot tartalmaz, amit veseelégtelenségben szenvedő vagy alacsony káliumtartalmú diétán tartott betegeknél figyelembe kell venni

Gyógyszerköcsönhatások és egyéb interakciók:

A lansoprazol mellékhatásai általában enyhék és a szer elhagyása után rövid idővel megszűnnek. Leggyakrabban előforduló mellékhatások: émelygés, hányás, hasmenés, székrekedés, puffadás, hasfájás, fejfájás, szédülés, máj enzimszintek emelkedése, thrombocytopenia, eosinophilia, granulocytopenia, anaemia, leukopenia, pancytopenia, irritabilitás, insomnia, álmoság, depressio, hallucinatio, zavartság, szédülés, paraesthesia, tremor

Nemkívánatos hatások, mellékhatások:

A lansoprazol mellékhatásai általában enyhék és a szer elhagyása után rövid idővel megszűnnek. Leggyakrabban előforduló mellékhatások: émelygés, hányás, hasmenés, székrekedés, puffadás, hasfájás, fejfájás, szédülés, máj enzimszintek emelkedése, thrombocytopenia, eosinophilia, granulocytopenia, anaemia, leukopenia, pancytopenia, irritabilitás, insomnia, álmoság, depressio, hallucinatio, zavartság, szédülés, paraesthesia, tremor

Csomagolás típusa és kiszerelése:

28 db kemény kapszula, polipropilén kupakkal ellátott HDPE tartályban, dobozban
Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (V).

A forgalomba hozatali engedély jogosultja:

Kéri Pharma Generics Kft. 4032 Debrecen, Bartha B. u. 7. Magyarország

A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA:

Lansacid 30mg kemény kapszula 28x OGYI-T: 20 133/03

Az alkalmazási előírás OGYI-eng. száma: 1907/41/07

Alkalmazás előtt olvassa el a részletes alkalmazási előíratot!

ben a bevezetett PPI-kezelésre adott megfelelő válasz utólag is megerősíti a GERD feltételezett diagnózisát. Végül az új osztályozás a gyakorlat számára a GERD és az extraesophagealis kórképek összefüggéseit is egyértelművé teszi.

Ajánlott irodalom

- **Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P et al.:** The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol* 2006; **101**: 1900-1920.
- **Koop H, Schepp W, Mueller-Lissner S, et al.:** Consensus conference of the DGVS on gastro-esophageal reflux. *Z Gastroenterol* 2005; **43**: 163-193.
- **Fock K, Talley N, Hunt R et al.:** Report of Asia-Pacific consensus on the management of gastro-esophageal reflux disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2004; **19**: 357-367.
- **Armstrong D, Marshall JK, Chiba N et al.:** Canadian association of gastroenterology GERD consensus group. Canadian consensus conference on the management of gastroesophageal reflux disease in adults-update 2004. *Can J Gastroenterol* 2005; **19**: 15-35.
- **Wilkund I, Carlsson J, Vakil N:** Gastro-esophageal reflux symptoms and well-being in a random sample of the general population of a Swedish community. *Am J Gastroenterol* 2006; **101**: 18-28.
- **Sharma P, McQuaid K, Dent J et al.:** A critical review of the diagnosis and management of Barrett's esophagus: the AGA Chicago workshop. *Gastroenterology* 2004; **127**: 310-330.
- **Armstrong D:** Review article: Towards consistency in the endoscopic diagnosis of Barrett's esophagus and columnar metaplasia. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; **20** (suppl 5): 40-47.
- **Shaheen NJ, Dulai GS, Ascher B et al.:** Effect of a new diagnosis of Barrett's esophagus on insurance státusz. *Am J Gastroenterol* 2005; **100**: 577-580.
- **Fass R, Quan SF, O'Connor GT et al.:** Predictors of heartburn during sleep in a large prospective cohort study. *Chest* 2005; **127**: 1658-1666.
- **Dent J:** Microscopic esophageal mucosal injury in nonerosive reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; **5**: 4-16.

A GERD ÉS AZ ALVÁSZAVAROK

Dr. Demeter Pál

Fővárosi Önkormányzat Szent Margit Kórháza, Gasztroenterológiai Osztály, Budapest

Az utóbbi évek kutatásaiban egyre inkább előtérbe került az alvás és az emésztőrendszer kapcsolatának vizsgálata. Az alvásnak a gastroesophagealis egység élettani működésére gyakorolt hatása összetett. A mély alvási fázisokban szinte az összes anti-reflux mechanizmus (nyáltermelés/nyelés-primer-peristalsis-gyomorürülés/felső és alsó oesophagealis sphincter nyomása/gravitáció) csökkent vagy hiányzik és a gyomorégést jelző „heartburn-signal” is csökkent. Tehát az alvás mint állapot élettanilag fokozott kockázatot hordoz a refluxesemény szempontjából. Ugyanakkor a GERD hatása az alvásra szintén kimutatható. Ma már széleskörű vizsgálatok igazolják, hogy a betegcsoportban az alvászavarok aránya messze meghaladja az egészséges populációét. Az éjszakai refluxesemények, melyek a GERD-betegek 25–75%-ában kimutathatók, két módon hatnak az alvásra. Egy részük nehezíti az elalvást, máskor a regurgitáló gyomortartalom vagy egyszerűen a gyomorégés okoz felébredést, felriadást. A másik mechanizmus a reflux okozta ún. mikroébredés (arousal), amikor a beteg alvása a mély fázisból a felszínre kerül, de fizikailag nem ébred fel. A mikroébredések „széttöredezik” az alvást, így az nem pihentető, tehát a beteg nappali álmoságban szenved és másnapi tevékenységében kimutatható a produktivitás csökkenése is. Hazai vizsgálat (*Demeter, Várdi Visy, Magyar*) igazol-

ta, hogy a GERD endoszkópos súlyossága és a nappali álmoság között összefüggés van. Ezentúl az éjszakai – sokszor „néma” – reflux döntő szerepet játszik az extraesophagealis manifesztációk létrejöttében, melyek tovább rontják az alvás minőségét. Nemritkán az alvászavar az egyetlen jel, mely felfedheti az éjszakai „néma” refluxot. A GERD megfelelő kezelése (gyógyszeres, műtéti) igazoltan javítja az alvás minőségét és az alvási paramétereket. Az éjszakai reflux következményei – az extraesophagealis manifesztációk, az alvászavar és az ehhez kapcsolódó nappali álmoság, illetve nappali produktiváscsökkenés – jobban csökkenti az életminőséget, mint a diabetes, a hypertonia, az ISZB és a kongesztív szívbetegség.

Hungin és mtsai egy nagy vizsgálatban (518 bevont beteg) igazolták, hogy az éjszakai reflux-panaszokkal bíró GERD-betegek körében 82%-ban fordul elő alvászavar. 61%-ban volt nehezebb elalvás és/vagy éjszakai felébredés. A betegek 10%-a használt emiatt altatót. A másnapi produktivitás a betegek 42%-ában volt csökkent a „Work Productivity and Activity Index” alapján. A vizsgált betegek 89%-a említett nappali, 69%-a éjszakai gyomorégést és 53%-ban mindkettőt.

DiMarino munkacsoportja 16 nem kezelt GERD-betegnél végzett párhuzamos nyelőcső-pH-metriát és poliszomnografiát. Tizenegy betegnél észleltek éjszakai

refluxot, és ezek mindegyikénél kimutatták valamely ébredési mechanizmus jelenlétét. Különösen a mikro-ébredések számát (128) találták magasnak. Mind az ébredést, mind a mikroébredést protektív jelenségnek tartják, mely során a nyelés okozta nyelőcső clearance a döntő mozzanat. Elalvási zavart egyik betegnél sem észleltek.

Shaker és munkacsoportja szintén nagy betegcsoporton (454 bevont beteg) vizsgálta a GERD vezető tünete – a gyomorégés – és az alvászavarok kapcsolatát. Azt találták, hogy heti egy alkalommal jelentkező pyrosis esetén a betegek több mint 40%-ánál van elalvási nehézség vagy felébredés. Ha heti 3 vagy több alkalommal van panasz, ez az arány 60% fölé emelkedik.

HELICOBACTER PYLORI 2007

Dr. Rác István

Petz Aladár Megyei Oktatókórház, Győr

A *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) a legelterjedtebb gasztrointesztinális kórokozó. WHO-adatok szerint a fejlődő világban a felnőtt lakosság 70–80%-a, a fejlett országokban a felnőttek kb. 25–30%-a fertőzött *H. pylori*-val. A kórokozó gyermekkori akvirációját követően obligát módon krónikus aktív gastritis alakul ki, mely önmagában panaszokat, klinikailag is értékelhető kórképet nem okoz. A *H. pylori* fertőzöttekben és a krónikus gastritis talaján a genetikai predispozíciótól és a környezeti faktoroktól függően számos kórkép alakulhat ki. A *H. pylori* fertőzés kockázatát tehát a több évtizedes baktériumhordozás nyomán kialakuló kórképek jelentik. Amennyiben a fertőzés úgynevezett antrum predomináns gastritist okoz, akkor elsősorban a gasztroduodenális fekélybetegség kockázatával számolhatunk. A *H. pylori* hordozók 10–15 százalékában alakul ki életútjuk során fekélybetegség, melynek akár szövődményes formája is felléphet (gyomorvérzés, perforáció). A jelenlegi nemzetközi ajánlások elsősorban a fekélybetegség körében ajánlják a *H. pylori* vizsgálatát.

A *H. pylori* diagnózisára endoszkópos vizsgálatra alapozott invazív és az endoszkópia nélküli nem-invazív vizsgálatok egyaránt alkalmasak. Az invazív vizsgálatok közül a hisztológiai vizsgálat szenzitivitása a legnagyobb, speciális szövettani festésekkel a baktérium kimutathatóságának határfoka 95–98%-ra növelhető. A biopsziás minták ún. gyors ureáztesztje (RUT) 80–90%-os szenzitivitású. A RUT érzékenységét jelentősen, akár 15–25%-kal csökkentheti a tartós protonpumpagátló (PPI) kezelés és csökken a RUT érzékenysége a gasztroduodenális vérzés esetén is, a gyomorlumenben felgyülemelő vér vagy véralvadék miatt. Az ureumkilégzési teszt (UBT) a gyakorlatban jól bevált nem-invazív

Külön említést érdemel az ún. laryngospasmus, mely döntően éjszaka jelentkezik, többnyire reflux-eseményhez kapcsolódóan. A beteg heveny fulladásérzésre ébred, melyet apnoe, inspirációs stridor és halálfélelem kísér. PPI-kezelés hatására a rohamok elmaradnak.

Összefoglalva: az éjszakai reflux más jellegű, mint a nappali, és a rá adott fiziológiás válasz is eltér. Az éjszakai reflux-események közvetve (az extraoesophagealis tünetek révén) és közvetlenül (elalvási zavart, felébredést és mikroébredést okozva) befolyásolja alvásunkat. Az alvászavarok és a GERD kapcsolata ma már tudományos evidenciának tekinthető.

diagnosztikus módszer, érzékenysége a 95%-ot is eléri. Az UBT általánosan ajánlott diagnosztikus módszer az eradikációs kezelés eredményességének le mérésére. A *Helicobacter pylori* antigén a székletben is vizsgálható, érzékenysége kb. 90%-os, a módszer előnye, hogy már közvetlenül az eradikációs kúra befejezése után is használható. A szerológiai tesztek elsősorban aktívan vérző fekélybeteggekben ajánlják, továbbá olyan esetekben, amikor alacsony baktériumdenzitás feltételezhető, így kiterjedt gyomormucosa-atrófiában és előrehaladott gyomorrákban, továbbá MALT-lymphomában. Az ún. szerológiai gyors tesztek („office based test”) nem kelően pontosak, a gyakorlatban nem váltak be.

Bizonyított *H. pylori* pozitívitas esetén fekélybeteggekben az eradikációs kezelés erősen javallt. Az eradikációt követően a fekélybetegség kiújulásának kockázata csökken, a szövődményes formák is lényegesen ritkábban alakulnak ki. A nemzetközi ajánlások és a Magyar Gasztroenterológiai Társaság *H. pylori* Munkacsoportjának javaslatai is előtérbe helyezik a „search and treat”, „keresd és kezel” stratégiát, azaz a már ismert fekélybetegség körében akár panaszmentes esetben is a *Helicobacter pylori* tesztelését és eradikációs kezelését. A tartós PPI-kezelés növeli a *H. pylori* által okozott krónikus gastritis atrophias formába való átmenetének kockázatát. Emiatt a tartósan protonpumpagátlóval kezeltékben indokolt a *H. pylori* diagnosztikája, pozitívitas esetén az eradikáció. Javasolt a tartósan NSAID-kezelésben részesülők *H. pylori* tesztelése is és pozitívitas esetén eradikációs kezelése. Az NSAID és a *H. pylori* jelen tudásunk szerint két egymástól független patofiziológiai faktor, de az eradikáció csökkenti a peptikus fekély kialakulásának esélyét, és az

NSAID-kezelés által provokált szövődményes formák kialakulását is. Az előbbiekhöz hasonlóan a tartósan kis dózisú aspirint szedők körében is célszerű a *H. pylori* tesztelése a vérzéses szövődmények kockázatának csökkentésére.

Igen nagy számú klinikai vizsgálatban igyekeztek meghatározni a *H. pylori* kiirtásának, eradikációjának optimális módszerét. Jelenleg a Maastricht III konszenzuskonferencia ajánlásai szerinti eradikációs stratégia a nemzetközileg elfogadott eljárás. Az eradikációs kúra rendszerint 2 különböző antibiotikumot és a savszekréciót gátló PPI-komponenst tartalmazó kezelési kombináció, mely empirikus jellegű. A nemzetközi ajánlások első, második és harmadik lépcsős kezelési javaslatokat tartalmaznak attól függően, hogy az elsőként végzett empirikus eradikációs kúrákkal sikerült-e kiirtani a *H. pylori*-t. Az ún. első lépcsős eradikációs kúra napi $2 \times$ standard dózisú PPI, 2×500 mg clarithromycin és 2×1000 mg amoxicillin vagy 2×400 – 500 mg metronidazol tartalmú. Korábban a 7 napos első lépcsős eradikációs kúrát javasolták, újabb adatok szerint a 14 napos kezeléssel érhető el legkedvezőbb (90–95%) eradikációs ráta, így a jelenlegi ajánlások a hosszabb, 10–14 napos eradikációs kúra mellett foglalnak állást. Amennyiben a lakosság átlagos clarithromycin-rezisztenciája 15–20% alatti, akkor az első lépcsős kúrában javasolt a clarithromycin és amoxicillin komponensek együttes szerepeltetése, nagyobb arányú clarithromycin-rezisztencia esetén tanácsos a clarithromycin mellé metronidazolt választani az amoxicillin helyett. Sikertelen első lépcsős kúrát követően a bizmutalapú négyes kezelés ajánlott a második lépcsőben. Ebben a kombinációban napi 4×120 mg bizmut-szubcitrát mellett 3×500 mg metronidazol, 4×500 mg tetracyclin és naponta $2 \times$ standard dózisú PPI adása javasolt 7–10 napon át. Sajnos hazánkban a szükséges bizmuttartalmú szerek jelenleg nem hozzáférhetők, így emiatt nálunk második lépcső-

ben a PPI-tetracyclin-metronidazol kezelés javasolható, figyelembe véve a Maastricht III-as konszenzuskonferencia állásfoglalását. A harmadik lépcsős kezelésben, egyéni mérlegelés és lehetőleg az antibiotikumrezisztencia meghatározása alapján, fluorokinolonok, levofloxacin, rifamycin vagy rifabutin is adható. Az első lépcsős eradikációs kúrák bevezetésére a családorvos, belgyógyász szakorvos és gasztroenterológus egyaránt kompetens. Amennyiben az első *H. pylori* eradikációs kúra bizonyítottan sikertelen, a gasztroenterológiai konzultáció nélkülözhetetlen. A klinikai tapasztalatok és randomizált kontrollált vizsgálatok szerint a *H. pylori* pozitív nyombél- és gyomorfekély többsége sikeres eradikációs kúrát követően gyógyul, a további tartós savszekréciót gátló kezelés rendszerint elkerülhető.

A *H. pylori* WHO-adatok szerint évente világszerte 3–4 millió gyomorrákos halálesetért tehető felelőssé. A malignus kórképek közül csak a tüdőrák szed több áldozatot, mint a *H. pylori* fertőzés által generált gyomorrák. A National Institutes of Health konszenzus ülése 1994-ben a *H. pylori* első vonalbeli karcinogenetikus faktornak minősítette. A jelenlegi nemzetközi ajánlások a gyomorrák-prevenció céljából még nem ajánlják a tömeges *H. pylori* szűrést és eradikációt, de a gyomorrákosok első fokú rokonaiban indokolt a *H. pylori* tesztelése és panaszmentes esetben is eradikációja, a gyomorrák kockázatának csökkentése céljából. A *H. pylori* fertőzés és a gyomorrák közötti kapcsolatot hisztológiai, patofiziológiai szempontból a Correa-modell értelmezi leglogikusabb formában. Amennyiben a hisztológiai folyamat az intesztinális metaplasia szintjén, még a dysplasia stádiuma előtt az eradikációval megállítható, akkor a gyomorrák kialakulásának folyamata is gátolható. A *H. pylori* infekció által okozott kockázat elméletileg a tömeges vakcináció elterjedésével lenne csökkenthető, a megfelelő vakcinák kifejlesztése jelenleg még zajlik.

A KOLESZTERINSZINTÉZIS ÉS -FELSZÍVÓDÁS EGYÜTTES GÁTLÁSÁNAK JELENTŐSÉGE AZ ATHEROSCLEROSIS TERÁPIÁJÁBAN

Dr. Karádi István

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

ÖSSZEFOGLALÁS: Az intestinális koleszterinfelszívódás a plazmakoleszterin-szinttel szoros összefüggést mutat. A felszívódás molekuláris mechanizmusának fontos lépését tárták fel azok a vizsgálatok, amelyek igazolták egy transzportfehérje, a Niemann–Pick C1 like 1 protein központi szerepét a szterolok felszívódásában. A szelektív koleszterinfelszívódás-gátlók első képviselője, az ezetimib e molekuláris mechanizmus gátlásával akadályozza meg a koleszterin bejutását a bélhámsejtekbe. A széles körben alkalmazott antilipidaemiás gyógyszerek, a sztatinok az endogén koleszterinszintézis gátlásával az LDL-koleszterin akár 50%-os csökkenését váltják ki. A nemzetközi ajánlások szigorú célértékeinek teljesítéséhez azonban a betegek jelentős részében kombinált antilipidaemiás terápia alkalmazása szükséges. A sztatin-monoterápia során elérhető LDL-koleszterin-csökkenést a hozzáadott ezetimib további 25%-kal fokozza. Ez a kombináció megfelelően tolerálható, és egyben elkerülhető a sztatinok maximális adagjainak alkalmazásakor észlelhető nem kívánt mellékhatás-fokozódás is.

Kulcsszavak: LDL-koleszterin, ezetimib, atherosclerosis

Karádi I: SIMULTANEOUS INHIBITION OF CHOLESTEROL ABSORPTION AND SYNTHESIS: IMPACT ON ATHEROSCLEROSIS THERAPY

SUMMARY: Intestinal cholesterol absorption contributes to plasma cholesterol levels, a risk factor for coronary heart disease. Recently, an important pathway of the molecular mechanism of intestinal absorption has been detected. The Niemann–Pick C1 like 1 protein plays a critical role in the absorption of sterols, and a new antilipidemic drug, ezetimibe selectively inhibits their uptake from the lumen of the small intestine. The widely used antilipidemic agents, the statins inhibit endogenous cholesterol synthesis and during the administration of statins a decrease in LDL-cholesterol level up to 50% can be achieved. According to the international guidelines, very rigorous target values are recommended. To fulfil these criteria in a majority of hypercholesterolemic patient, combination of antilipidemic drugs is necessary. Ezetimibe, the selective cholesterol absorption inhibitor coadministered with moderate doses of statins results in a further 25% decrease in LDL-cholesterol level compared to earlier statin monotherapy. This combination is well tolerated and the incidence of adverse events frequently observed at maximum dosage of statins can be avoided.

Key words: LDL-cholesterol, ezetimibe, atherosclerosis

Magy Belorv Arch. 2007; 62. Különlenyomat.

A lipidanyagcsere és az atheroscleroticus eredetű ér-betegségek közötti összefüggés az elmúlt évtizedekben egyértelmű megerősítést nyert, melynek legfontosabb meghatározó eleme az LDL-koleszterin és az érelváltozások közötti kapcsolat. Az LDL-koleszterin-szint a szérum összcholeszterin-tartalmának fő összetevője, és kevés kivételtől eltekintve szérumszintjük párhuzamosan változik. A szérum koleszterinszintjét alapvetően az endogén koleszterinszintézis, illetve az exogén koleszterin felszívódásának eredője határozza meg.

A koleszterinfelszívódás mechanizmusa

A táplálék koleszterin- és növényiszterol-tartalma a pancreas-lipáz által hasított neutrális zsírmolekulák összetevőivel, a mono- és digliceridekkel, a zsírsavakkal, foszfolipidekkel és epesavakkal képzett komplexek, ún. micellumok formájában kerül a bélhámsejtekbe. A koleszterin bejutását egy speciális fehérje, az NPC1L1 (Niemann–Pick C1 like 1 protein) szabályozza a bélhámsejtek kefeszegélyében. Ezt a folyamatot befolyásol-

ja két membrán-alkotórész, az annexin-2 és a kaveolin-1 komplexének szabályozó működése is.¹⁹ Felszívódás-vizsgálatok igazolták, hogy a koleszterin felszívódásának mértéke jelentősen befolyásolja a szérumban LDL-koleszterin-szintjének variabilitását.^{9,10} Természetesen a koleszterin felszívódásának mértéke nagy egyéni variációkat mutat, és számos tényező befolyásolja.²¹

A felszívódást követően egy aktív, a bél lumen felé irányuló transzport igyekszik megszabadítani a bélhámsejteket a felesleges koleszterintől, de főként a növényi eredetű szteroloktól (szitoszterol, kampesztanol). Ebben a folyamatban két gén, az ABC (ATP-binding cassette) G5 és G8 transzporter funkciója terméke van döntő szerepe, melyeket a bejutó koleszterinmolekula is szabályoz a bélhámsejt membránjában található LXR-hez (liver X receptor) kötődve (1. ábra). Sitosterolaemiában szenvedő betegekben e két transzporter gén termékének strukturális eltérései miatt a szervezetet szinte elárasztják a növényi eredetű szterolok, súlyos és korai atherosclerost okozva.

A szabad koleszterin a bélhámsejtbe jutva az acil-CoA-koleszterin aciltranszferáz (ACAT) enzim hatására észterifikálódik. Ez a döntő lépés az apolipoprotein B-48 és B-100 tartalmú lipoproteinek képződésében, mert gátlásával gyakorlatilag a kilomikron és a VLDL (very low density lipoprotein) képződése jelentősen csökken, ami a felszívódás gátlását is kiváltja.¹¹ A továbbiakban a mikroszomális trigliceridtranszfer protein (MTP) közreműködésével a koleszterin-észter a kilomikron részévé válik, mely a nyirokutakból a keringésbe lépve apolipoprotein C és apolipoprotein A-IV molekulákat vesz fel a HDL-ről (high density lipoprotein), és lipáz hatására kilomikron remnantokká alakul, majd a májba kerül.

A koleszterinszintézis és -felszívódás mint az endogén koleszterintartalom forrásai

A magyar étkezési szokások mellett átlagosan 500–800 mg koleszterin szívódik fel naponta, és a 24 óra alatt maximálisan felszívódó mennyiség extrém koleszterinbevitel mellett sem haladja meg a napi 1000 mg-ot. Közben a szervezet sejtjei, de mindenekelőtt a májsejtek mintegy 800–900 mg-nyi koleszterint szintetizálnak. A szervezet a felesleges koleszterinjétől a májon keresztül szabadul meg, melynek egy része a 7 α -hidroxiláz enzim aktivitásával epesavakká alakul. A maradék koleszterin ugyanolyan enterohepatikus körforgásban vesz részt, mint az epesavak, tehát az endogén, szintetizált koleszterin egy része az epével a bélbe jut, hogy a későbbi vékonybél szakaszokon ismét felszívódjon (2. ábra). Végső soron a szervezetben „de novo” keletkező és enterohepatikus körforgásba kerülő, illetve a táplálékkal felszívódó koleszterin mennyisége nagyságrendileg azonosnak tekinthető.

Az elmúlt évtizedekben a diétás ajánlások szigorú koleszterinbevitel-megszorítást javasoltak, napi 300, illetve 200 mg-ban határozták meg a napi ételmenyiséget

koleszterintartalmát.⁵ A fejlett országok élelmiszeripari termékei jelentős mennyiségű koleszterint tartalmaznak, és emellett egyes népcsoportok étkezési szokásai is a fokozott koleszterinbefolyásolásnak kedveznek. A szérumban koleszterin-szint és az atheroscleroticus eredetű érbetegségek közötti összefüggés igazolásával szinte egy időben felfedezésre kerültek a sztatinok, melyek az endogén koleszterinszintézist kiváló gátlóknak bizonyultak.

A sztatinok a szervezet szinte minden sejtjében gátolják a hidroximetil-glutaril-CoA- (HMG-CoA) reduktáz enzimet, és ezzel a koleszterinszintézist – elsősorban a májban – 40%-kal csökkentik. A szervezet kompenzáló mechanizmusok útján, egyéni adottságoktól függően, a koleszterinfelszívódás mintegy 20%-os növelésével válaszol erre a hatásra. A két folyamat eredője mintegy 25–40%-os LDL-koleszterin-csökkenéshez vezet.¹⁵

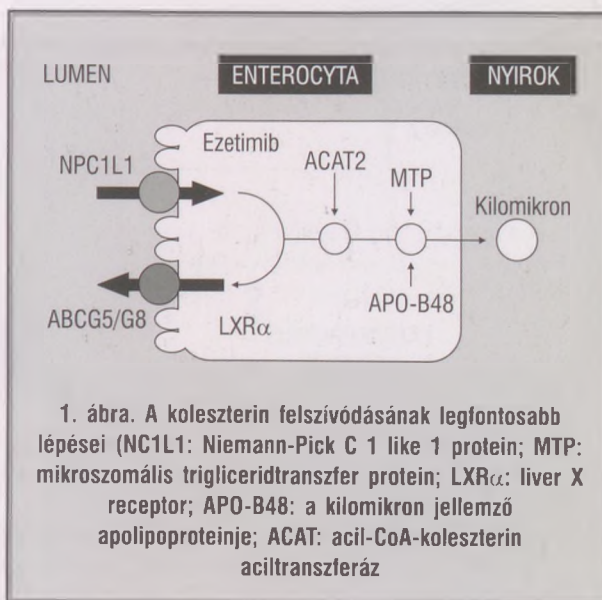
A civilizált államokban észlelhető fokozott koleszterinbevitel, illetve a legsikeresebb koleszterincsökkentő gyógyszerek, a sztatinok alkalmazása mellett fellépő kompenzatorikus koleszterinfelszívódás-növekedés egyértelműen egy új antilipidaemiás, koleszterincsökkentő gyógyszer, a szelektív koleszterinfelszívódás-gátlók kifejlesztését igényelték.

Az ezetimib szelektív hatékonysága

Az emberi bélhámsejtekben nagy mennyiségben található NPC1L1 protein az állati és növényi eredetű koleszterin bél lumenből való transzportjának központi molekulája. Az ezetimib célzottan e molekula transzportfunkcióját gátolja.

Farmakodinámia

Az ezetimib az azetidionok csoportjába tartozik. A vékonybél mucosájában extenzíven glükuronizálódik, és a



bélhámsejtek kefeszegélyében fejt ki szelektív koleszterinabszorpció-gátló hatását.⁹ A bélhámsejtek szabad koleszterinraktárának csökkentése következményeként a kilomikronok termelődését és nyirokutakba való szecernálódását mérsékli és ezáltal a lipoprotein-szintézis rendelkezésére álló szubsztrát mennyiségét csökkenti a májban. Az epesavak, illetve a trigliceridek felszívódását nem befolyásolja. Az átlagosan alkalmazott 10 mg-os adaggal mintegy 20%-os LDL-koleszterin-csökkenés érhető el, mérsékelt HDL-koleszterin-emelkedés és az apolipoprotein B markáns csökkenése mellett. Klinikai vizsgálatok alapján a C-reaktív protein szintjét is csökkenti. A sztatinok hatását jelentősen potenciózza, és azok kezdőadagja + 10 mg ezetimib alkalmazásával az adott sztatin maximális adagjának LDL-koleszterin-csökkentő hatása érhető el.

Farmakokinetika

A felszívódó ezetimib néhány perccel a bevétel után megjelenik a keringésben és mintegy 2–3 óra múlva éri el maximális plazmakoncentrációját. Gyors felszívódást követően, intenzív „first pass” effektus során a vékonybél falában 80%-ban glükuronsavhoz kötődik és ilyen formában éri el a májat. A keringésben mind a szabad, mind a kötetlen ezetimib több mint 90%-ban fehérjéhez kötődik. Érdekessége, hogy intravénásan alkalmazva is csökkenti a koleszterin felszívódását, mert az epével kiválasztódva a vékonybélben ismételt felszívódik és metabolizálódik, ismét kifejtve a gátló hatást. Ez az enterohepatikus körforgás biztosítja a folyamatos hatékonyságot és egyben azt a fontos mechanizmust is, hogy az ezetimib nem csak az exogén, vagyis a szájon át bekerülő, hanem a májon keresztül, az epével ürülő koleszterin felszívódását is akadályozza, vagyis hatása az endogén, a szervezetben termelődő koleszterinre is kiterjed. Az ezetimib 80%-ban a széklettel ürül és csak 20%-a hagyja el a vizelettel a szervezetet.

Gyógyszer-kölcsönhatások, mellékhatások

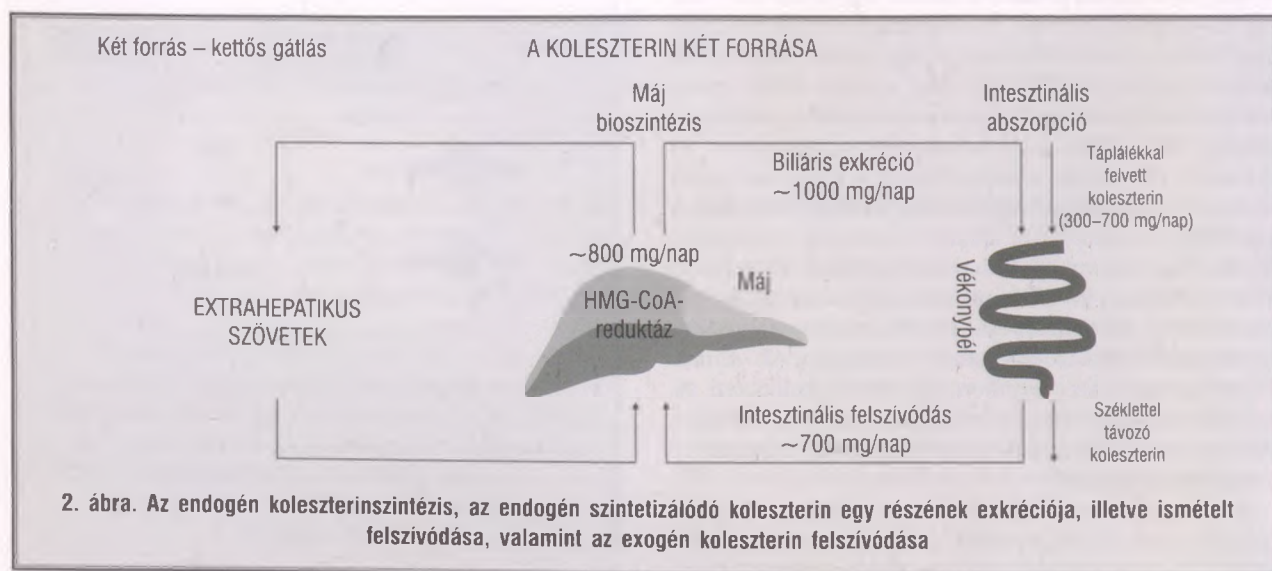
Az ezetimib nem mutat interakciót az orális antikoagulánsokkal, az antidiabetikumokkal és az ösztrogén-szárma-
mazékokkal. A sztatinok koleszterincsökkentő hatását potenciózza. A cholestyramin gátolja felszívódását, ezért együttes alkalmazás esetén az ioncserélő gyanta bevétele 2 órával előzze meg az ezetimib alkalmazását. Fenofibrát, illetve gemfibrozil másfélszeresére növelte a plazmaszintjét, de az ezetimib farmakológiai hatása nem változott, ezért az adagot nem kellett csökkenteni. Mellékhatásai ez ideig nem ismeretesek. Szoptató nőkben alkalmazásával nincs tapasztalat, gyermekekben a felnőttekhez hasonló hatásokat fejt ki.

Adagolás

Az ezetimib alkalmazott adagja 10 mg, mert e feletti mennyiségek már nem fokozzák jelentősen az LDL-koleszterin szérumszintjét csökkentő hatását (3. ábra). A nap bármely szakában alkalmazható, hiszen az enterohepatikus körforgás biztosítja a bélhámsejtekben történő akkumulációját.

Sztatinok és ezetimib együttes alkalmazása: a dualista koleszterincsökkentés

Az ezetimib 10 mg-os adagjának alkalmazása mintegy 50%-kal csökkenti a felszívódó koleszterin mennyiségét. A májban ennek hatására jelentős, megközelítőleg 80%-os koleszterinszintézis-gátlás lép fel, és e két hatás eredője kb. 15–20%-os LDL-koleszterinszint-csökkenés. A szintézis és a felszívódás együttes gátlása (sztatin + ezetimib kombináció alkalmazása) a szintézist és a koleszterinfelszívódást egyaránt 20–25%-kal gátolja. Ennek eredőjeként – a sztatin típusától és adagjától függően – akár 65%-os LDL-koleszterinszint-csökkenés is elérhető.



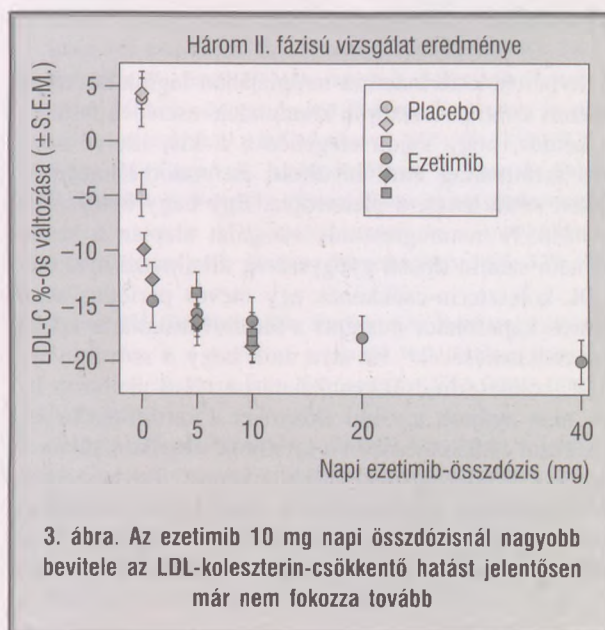
Az elmúlt időszak vizsgálatai két fontos cél elérését hangsúlyozzák. A PROVE IT és a TNT vizsgálatok^{4,12} a mérsékelt koleszterincsökkentő sztatinhatast (napi 40 mg pravastatin, illetve 10 mg atorvastatin) hasonlították össze maximális dózisu atorvastatin (napi 80 mg) alkalmazásának LDL-koleszterin-csökkentő effektusával egyrészt akut coronaria szindrómában, másrészt ischaemiás szívbetegségben szenvedők nagy csoportjában. Mindkét vizsgálat jelentős eredménye, hogy az LDL-koleszterin szokatlan, akár 1,8 mmol/l alá történő csökkentése az intenzív sztatinkezelést alkalmazó csoport kardiovaszkuláris rizikójának további, közel 20%-os csökkentését vonta maga után. A vizsgálatok következményeként 2004-ben az NCEP ATP-t (National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel, 2001), a koleszterincsökkentés egyesült államokbeli ajánlásait korszerűsítették, és a „nagy kardiovaszkuláris rizikócsoportot” kiegészítve létrehozták az „igen nagy kardiovaszkuláris rizikóval rendelkező csoport” fogalmát. Ez a csoport azokat az igazoltan érbetegeket foglalja magában, akik vagy 2-es típusú diabetesben, metabolikus szindróma multiplex rizikófaktoraiában szenvednek, vagy súlyos dohányosok, illetve aktuálisan akut coronaria szindrómában szenvednek. Az intervenció epidemiológiai bizonyítékok birtokában ebben a csoportban az elérendő LDL-koleszterin-szintet 1,8 mmol/l-ben határozták meg.⁷

A másik lényeges, elsősorban morfológiai változással alátámasztott megfigyelés a REVERSAL (Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering) vizsgálat eredménye.¹⁴ Intravaszkuláris ultrahangtechnikával követték az atheroscleroticus eredetű coronariaplakkok szerkezetének és méretének változását erélyes LDL-koleszterinszint-csökkentő sztatinkezelés során. A szerzők arra a következtetésre jutottak, hogy legalább 50%-os LDL-koleszterinszint-csökkenést szükséges elérni az antilipidaemiás kezelés során, hogy nagy eséllyel megállítsuk a coronariaplakkok progresszióját egy adott betegben. Egy másik intravaszkuláris ultrahangtechnikával végzett vizsgálatban (ASTEROID) 40 mg maximális dózisu rosuvastatin alkalmazásával nemcsak a progresszió megállítását, hanem a teljes plakkvolumen regresszióját is ki lehetett váltani.¹³ Ebben a vizsgálatban az LDL-koleszterin igen alacsony, 1,5 mmol/l-es szintjét mérték, ami ismét jelezte e paraméter rendkívüli szerepét az antiatheroscleroticus terápiában. Egy nagy betegcsoportot, 90000 sztatinnal kezelt beteget vizsgáló metaanalízis egyértelművé tette, hogy 5 éves kezelés során az LDL-koleszterin 1 mmol/l-rel történő csökkentése mintegy 25%-kal csökkenti a kardiovaszkuláris kockázatot.²

Mindezek a vizsgálatok bizonyították, hogy az LDL-koleszterin csökkentése alapvetően befolyásolja az atherosclerosis folyamatát. A fenti adatok birtokában két fontos kritériumot kell teljesítenünk érbetegeink, illetve potenciális érbetegeink kezelésében. Egyrészt az LDL-koleszterint legalább 50%-kal kell csökkentenünk, hogy az érlemezés progresszióját nagy va-

lósínúséggel megállítsuk. Másrésztől figyelembe kell venni a nemzetközi ajánlások, illetve a hazai kardiovaszkuláris terápia konszenzuskonferencia célértékeit, és törekednünk kell ezek elérésére.¹⁵

A sztatín és ezetimib kombinációja biztosítja számunkra azt az erélyes LDL-koleszterin-csökkentő hatást, amellyel egyértelműen teljesíthetjük a fenti kritériumokat. Általános az a vélemény, hogy először egy közepesen erős sztatínadaggal (40 mg simvastatin, 20 mg atorvastatin, illetve 10 mg rosuvastatin) csökkentjük az LDL-koleszterint, majd a további csökkentés érdekében ezetimibbel egészítjük ki a kezelést. Ez mindenképpen előnyösebb, mint a sztatín adagjának növelése, mert az ún. 6-os szabály alapján (a sztatín adagjának megduplázása a kezdeti LDL-koleszterin-csökkentő hatást csak mintegy 6%-kal növeli⁸) esélyünk a jelentős LDL-koleszterin-csökkentésre megnövekszik. A sztatínok koleszterinszintézist csökkentő hatásának ellenreakciója a felszívódás jelentős növekedése, elsősorban a genetikailag arra hajlamos egyéneknél.¹⁶ A kombináció eredményeképpen ez a kompenzáló hatás gyakorlatilag elmarad. A másik fontos szempont a kombinációs kezelés megválasztásánál az, hogy a sztatínok adagjának jelentős emelése a mellékhatások növekedésével járhat. Atorvastatin 80 mg-os adagjának alkalmazásakor a transzaminázok a kezelt betegek nagyobb részében érték el a kóros értékeket, mint közepes adagok adásakor. Ugyanígy megnőtt a kóros transzamináz-értékű betegek száma maximális adagú simvastatin alkalmazásakor. Ezek az adatok mindenképpen a maximális dózisok tartós alkalmazása ellen szólnak, és a sztatín + ezetimib kombináció alkalmazásának jogosságát erősítik.



Ezetimib és fibrát kombinációja

A kevert típusú hyperlipoproteinaemiák önállóan vagy a metabolikus szindróma részeként nagy gyakorisággal fordulnak elő a kaukázusi populációban. A sztatín + fibrát kombináció alkalmazása a betegek többségében megfelelő szérumkoleszterin és -trigliceridcsökkenést, illetve kellő mértékű HDL-koleszterin-emelkedést biztosít. A nem túl gyakran jelentkező, de annál több gondot okozó sztatínintolerancia miatt felvetődik az ezetimib + fibrát kombináció alkalmazásának indikációja. *Farnier és mtsai* egy multicentrikus, randomizált, kettős vak, placebo-kontrollált vizsgálat keretében 625, kevert típusú hyperlipoproteinaemiában szenvedő beteget kezeltek 10 mg ezetimib és 160 mg fenofibrát kombinációjával.⁶ Az ezetimib és fenofibrát alkalmazásával a teljes betegcsoportban átlagosan 20%-os LDL-koleszterinszint-redukciót értek el, mely jelentősen meghaladta az ezetimib-monoterápiában részesülő 13%-os LDL-koleszterin-csökkenését. A jelentősebb hypertriglyceridaemiában szenvedők esetében (TG >3,1 mmol/l) a kombinációs kezelés kevésbé bizonyult hatékonynak, és csak 13%-kal csökkentette az LDL-koleszterin szintjét. Ennél mérsékeltebb triglyceridaemia esetén viszont a fibrát + ezetimib kombináció 27%-os LDL-koleszterinszint-csökkenést okozott. A 12 hetes kezelés során súlyos mellékhatást nem észleltek, és nem jelentkezett myopathia, illetve rhabdomyolysis sem. A fenofibráttal kezelt, illetve a kombinált kezelésben részesülő csoportban 2%-ban fordult elő jelentősebb transzamináz-emelkedés, szemben az ezetimibbel kezelt, illetve a placebo-csoport 1%-os incidenciájával. Bár további vizsgálatok ez ideig nem történtek, a fenti adatok alapján a fibrát + ezetimib kombináció biztonságosnak és hatásosnak tűnik az egyre gyakoribb metabolikus szindróma dyslipidaemiájának kontrollálásában.

Az ezetimib pleiotrop hatásai

A hypercholesterinaemia terápiájában leginkább alkalmazott sztatín + ezetimib kombináció esetében felmerül a kérdés, hogy vajon elegendő-e a kis, illetve közepes sztatínadag által kiváltott, az endotheliumra kifejtett védő hatás, a pleiotropia. Egy nagy betegszámú (n=81859) metaregressziós vizsgálat alapján a sztatín és nem sztatín típusú gyógyszerek alkalmazásával elért LDL-koleszterin-csökkenés egy ötéves periódus során szoros kapcsolatot mutatott a kardiovaszkuláris kockázat csökkenésével.¹⁷ Ez arra utal, hogy a szorosan vett LDL-koleszterin-csökkentő hatáson túl a pleiotrop hatás nem nyújtott további előnyöket a kardiovaszkuláris kockázat csökkentésében a sztatínok vonatkozásában az egyéb koleszterincsökkentőkhöz képest. Természetesen a mindennapi gyakorlatban a morfológiai változásokat jóval megelőzően igazolni lehet a kedvező vaszkuláris hatásokat, amelyek több, csak részben ismert

mechanizmuson keresztül érvényesülnek (NO-termelés fokozása, antioxidáns hatás, antiinflammatorikus hatás, vazokonstriktorok csökkent képződése, PAI-1 csökkent felszabadulása stb.).¹

Az ezetimib vonatkozásában olyan megfigyelések születtek, amelyek felvetik a sztatínok pleiotrop hatásaihoz hasonló, kedvező vaszkuláris effektusok lehetőségét. Az ezetimib az enterociták koleszterinfelvételét az annexin-2 és kaveolin-1 heterokomplex képződését gátolva megakadályozza a Niemann-Pick C1 like 1 protein által indukált koleszterinfelszívódást. Humán makrofágokkal végzett vizsgálatok igazolták, hogy e sejtípusok is képesek az annexin-2 és kaveolin-1 expresszálására. Az ezetimib specifikus receptorokhoz kötődik a makrofágokban és szabályos endocytosis során kerül a sejt belsejébe. Acetilált LDL-molekulák bejutását az ezetimib nem gátolta, viszont az oxidált LDL felvételét dóziszfüggő módon, mintegy 50%-kal csökkentette a makrofágokban.²⁰ Az oxidált LDL bejutása a makrofágba az egyik olyan folyamat, amely felgyorsíthatja az atheroscleroticus plakkok egyik fontos sejtjes elemének, a habos sejteknek (foam cells) a keletkezését.

Az endothelium funkciójának fontos mérőmódszere a véráramlás különböző metodikákkal történő ellenőrzése. *Bulut és mtsai*³ intraarteriális kanült és speciális pletizmográfiát alkalmazva mérték betegekben az arteria brachialis véráramlásának változásait. Az endothelium-dependens vazodilatáció, amelyet acetilkolin közvetlen intraarteriális alkalmazásával idéztek elő, jelentősen fokozódott atorvastatin 10 mg + ezetimib 10 mg kombinációs gyógyszerelés alkalmazásakor, szemben az atorvastatin 40 mg-os adagolásával. Az endotheliumtól független, nitroprusszid-nátriummal kiváltott értágulatban, illetve véráramlásban nem észleltek különbséget a két csoport között. *Sager és mtsai* simvastatin-monoterápia, illetve simvastatin + ezetimib kombináció hatását vizsgálták a magas szenzitivitással mért C-reaktív protein (hs-CRP) szintre egy nagy betegcsoportban (n=1089).¹⁸ A kis adagban (10 mg) alkalmazott simvastatin hs-CRP-szint-csökkentő hatását a hozzáadott 10 mg ezetimib közel megkétszerezte (-52,3% vs. -37,5%, p<0,01). A 10 mg simvastatin + 10 mg ezetimib kombináció hs-CRP-csökkentő hatása hasonlóan mutatkozott 40, illetve 80 mg simvastatin monoterápiában történő adásával. Mindezek azt mutatják, hogy a sztatínok antiinflammatorikus tulajdonságára utaló hs-CRP-csökkentésre az ezetimib hozzáadásának potencírozó hatása van.

A fentiek arra utalnak, hogy az endotheliumra gyakorolt hatásban az ezetimib nem csak mint passzív résztvevő („innocent bystander”) szerepel a sztatín + ezetimib kombináció alkalmazásakor, hanem aktív, több támadáspontú, „pleiotrop” effektust fejt ki. Természetesen további vizsgálatokkal kell megerősíteni az érrendszerre gyakorolt előnyös és komplex hatásokat, de a fenti eredmények már biztatónak minősíthetők.

Következtetések

Egy új gyógyszercsoport, a szelektív koleszterinfelszívódás-gátlók első képviselőjével, az ezetimibbel ismerkedhettünk meg a közelmúltban. Már monoterápiában is számottevő szérumszterin-, illetve LDL-koleszterin-csökkentő hatást fejt ki, de alkalmazásának előnyei elsősorban az egyéb koleszterincsökkentőkkel való kombinációs kezelés során mutatkoznak meg. A sztatinok monoterápiás alkalmazásakor a kezdeti adagok további emelése csak egy számjegyű, kiegészítő LDL-koleszterin-csökkentést vált ki, míg ezetimib hozzáadásával 18–25%-os további LDL-csökkentést érhetünk el. Biztató a fibrát típusú lipidcsökkentővel való kombináció eredményessége is, és a familiáris kombinált típusú, esetleg metabolikus szindrómában vagy diabetesben szenvedő betegek hyperlipidaemiájában felvetődött a hármas kombináció (sztatin + ezetimib + fibrát) alkalmazásának lehetősége is.

Az elmúlt másfél évtizedben a kardiovaszkuláris betegségben szenvedők terápiájának ajánlásaiban a lipid-célértékek rohamosan csökkentek. Ahhoz, hogy e célértékeket kevés mellékhatással, jó hatásfokkal elérhessük, az ezetimibnek napjainkban már a mindennapos antilipidaemiás fegyvertárunkban kell szerepelnie.

Irodalom

- Almuti K, Rimawi R, Spevack D, Ostfeld RJ: Effects of statins beyond lipid lowering: potential for clinical benefits. *Int J Cardiol* 2007; **109**(1): 7-15.2.
- Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell I, Buck G, Pollicino C, Kirby A, Sourjina T, Peto R, Collins R, Simes R: Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005; **366**: 1267-1278.
- Bulut D, Hanefeld C, Bulut-Streich N, Graf C, Mügge A, Spiecker M: Endothelial function in the forearm circulation of patients with the metabolic syndrome – effect of different lipid-lowering regimens. *Cardiology* 2005; **104**: 176-180.
- Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, Joyal SV, Hill KA, Pfeffer MA, Skene AM: Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004; **350**(15): 1495-504.
- Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; **285**: 2486-2497.
- Farnier M, Freeman MW, Macdonell G, Perevozskaya I, Davies MJ, Mitchel YB, Gumbiner B; the Ezetimibe Study Group: Efficacy and safety of the coadministration of ezetimibe with fenofibrate in patients with mixed hyperlipidaemia. *European Heart Journal* 2005; **26**(9): 897-905.
- Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB, Pasternak RC, Smith SC Jr, Stone NJ: Coordinating Committee of the National Cholesterol Education Program. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. Consensus Development Conference. *J Am Coll Cardiol* 2004; **44**(3): 720-732.
- Illingworth DR: Management of hypercholesterolemia. *Med Clin North Am* 2000; **4**: 23-42.
- Jeu L, Cheng JWM: Pharmacology and therapeutics of ezetimibe (SCH 58235), a cholesterol-absorption inhibitor. *Clinical Therapeutics* 2003; **25**(9): 2352-2387.
- Kesaniemi YA, Miettinen TA: Cholesterol absorption efficiency regulates plasma cholesterol level in the Finnish population. *Eur J Clin Invest* 1987; **17**(5): 391-395.
- Miyazaki A, Kanome T, Watanabe T: Inhibitors of acyl-coenzyme a: cholesterol acyltransferase. *Curr Drug Targets Cardiovasc Haematol Disord* 2005; **5**(6): 463-469.
- LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart J-C, Gotto AM, Greten H, Kastelein JJP, Shepherd J, Wenger NK, Treating to New Targets (TNT) Investigators: Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005; **352**: 1425-1435.
- Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, Libby P, Raichlen JS, Ballantyne CM, Davignon J, Erbel R, Fruchart JC, Tardif JC, Schoenhagen P, Crowe T, Cain V, Wolski K, Goormastic M, Tuzcu EM, ASTEROID Investigators: Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *JAMA* 2006; **295**(13): 1556-1565.
- Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Brown BG, Ganz P, Vogel RA, Crowe T, Howard G, Cooper CJ, Brodie B, Grines CL, DeMaria AN, for the REVERSAL Investigators: Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; **291**: 1071-1080.
- Pados Gy: Lipidcélértékek elérése a II. terápiás konszenzus ajánlása tükrében. *Metabolizmus* 2006; **2**(Suppl E): E5-10.
- Reiber I: Kombinációs lipidcsökkentő kezelés – megoldás az új irányelvek kihívásaira. *Metabolizmus* 2006; **4**(Suppl E): 2-4.
- Robinson JG, Smith B, Maheshwari N, Schrott H: Pleiotropic effects of statins: benefit beyond cholesterol reduction? A meta-regression analysis. *J Am Coll Cardiol* 2005; **46**: 1855-1862.
- Sager PT, Capece R, Lipka L, Strony J, Yang B, Suresh R, Mitchel Y, Veltri E: Effects of ezetimibe coadministered with simvastatin on C-reactive protein in a large cohort of hypercholesterolemic patients. *Atherosclerosis* 2005; **179**: 361-367.
- Smart EJ, De Rose RA, Farber SA: Annexin 2-caveolin 1 complex is a target of ezetimibe and regulates intestinal cholesterol transport. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; **101**(10): 3450-3455.
- Seedorf U, Engel T, Lueken A, Bode G, Lorkowski S, Assmann G: Cholesterol absorption inhibitor Ezetimibe blocks uptake of oxidized LDL in human macrophages. *Biochem Biophys Res Comm* 2004; **320**: 1337-1341.
- Wang DQ: Regulation of intestinal cholesterol absorption. *Ann Rev Physiol.* 2006 Sep 20 (Epub ahead of print).

HATÉKONY VÉRNYOMÁSKONTROLL ANGIOTENZINRECEPTOR-ANTAGONISTÁVAL

Dr. Nagy Viktor

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

Vérnyomáscsökkentő kezelésre a világ minden részén hatalmas összeget fordítanak, ennek ellenére a nemzetközi adatok szerint a világ legfejlettebb és leggazdagabb egészségüggyel rendelkező országában (USA) a kezelt hypertóniás populáció maximum 37%-ának kerül 140/90 Hgmm alá a vérnyomása. Más országokban a helyzet még ennél is sokkal rosszabb. Az optimális vérnyomáscsökkenés elmaradása nyilvánvalóan három okra vezethető vissza: hibák az orvosi tevékenységben, kevés az ideálisnak tekinthető vérnyomáscsökkentő és rossz a betegek gyógyszeresedési fegyelme (compliance). Az orvosi ismeretek éppen továbbképzéssel bővíthetők. Az ideális vérnyomáscsökkentő gyógyszeres ismervei általánosan ismertek: naponta egyszer bevett tablettával történő, mellékhatás nélküli és hatékony vérnyomáscsökkentés, miközben csökken a hypertóniával kapcsolatos morbiditás és mortalitás. A hypertónia krónikus, tünetszegény betegség, s mivel a vérnyomáscsökkentő kezelés egy életre szól, a betegek éppen ezért nem óhajtják azokat a gyógyszereket bevenni, amelyek mellékhatásokkal rontják életminőségüket. A terápia-hűségnek, a megkezdett kezelés melletti kitartásnak legalapvetőbb összetevője tehát a kevés tablettával történő, de mégis hatékony és főleg mellékhatásmentes kezelés.

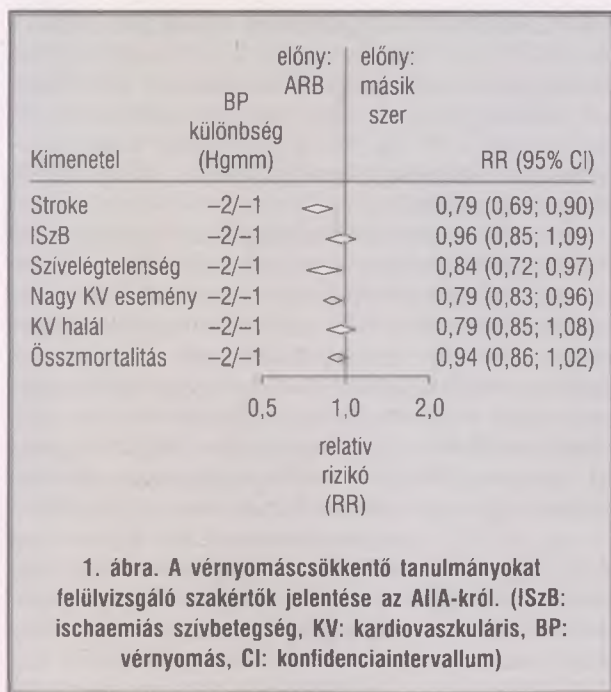
A renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer (RAAS) gátlása

A RAAS működése számos helyen gátolható. A peptid angiotenzin (AT)-receptor-antagonisták, pl. a saralazin manapság még túlzottan sok mellékhatással rendelkeznek, ezért a kezelésben nem hasznosíthatók. A béta-blokkolók és a centrális szimpatolitikus szerek gátolják a béta-adrenerg receptorokat a vese juxtaglomeruláris sejtjein, így csökkentik a renin felszabadulását, a renin-antagonisták (aliskiren) gátolják az angiotenzinogén hasítását, a spironolacton és eplerenon pedig antialdoszteron hatású. Az angiotenzin II (AII) kialakítását katalizáló enzimet gátló gyógyszerek (ACE-gátlók) klinikai alkalmazása során kiderült, hogy nemcsak a vérnyomást csökkentik, hanem a hypertóniában és szívélégtelenségben a kardiovaszkuláris morbiditást és mortalitást is, csökkentik az ischaemiás szívbetegséggel kapcsolatos szövődeményeket (reinfarctus, hirtelen halál stb.), mérséklik továbbá a nephropathia progresszióját és nagy kardiovaszkuláris kockázat esetén a mortalitást és morbiditást.

A sikeres vizsgálatok tehát azt sugallják, hogy az ACE-gátlóknak igen nagy a terápiás haszna, de ez azt is jelenti, hogy az AII vezető szerepet játszik a szív-érrendszeri betegségekben. Az ACE azonban nem csak az AI-AII átalakítást katalizálja, tehát nem specifikusan egy reakcióban vesz részt, hanem pl. (kinináz II néven) a bradikinin lebontását is. Az ACE-gátlók hatásához társul tehát a bradikinin megemelkedő szintje következtében létrejövő vazodilatáció és feltételezések szerint a kedvezőtlen mellékhatások: köhögés és angioneurotikus oedema. Tartós ACE-gátló kezelés során miközben az ACE szintje általában alacsony marad, az AII-szint a kezdeti minimum után mégis fokozatosan növekszik. Arról van szó, hogy a lokális, szöveti RAAS az angiotenzinogénből és az AI-ből alternatív (non-ACE) úton is képez AII-t. Az ismertebb enzimek a következők: szíveredetű kimáz, katepszin-G, tripszin, kimosztatin-szenzitív AII-t képző enzim (CAGE), tonin, szöveti plazminogénaktivátor (tPA).

A RAAS blokkolásának további lehetősége az AII szelektív gátlása egyik receptorán, az AT₁-receptoron, amely az AII-antagonisták (AIIA) alkalmazásával történik. Mivel gyorsan kiderült, hogy az AII-receptorok komplex rendszert alkotnak, senki sem kételkedett abban, hogy az AIIA hatás megértése nem lesz túlzottan egyszerű. Az AT₁-receptor gátlásából ugyanis nem következik maradéktalanul az AIIA-k *in vivo* hatása. Szó nincs ezért természetesen arról, hogy az AIIA-kat valamilyen szuperszelektív ACE-gátlóknak tartsuk. Az egyes vegyületek már a receptor gátlásának típusa szerint is különböznek, s olyan feed-back folyamatot indítanak el, amelynek eredményeként az AII-szint megnövekszik, s ez a „fölös” mennyiség áttérlődik az AT₂-receptorra. Az AT₂-receptor élettani feladata a felnőtt szervezetben alig ismert, de hatása felmerült a vazodilatáció mechanizmusában, a szövetsérülések (=szívinfarktus?) utáni regeneráció szabályozásában, a sejt differenciálódásban. A két receptoron történő AII hatás némelyike (vazokonstrikció-vazodilatáció, proliferáció-regeneráció) egymással szembeállítható. Sosem felejtendő el azonban az, hogy az AT₁-receptor felnőttben domináns, az AT₂-receptor elsősorban embrionális, felnőttben pedig csak bizonyos szövetekben, és jól meghatározható körülmények között történik meg reexpressziója.

Az elmúlt 10 év az AIIA-k alkalmazása során felmerült sok részletkérdés tisztázódott. A randomizált kontrollált tanulmányokból megtudtuk, hogy dóziszfüggően csökkentik a vérnyomást és mind a köztes vég-

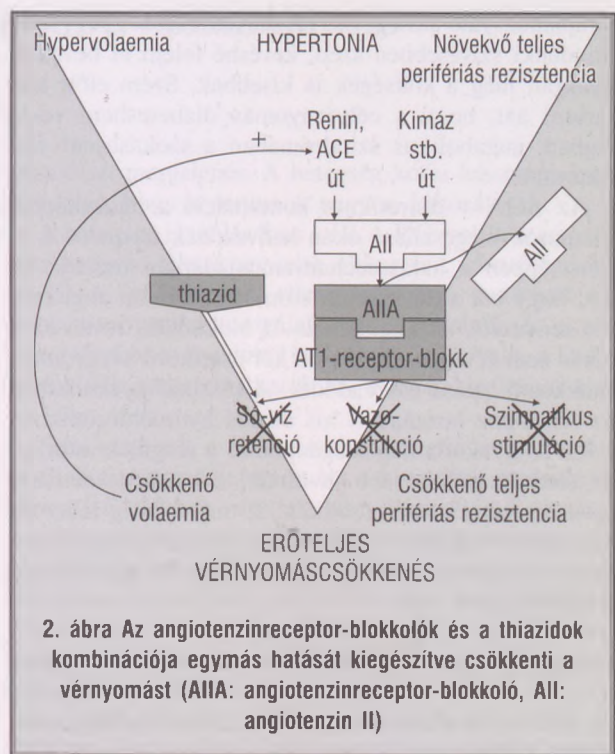


pontok, mind a mortalitás tekintetében a hypertoniás postinfarctusos, szívelégtelenségben szenvedő, valamint nephropathiás (diabeteses és nem-diabeteses) betegekben az ACE-gátlókkal, illetve a kontrollként adott modern vérnyomáscsökkentőkkel azonos mértékben mérséklék a kardiovaszkuláris kockázatot. Kiderült, hogy szívelégtelenségben és nephropathiában az ACE-gátlók és az AIIA-k kombinációja további előnnyel jár, s ez körültekintő betegellenőrzés mellett vonatkozik az ún. teljes szimpatoadrenerg (béta-blokkoló + ACE-gátló + AIIA) blokádra is. Egy metaanalízisben (1. ábra) 4 aktív gyógyszerrel kontrollált AIIA tanulmányban részt vevő 16791 beteg 2478 kardiovaszkuláris történéseinek feldolgozása szerint átlagosan 2,1/0,9 Hgmm vérnyomáskülönbség mellett a stroke kockázata 21%-kal, a szívelégtelensége 16%-kal, a major kardiovaszkuláris eseményeké pedig 10%-kal csökkent (szignifikáns különbségek).

A diabetes mellitus jelentékeny mértékben megnöveli a kardiovaszkuláris kockázatot. Minden metaanalízis és ajánlás kiemeli, hogy az ACE-gátlóval és az AIIA-val kezelt betegek általában jóval ritkább a friss diabetes mellitus fellépése, mint a kontrollcsoportokban, és ez hosszú távon különösen kedvező.

Vérnyomáscsökkentés AIIA-val

A módszertani ajánlások szerint egy gyógyszer tolerálható módon maximum 20/10 Hgmm-rel csökkenti a vérnyomást. Ezért bizonyossá vált, ha az aktuális vérnyomás a célértéket több mint 20/10 Hgmm-rel haladja meg, akkor legalább két gyógyszer kombinációjára van szükség. Sajnos a tanulmányokból kiderült, hogy még enyhe hypertoniában is egy gyógyszer DDD-je (DDD



= Defined Daily Dose, az Egészségügyi Világszervezet által meghatározott, adott hatóanyagra jellemző napi dózis) mindössze a betegek 40–60%-ában csökkenti optimálisan a vérnyomást. Ők képezik az ún. reagálók csoportját. Annak számos oka van, ha valaki nem reagál elegendő vérnyomáscsökkenéssel a kezelésre, ezek között előkelő helyet foglal el az ellenreguláció kérdésköre. Az autoreguláció ugyanis éppen az állandó szöveti perfúziót hivatott biztosítani, ha pedig a vérnyomás csökken, akkor a szervezet megpróbálja azt visszaállítani. Az ellenreguláció csökkentése érdekében érdemes gyakran már enyhe hypertoniatartományban kombinációs kezelést végezni. A nagyobb dózis általában megnöveli a hatékonyságot (a dózis/hatás görbe először erőteljesen, lineárisan emelkedik, később ellapul), de eközben az AIIA-k kivételével a gyógyszer tolerálhatósága sajnos nagyfokban romlik. Az AIIA-k alkalmazása során placebo szintű a mellékhatások száma. Az AIIA-k erőteljes dózisz-növelésének gátja elsősorban a költségek túlzott növekedésében rejlik, ezért kombinációs kezelésük ajánlatos.

A jó gyógyszer-kombináció kiválasztásának több szabálya van, az összetevőket nem lehet „l'art pour l'art” kiszemelni. A legfontosabb nyilvánvalóan annak igénye, hogy a vérnyomáscsökkentés legyen a monoterápiánál nagyobb és reagáljanak rá többen (addíció, szinergizmus). Nem kevésbé elhanyagolható szempont a kisebb gyógyszerdózisok következtében fellépő kevesebb mellékhatás, illetve az egyik gyógyszer okozta mellékhatás másik gyógyszerrel történő közömbösítése. Amennyiben a gyógyszerek kombinálása megoldható fix gyári kombinációk adásával, akkor javul a betegek

terápiához való hűsége is, hiszen kevesebb gyógyszert mindenki szívesebben szed, kevésbé felejt el bevenni, gyakran még a költségek is kisebbek. Szem előtt kell tartani azt, hogy a célvérnyomás diabetesben, vesebajban, metabolikus szindrómában a szokásosnál alacsonyabb.

Az AIIA + diuretikum kombináció a hatásmechanizmusok kiegészítése okán kedvezőnek tartható. A 2. ábra éppen a hatásmechanizmus alapján mutatja be azt, hogy bár a diuretikum stimulálja a renin-angiotenzin rendszert, az angiotenzin II blokkolása révén ez a hatás nem érvényesül, tehát a két összetevő vérnyomáscsökkentő hatása összeadódik. A klinikai gyakorlatban az AIIA-hoz hozzáadott kis dózisú hydrochlorothiazid (HCTZ) gyakorlatilag megduplázza a reagálók arányát, az életkilátások tovább javulnak, a kardiovaszkuláris eseményszám szintén csökken. 25 mg dóziséig lehet alkalmazni a HCTZ-t vagy a chlorthalidont, az indapamid dózistartománya (1,5 mg a nyújtott felszívódású formából) ettől eltér.

Gyógyszerválasztás és kardiovaszkuláris kockázat

Az AIIA-k vérnyomáscsökkentő hatását több multicentrikus, randomizált, kontrollált tanulmányban (LIFE, SCOPE, VALUE) bizonyították. Igazolódott, hogy az AIIA-kezelés dóziszfüggően csökkenti a vérnyomást és a kardiovaszkuláris eseményszámot, sőt egy nagyon fontos kockázati tényező, az új diabetes mellitus fellépését. A LIFE tanulmányból és a csatlakozó alvizsgálatokból kiderült, hogy a losartanalapú kezelés az atenololhoz – mint aktív kontrollhoz – képest a vérnyomáscsökkentésen túli előnyöket is kínálja.

A LIFE tanulmány (losartan- és atenololalapú vérnyomáscsökkentő kezelés összehasonlítása különféle kardiovaszkuláris végpontokon) hívta fel a figyelmet arra, hogy bár a két eltérő kezelés vérnyomáscsökkentő hatékonysága megegyezett, a losartanalapú kezelés mégis szignifikáns mértékben, 13%-kal csökkentette az elsődleges összesített végpont (kardiovaszkuláris halál, szélütés, szívinfarctus) kockázatát, ezen belül a szélütését 25%-kal. A tanulmány jelentősége azért is különleges, mert igazolta hogy a kardiovaszkuláris betegségek visszaszorítása nemcsak az egyes gyógyszerek vérnyomáscsökkentő hatékonyságával hozható kapcsolatba. Ezt a tulajdonságot nevezhetjük pleiotropiának.

A LIFE tanulmányban a kiinduló vérnyomás 174,3–174,5/97,7–97,9 Hgmm volt. Az AIIA losartanalapú kezeléssel 30,2/16,6 Hgmm-es vérnyomáscsökkenést értek el. A két – losartan- és atenololalapú – kezelési kar között nem lett érdemi vérnyomáskülönbség. Befejezéskor az eredeti vegyületet monoterápia formájában csak a betegek 9–10%-a kapta. Az előírások szerint kombiná-

cióként hozzáadott szer általában kis dózisú (12,5–25 mg) HCTZ volt. Figyelembe véve a LIFE tanulmányban engedélyezett dózisemelési és kombinációs lehetőségeket, állítható hogy az elért vérnyomáscsökkenést 100 mg losartan + 25 mg HCTZ kombináció biztosítja. A szisztolés célértéket a betegek 49%-a, a diasztolésat pedig 87%-a elérte.

Mit jelent mindez az általános orvosi gyakorlatban? Felmérések szerint egy populáció felnőtt lakosságának mintegy 25–30%-a hypertóniás. Ezen belül az enyhe hypertóniások aránya 57%, az enyhe + középsúlyosaké pedig >90%. Egy vérnyomáscsökkentő „DDD” dózisa általában 10–20 Hgmm-rel viszi lejjebb a szisztolés vérnyomást, míg a hozzáadott második szer az individuális reakciótól függően hozzávetőleg 10 Hgmm-rel. Ahogyan látható, a LIFE-tanulmányban két szer kombinációja egy dózisznöveléssel (100 mg losartan + 25 mg HCTZ, vagy természetesen 100 mg atenolol + 25 mg HCTZ) 30 Hgmm-rel csökkenti a szisztolés vérnyomást, vagyis ezekkel a kombinációkkal a hypertóniások túlnyomó többségének lehetne normalizálni a vérnyomását.

A közelmúltban befejeződött AIIA tanulmányok alapján átalakul a vérnyomáscsökkentéshez kapcsolható orvosi szemlélet, hiszen a betegek kardiovaszkuláris mortalitását és morbiditását az erőteljes, gyors, kevés mellékhatású, fix kombinációt tartalmazó készítmények csökkentik leginkább.

Ajánlott irodalom

- **Tulassay Zs (szerk):** A belgyógyászat alapjai. Medicina, Budapest, 2007.
- **Kiss I (szerk.):** A hypertoniabetegség kezelésének szakmai irányelvei. Hypertonia és Nephrologia 2005; **9(s5)**: 185-256.
- **II. Magyar Terápiás Konszenzus a kardiovaszkuláris betegségek megelőzéséről és preventív kezeléséről.** Metabolizmus 2006; **4(suppl. A)**: A1-A74.
- **Chobanian AV, Bakris GL, Black HR et al.:** Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. National Heart, Lung, and Blood Institute; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Hypertension 2003; **42**: 1206-1252.
- **Guidelines Committee:** 2003 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension J Hypertens 2003; **21**: 1011-1053.
- **Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE et al.:** LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. Lancet 2002; **359**: 995-1003.

COELIAKIA KONSZENZUSKONFERENCIA – BESZÁMOLÓ

2007. március 10-én került megrendezésre a „Coeliakia Konszenzuskonferencia” a Semmelweis Egyetem II. Belgyógyászati Klinikájának tantermében. A nagy érdeklődés mellett folyó tudományos ülést *Tulassay Zsolt* egyetemi tanár nyitotta meg. Bevezetőjében kihangsúlyozta, hogy a medicinában időről időre megfigyelhető a súlypontok áthelyeződése. Ez törvényszerű, hiszen egyes betegségek már nem jelentenek olyan veszélyt, mint évtizedekkel ezelőtt, mások viszont a tudományos kutatások újabb eredményeinek köszönhetően előtérbe kerülnek. A vizsgáló módszerek fejlődése, a betegek felől érkező elvárások és a társadalmi kihívások készítetik az orvosokat a konszenzuseresésre.

A lisztérzékenység, ha nem is ezen a néven, de már az ókorban is ismert betegség volt. Az ó-egyiptomi feljegyzésekben (Ebers-papirusz) említik a kenyér túlzott fogyasztásának kerülését, mert az görcsös hasi panaszokat okozhat. A Biblia is óv a mértéktelen kenyérfogyasztástól, melynek okaként feltételezhető a gluténszenzitív enteropathia. Ez a betegség, melyet a gabonaneműek fogyasztásával hoztak összefüggésbe, és patológiáját még ma sem ismerjük teljes részletességgel, csak az utóbbi években került a tudományos érdeklődés homlokterébe. A gluténérzékenységgel járó betegségek közé tartozik a coeliakia, a dermatitis herpetiformis és a lisztallergia. A coeliakia organikus, provokált autoimmun betegség, mely az immunreakciók révén más szervek megbetegedéseit is okozza.

Az első tudományos igényű megfigyelés *Van Dicke* nevéhez fűződik, aki *Van de Kamerral* együtt 1950-ben publikálta, hogy a coeliakia-betegség kialakulásáért a gabonafélékben megtalálható glutén tehető felelőssé. A szubtotális boholyatrophia a glutén hatására jön létre. A tünetes coeliakia a „jéghegy csúcsa”, hiszen a betegség latens és csendes formái is ismertek. *Korponay-Szabó Ilma* docens előadásában hangsúlyt kapott, hogy ez a klinikai tünetekkel jelentkező betegség egy immunfolyamat végső állomása. Mai ismereteink szerint a coeliakiás antitestek a transzglutamináz-2 enzimhez kötődnek, aminek következtében nemcsak a vékonybél és az appendix, hanem a bőr, máj, izom, nyirokcsomók és az erek is érintettek válnak. A betegség során e szervekben is megtalálhatók a coeliakiás antitestek. A sejtekben előforduló transzamináz-2 vagy G-protein részt vesz a jelátvitelben. A fehérje ebben a formájában az antitestek számára nem hozzáférhető. A sejtközi térbe jutva azonban a reticulín és endomysium felszínéhez kötődve keresztköteket kialakító enzimeként működik. A coeliakiás antitestek ezt a formát ismerik fel.

A csendes coeliakia során beindulnak a kóros immunfolyamatok, és a vékonybélben jellegzetes boholyátépülések jelennek meg, melyek bármikor súlyosbodhatnak. A „silent” forma 7-szer gyakoribb, mint a

manifest megjelenés. A betegség korai felismerésének akadálya, hogy a panaszok nagyon változatosak.

A betegség igazolásában a HLA-DQ (sejtfelszíni szöveti antigén) leleteknek csak akkor van jelentősége, ha az EMA (endomysium ellenanyag) nem mutatható ki, vagy a szövettani vizsgálat nem egyértelmű, és egyéb betegségekre is gondolni kell. Ha a DQ2- vagy a DQ8-molekulák nem mutathatók ki, a coeliakia lehetőségét ki lehet zárni.

Sokáig abban a hitben voltak az orvosok, hogy a coeliakia gyermekbetegség, de a kutatások eredményei arra a felismerésre vezettek, hogy bármelyik életkorban manifestálódhat. A leggyakrabban előforduló klinikai tünetek kisgyermekeknél sorrendben: a hasmenés (steatorrhoea), haspuffadás, súlycsökkenés, étvágytalanság, hányás, hasi fájdalom, mérsékelt súlygyarapodás, magatartási zavar, oedema, obstipatio, rectumprolapsus, szájnálkahártya-ulceratio

A laboratóriumi vizsgálatok alacsony szérumvas- és kalciumszint mellett alacsony szérumösszehérje-értékeket mutatnak. A kezelt betegek szérumából kiutathatók az IgA és IgG (IgA hiányában) ellenanyag, antigliadin, antireticulin, antiendomysium és transzglutamináz antitestek. A betegek B₁₂-vitamin- és folsavhiányban is szenvednek.

A pontos diagnózishoz jelenleg még elengedhetetlen a vékonybél-biopszia. 1957-ben került először sor coeliakiás betegből származó vékonybélmetsetek mikroszkópos vizsgálatára, mely alapján megállapítható volt a boholszerkezet jellegzetes átépülése. A szövettani kép a bolyhok eltűnését igazolja. A nyálkahártya felzíne sima, teljesen lelapul, a bolyhok eltűnnek, így a tápanyag felszíváshoz szükséges felszín erőteljesen lecsökken. A nyálkahártya szubtotális vagy totális boholyatrophia-t mutat. A Lieberkühn-kripták hypertrophiasokká válnak. Ezek az elváltozások azonban más betegségekben is megfigyelhetők, aminek az az oka, hogy a vékonybél-károsodás ilyen formában jut érvényre.

Banai János professzor ezekről a buktatókról és csapdákról tartott előadást a felnőttkori coeliakia diagnosztizálása kapcsán. A leggyakoribb kapcsolt betegség az inzulindependens diabetes mellitus, az autoimmun hepatitis és az autoimmun tyreoiditis. A coeliakia praecancerosus állapotnak fogható fel.

Berczi Lajos főorvos a coeliakia szövettani diagnosztizálásának problémáit vetette fel. A boholy állapotának jellemzésére a totális, szubtotális és parciális – PVA 2, PVA3 – (parciális boholyatrophia-jellemző) beosztás használatos. A Marsh-féle beosztásban a IIIB és IIIC fokozatok felelnek meg a súlyosabb állapotoknak. Véleménye szerint nincs specifikus szövettani jel. A klinikai adatokból, a szerológia eredményeiből és a szövettani kép elemzéséből lehet csak biztos diagnózist felállítani.

Fontos a boholy/kripta arány megállapítása, a csökkenő tendencia megfigyelése, a lymphocytás, plazmasejtes beszűrődés, a parciális villus-atrophia mértéke. A boholyatrophia azonban a tehéntej-allergia enterális formája, különböző ételallergiák, gastroenteritis, giardiasis, autoimmun enteropathia, szerzett hypogammaglobulinaemia, trópusi sprue, proteinintolerancia és Crohn-betegség is okozhatja.

A tünetmentesség, a primer és szekunder prevenció kérdésével *Havasi Anikó* dietetikus foglalkozott. Előadásában ismertette a dietetikusok feladatkörét, a tanácsadás mikéntjét, a termékismertető fontosságát. Sajnálatos tényként közölte, hogy az orvosok 20%-a dolgozik csak együtt dietetikusokkal. Ezt a százalékos arányt a jövőben kívánatos lenne növelni a betegek érdekében. A coeliakia, hasonlóan a fenil-ke-tonúriához, annál sikeresebben tartható kézben, minél korábban diagnosztizálják és uralják.

Koltai Tünde élelmiszeripari szakemberként és családja érintettsége révén vált a „Lisztérzékenyek Érdekvéköpiseletének Országos Egyesülete” elnökévé, és e minőségében tartotta meg előadását. Kihangsúlyozta a beteg diagnózisa felállításának fontosságát, a diéta betartását, a tudomány szerepét a coeliakia patomechanizmusának egyre jobb megértésében, az élelmiszeripar jelentőségét, az ellátást (regisztrált gluténmentes üzem) és a család felelősségét a beteg pszichés állapotának, életvitelének, elfogadható életminőségének szempontjából. Felhívta a figyelmet azokra az élelmiszerekre, amelyek glutént tartalmaznak.

Az élelmiszerszabványok szerint a 20 mg/kg alatti gluténtartalmat fogadják el gluténmentesnek. A 100 mg/kg gluténtartalom már problémát okoz. A korszerű élelmiszeralitikai eljárások ma már 5 ppm nagyságrendig képesek kimutatni a táplálékok gluténtartalmát. Ha sikerül a diéta (egész életen át!) pontos betartása, akkor minimálisra csökkenthető a szövődmények megjelenése.

A háziorvosok felelősségét hangsúlyozta *Magyar Anna* doktor, aki hat coeliakiás betege közül négynek állította fel helyes diagnózist, felhívta a figyelmet a különböző betegségek hátterében megbújó coeliakiára. A coeliakia társulhat az 1-es típusú diabetes mellitus, Down-szindróma, ataxia, perifériás neuropathia, myopathia, dementia, cerebrális calcificációval járó occipitalis epilepsia, osteoporosis, osteopenia betegségekkel. Nem lehet kizárni a betegség fennállását PBC-ben és colangitisben sem. A coeliakiás beteg, ha nem tartja be a szigorú diétát, akkor lymphomán kívül betegség előrehaladottságának függvényében carcinomára is számíthat.

A háziorvos feladata a felmérés, a szűrés, irányítás, felvilágosítás, kezelés, karbantartás, követés. Fel kell ismernie, hogy az anaemia, a növekedés lelassulása, a dermatitis herpetiformis (térd, könyök), az erős viszketés, a vitiligo, a hajhullás, a csont- és ízületi-fájdalmak hátterében állhat-e coeliakia. További feladat a családi

anamnézis, a laboratóriumi vizsgálatok elvégzettetése és gasztroenterológus megkeresése.

Kárpáti Sarolta professzor a coeliakia történeteiről tartott értékes összefoglalójában a betegekről készült felvételeken mutatta be a típusos eltéréseket és a gyakori lokalizációt. A coeliakia nem igazi autoimmun betegség, mert gluténmentes táplálkozáskor a tünetek megszűnnek, más szavakkal, az autoimmun betegséget a glutén jelenléte tartja fenn. A betegség csak azokban fejlődik ki, akik HLA-DQ2 és HLA-DQ8 sejtfelszíni szöveti antigént hordoznak. A magyar lakosság 20–30%-a hordozza ezeket az antigéneket, mégis csupán 1%-nál jelentkezik coeliakia. Tehát a génhibák még mindig nem ismertek. Bizonyos génhibák halmozódása a 19., 5. és 11. kromoszómán gyakoribbak ebben a betegségben, azonban jelenleg csak az egyértelmű, hogy több génműködés zavarának együttes fennállása során jelenik meg a betegség. A coeliakiára jellemző autoantitestek, a transzglutamináz-3-ellenes IgA ellenanyagok halmozódnak fel a bőrben és okozzák a dermatitis herpetiformis jellegzetes hólyagos formáit.

Arató András professzor részletezte a kezeletlen, vagy fel nem ismert coeliakia késői szövődményeit gyermekkorban. Ezek közé tartoznak az alacsony testméret, a hosszanti növekedés leállása, a késői serdülés, fogászati betegségek, fogzománcchiány. Régóta ismert, hogy az 1-es típusú diabetes mellitus (T1DM) gyakran társul coeliakiával. A HLA-DQA1*05-DQB1*02 heterozigóta előfordulás 2-szeres, a HLA-DQA1*05-DQB1*02 homozigóta előfordulás 4,5-szeres relatív rizikónövekedést jelent. A különböző országokban 2–7% közötti gyakoriság mutatható ki. Magyarországon 205 2–17 év közötti diabeteses (88 lány, 117 fiú) beteg csoportjában az EMA-jelenlét 11,7%-os gyakoriságát figyelték meg, 8,3%-ban csendes, míg 7 esetben latens coeliakia volt. Megfigyelték, hogy a TOLL-like receptor kifejeződése gyakori coeliakiában. Véleménye szerint a T1DM-ben coeliakia gyanúja miatt többször is kell szűrni a betegeket, ugyanis a T1DM-ban felmerül a glutén iránti szenzitivitás.

A harmadik szekció előadásai hasonlóképpen érdekfeszítők voltak. *Csillag Mária* doktor a fogászati vonatkozásokat, a száj nyálkahártyájának betegségeit mutatta be. Magyarországon egy fogorvosra átlag 2200–2300 beteg jut. E betegek 1%-a coeliakiás. A fogorvosok általában a csendes és a latens coeliakia eseteivel találkoznak. A fogászati tünetek négy csoportba oszthatók: aphthák és fogzománcchiányok, autoimmun betegségek, a vas-, folsav- és a B₁₂-vitamin-hiány miatt kialakuló fogászati tünetek, gyermekfogászati, fogzási problémák. Nagyon fontos az alapos fogászati átnézés, melynek ki kell terjednie a fognyaki szuvasodás, az atrophias gom-bás nyelv, a nyálmirigyek és a parotis állapota, a fogzománc hiányossága, a nyál termelődése megfigyelésére. Az ínygyulladás a B₁₂-vitamin-hiányra, a nyáltermelés csökkent mértékére, a fog állaga és a zománcchiány csökkent kalciumszintre és a D-vitamin-hiányra vezet-

hető vissza. A fogzománchibák, a fogak gyors romlása elsősorban a metszőfogakon jelentkezik. A fájdalmas aphthosis felülfertőződése is gyakori tünet. A visszaterő fájdalmas hólyagok és aphták terápiája nem ismert, csupán palliatív kezelés létezik. Az arc esztétikájához, mely szintén árulkodó jeleket mutathat, hozzátartozik a fogak korszerű kezelése, rekonstrukciója, amihez ma már kiváló, fémeket nem tartalmazó anyagok állnak rendelkezésre.

Arányi Zsuzsa adjunktus a coeliakia neurológiai vonatkozásaival foglalkozott. A tisztázatlan eredetű kisagyi mozgászavar, izom- és idegkárosodások esetében mindig kell gondolni a coeliakiára. A neuropathiás betegek csupán 5%-a coeliakiás. A GAD, vagyis a glutén-asszociált betegségek és a társbetegségek száma elég nagy, azonban a glutén-ataxiás betegek mindössze 13%-ának vannak gasztrointesztinális tünetei. A glutén-ataxia főbb tünetei a járászavar, törzsataxia, dysarthria, a szemmozgások zavara (pl. a kóros, lassú követő szemmozgások), reszketés. A betegeknél Purkinje-sejt-destrukció és cerebelláris atrophia figyelhető meg. A régóta fennálló ataxia nem reverzibilis, mert az agy nem képes ilyen mértékben regenerálódni. A glutén-neuropathia a coeliakiások 23%-ában jelentkezik, ezért fontos a gluténmentes diéta betartása. A betegség kapcsán megfigyelhetők az axonális károsodások, az égő, zibbadó fájdalmak az alsó végtagokon, a szimmetrikus, disztális sensoros destrukció, diffúz paraesthesisek az arcon és a törzsen.

Rigó János docens a coeliakia szülészeti és nőgyógyászati vonatkozásait ismertette. A coeliakiás betegekre jellemző az infertilitás, a magzati retardáció, a spontán vetélés, a habituális vetélés, az anaemia, a császármetszéssel történő szülés, a fiú/lány arány csökkenése. Nőgyógyászati szempontból a legszembetűnőbb a vérzéscsúszavar, a menarche késése, a szekunder amenorrhoea, a korai menopausa, a hyperprolactinaemia, a szexuális aktivitás csökkenése. Jellemző a malnutritio, az immunrendszer diszfunkciója.

A meddőség és a gyakori vetélések oka visszavezethető a cink, a vas, a szelén és a folsav hiányára. Elsődlegesen a szelént teszi felelőssé a meddőség kialakulásában. A vas szerepe az anyai és magzati szövődmények kifejlődésében szignifikáns. A folsav a magzati malformatio, a habituális vetélés, az absorptio placentae és praecclampsia elkerülése miatt lényeges.

A gondot legtöbbször azonban az okozza, hogy a terhes nők tünetmentesek, vagy nem vallják be betegségüket, félve attól, hogy nem vállalhatnak gyermeket,

így csak a vetélések vagy a kis súlyú újszülött (fiú: <2,5 kg) hívja fel az orvos figyelmét a coeliakiára.

A konferencia utolsó előadója *Tóth Miklós* doktor az endokrinológus szempontjából foglalta össze a coeliakiára vonatkozó ismereteket. Coeliakiában a metabolikus osteopathia és az autoimmun thyroiditis előfordulása jelentős. További gond a hypogonadismus. A betegek csont- és izomfájdalomról panaszkodnak, aminek hátterében többnyire osteoporosis, ritkábban osteomalacia (D-vitamin-hiány) húzódik meg. A különböző vizsgálatokban 7–44%-ban találtak osteoporosist a coeliakiás betegek esetében. A betegség a kalcium felszívódásának zavarával magyarázható. Szoros összefüggést találtak a calbindin fehérje mennyisége és a kalciumtranszport intenzitása között gluténszenzitív enteropathiában. A csonttörési gyakoriság tekintetében azonban eltérő adatok ismertek. Egy felmérésben a törési gyakoriság nem tért el lényegesen az egészséges kontrolltól. Más felmérés szerint viszont, ha több csonttörést vettek számításba, akkor a coeliakiás betegeknél több volt a törések száma. Ha a menopausa előtt vizsgálták a törések számát, akkor nem találtak különbséget az egészségesekhez viszonyítva, ellenben a vérzések megszűnését követően a betegeknél már nagyobb volt a csonttörések előfordulása. Az is megállapítható volt, hogy minél előbb kerül felismerésre a coeliakia, és kezdődik meg a kezelés, annál biztosabb, hogy megfelelő lesz a csontsűrűség. A betegség kapcsán gyerekkorban nem szükséges oszteodenzitometriás vizsgálatot végezni, azonban ez a felnőtteknél indokolt. A terápiás ajánlást tekintve a diétás kezelés lényeges. A kalciumbevitel a napi 1200–1500 mg-ot érje el. Sajnos eddig még nincs kontrollált gyógyszeres vizsgálati eredmény.

Az előadások közötti szükségszerű átfedések inkább előnyt jelentettek a jobb megértés szempontjából, és az előadók felkészültségéről, széles látóköréről és profizmusáról tanúskodtak. A Coeliakia Konszenzuskonferencia hallgatói a tesztkérdések helyes megválaszolásához a „Gluténmentesen extra” kézikönyvet kapták segítségül, mely a szakma ismert képviselői tollából, a Lisztérzékenyek Érdekképviselőinek Országos Egyesülete gondozásában jelent meg.

Juhász Márk doktor vezetésével a hallgatóság aktív részvételével zajló diszkusszió e szisztémásnak tekinthető betegségről újabb információkkal gazdagította a színvonalas rendezvényt. Végezetül elmondhatjuk, hogy a konferencia sikere *Juhász Márk* kiváló szervezőmunkáját dicséri.

Dr. Blázovics Anna



Group of Eight

AUSTRALIA'S

LEADING UNIVERSITIES

ÖSZTÖNDÍJ FIATAL EURÓPAI KUTATÓKNAK

A Group of Eight (Go8), ausztrál kutató egyetemek által alapított szervezet egy teljes szemeszterre szóló ösztöndíjakat ajánl fel fiatal, európai kutatóknak.

2007-ben két, magyar állampolgárságú és Magyarországon élő kutató részesülhet ebben az ösztöndíjban.

A sikeres pályázó 35 évesnél fiatalabb a jelentkezés időpontjában, és egyetemen vagy egy kutatóintézetben dolgozik.

Az ösztöndíj értéke 18 ezer ausztrál dollár:

Megélhetési költségekre: 15 ezer dollár.

Utazási költsége: 3 ezer dollár

Az ösztöndíj egyéb feltételeiről és a jelentkezés módjáról a következő honlapon található további információk:

www.go8.edu.au



The University
of Adelaide



The Australian
National University



The University
of Melbourne



Monash
University



The University of
New South Wales



The University
of Queensland



The University
of Sydney



The University of
Western Australia

Congress of the International Society of Hematology European & African Division

Budapest, August 29 – September 2, 2007

Congress President: Sándor Fekete, MD (E-mail: s.fekete@axelero.hu • Phone: +36 1 455 8253)

Secretary General: Zita Borbényi, MD (E-mail: borbenyi@freemail.hu • Phone: +36 62 545 240)

Scientific Secretary: Tamás Masszi, MD (E-mail: tmasszi@ogyik.hu • Phone: +36 1 350 2019)

Local Organizing Secretariat:

C&T Hungary Co.

H-6722 Szeged, Hungary, Dáni u. 7.

Phone / Fax: +36 62 548 485

E-mail: congress@congresstravel.hu

Venue:

Novotel Budapest Congress

more information: www.ish-ead2007.hu

A Magyar Hematológiai és Transzfuziológiai Társaság XXI. Kongresszusa

Congress and World Trade Center, Budapest, 1113, Jagelló ú. 1-3.

2007. augusztus 29. – szeptember 2.

Minden előadás és poszter angol nyelvű, tehát az absztraktokat is angolul kell írni. Az összefoglalók a Blood Reviews c. folyóirat szupplementumában fognak megjelenni. További részletek olvashatók a kongresszus honlapján: www.ish-ead2007.hu. A jelentkezési lap is innen tölthető le.

Általános információ:

E-mail: congress@congresstravel.hu

Honlap: www.congresstravel.hu/mhtt2007

MAGYAR BELORVOSI ARCHÍVUM 2006/4. SZÁM TERVEZETT TARTALOMJEGYZÉKE

Összefoglaló közlemények:

Székely Hajnal és mtsai: Kortikoszteroid alkalmazásának újabb szempontjai gyulladásos bélbetegségben

Sármán Beatrix és mtsai: Az epidermális növekedési faktor receptor gátló Kezelés szerepe áttétet adó vastagbél-rákban

Hagymási Krisztina és mtsai: A vastagbél adenomatosus polypusai

Lakatos Gábor: A nem alkoholos eredetű zsírmáj kezelési lehetőségei

Esetismertetések:

Annaházi Anita és mtsai: Többcsatornás nyelőcső impedancia méréssel igazolt krónikus köhögést okozó, döntően nem savas gastrooesophagealis reflux esete

Pregun István és mtsai: A gasztroszkópia ritka szövődménye: a nyelőcsőben megfordult eszköz

Sipos Ferenc és mtsai: A fele-fele köröm jelentősége Crohn-betegségben

Orvostörténeti közlemény:

Jakó János és mtsai: Százhatvan éve született Lórencz Gyula, a Szabolcsvármegyei Erzsébet kórház (ma Jósa András Kórház) első belgyógyász főorvosa

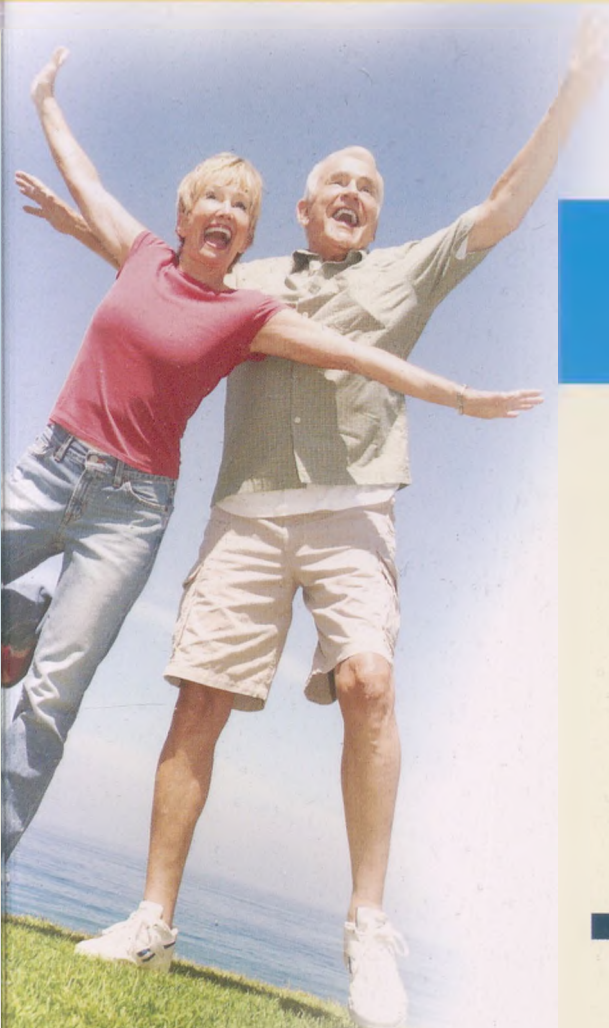
Kongresszusi beszámoló:

Blázovics Anna: 158. Falk Szimpózium – Kitűnő szimpózium egy csodálatos helyen

A Délmagyarországi Belgyógyász Decentrum 2007. évi vándorgyűlése – Előadás összefoglalók

E számunk hirdetői

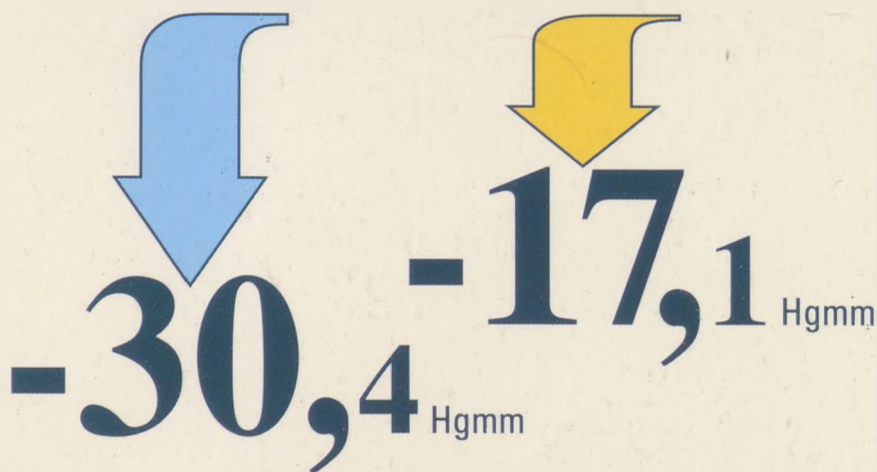
1a Pharma	Kardiovaszkuláris készítmények	Borító II
Béres Zrt.	Calcivid	246
Egis Nyrt.	Coverex	187
GlaxoSmithKline Kft.	Avandamet	236
Kéri Pharma Kft.	Lansacid	302
Krka Képviselet	Atoris	295
Merck Kft.	Merckformin	234
MSD Kft.	Hyzaar Forte	Borító III
MSD Kft.	Co-Renitec	Borító IV
Quantum Pharma Kft.	MegaB vitamin	239
Roche Kft.	Mabthera	211
Sanofi-Aventis Zrt.	Lantus	232
Servier Hungária Kft.	Diaprel MR	226



**A HYZAAR FORTE:
erőteljesen csökkenti a vérnyomást
kiváló tolerálhatóság mellett¹**

Szisztolés
vérnyomás

Diasztolés
vérnyomás



A kiindulási értékhez (átlag 169,9/102,2 Hgmm) képest higanyos vérnyomásmérővel mért csökkenés 41 hipertóniás beteg 8 hétig tartó vizsgálatában, HYZAAR Forte terápia mellett.

• A diurnális ritmust követő, több mint 24 óráig tartó hatás¹

A HYZAAR csak vényre kiadható gyógyszer (II/1. csoport). A HYZAAR (50 mg lozartán/12,5 mg hidroklorotiazid, MSD), illetve a HYZAAR Forte (100/25 mg) filmtabletta (28x) sorrendben 2886, ill. 3382 Ft-ért kapható (teljes árú: 5798, ill. 6951 Ft, tb-támogatás: 2912, ill. 3569 Ft [2007. 04. 02.-i státusz; esetleges változásokat ld.: www.oep.hu]). **Javallat:** Hipertónia kezelése, akinek alkalmazható a kombinációs terápia. **Ellenjavallatok:** túlérzékenység bármely összetevőre, szulfonamid-allergia, anuria. **Főbb mellékhatások** (>1% és gyakoribb, mint placebóval): hasfájás, ödéma, palpáció, hátfájás, szédülés, köhögés, sinusitis, felső légúti fertőzés, kiütés. Májkérosodásban, súlyos veseelégtelenségben (kreatinin-clearance <30 ml/min) nem javasolt, hypovolemiában nem adható. Terhességben a lehető leghamarabb abba kell hagyni. Káliumpórló vízhatók vagy káliumsupplementáció egyidejű alkalmazása a szérum-káliumszint emelkedéséhez vezethet. A renin-angiotenzin rendszer gátlása a vesefunkció változását is okozhatja, mely a kezelés elhagyását követően rendszerint reverzibilis. A lozartán fenntartja a GFR-t. A hidroklorotiazid metabolikus elváltozásokat okozhat, melyek közül egyeseket a lozartán ellensúlyozhat.

Felírás előtt kérjük, olvassa el a teljes alkalmazási előírást, különös tekintettel az alkalmazásra (4.2) és a figyelmeztetésekre (4.4) (15269/55/2004 és 11553/41/2005[ForTE]).

Referencia: 1. Coca és mtsai. J. Cardiovasc Pharmacology 39:824-833, 2002

Co-Renitec®

ÉLVONALBAN!



Két randomizált, kettős vak klinikai vizsgálatban...

A betegek elérték a **30 Hgmm** körüli
vérnyomáscsökkenést! ^{1,2,a}

Referenciák:

1. Rosenthal T, et al. Isr J Med Sci 26:63-66, 1990
2. Vaisse B, et al. Ann Cardiol Angeiol 40:51-54, 1991

a, Két multicentrikus, kettős vak vizsgálatban ^{1,2} 81, ill. 146 hipertóniás beteget randomizáltak napi egyszeri 20 mg enalaprilra, napi egyszeri 12,5 mg hidroklorotiazidra, vagy napi 1 Co-Renitec tablettára, melyet négy hét után szükség esetén mindegyik csoportban napi egyszer 2 tablettára lehetett felemleni. A szisztolés vérnyomás átlagos csökkenése a 8 hetes vizsgálat végén a Co-Renitec - csoportban 29 Hgmm¹, ill. 30 Hgmm² volt.

A CO-RENITEC (20mg enalapril/12,5 mg hidroklorotiazid) csak vényre kiadható gyógyszer („V”, II/1. csoport). Egy doboz (28x) filmtabletta 395 Ft-ért kapható (teljes ára: 1613 Ft, tb-támogatás: 1218 Ft [2007.04.01.-től hatályos státusz alapján; esetleges változásokat ld.: www.oep.hu]). **Javallat:** hypertonia kezelése. **Ellenjavallatok:** túlérzékenység bármely összetevőre (igyszulfonamidokra); anuria; súlyos veseelégtelenség; öröklött, idiopathiás vagy ACE-gátló mellett jelentkező korábbi angio-oedema; terhesség; szoptatás; gyermekkor. **Főbb mellékhatások (>1%):** szédülés, gyengeség, izomgörcs, hányinger, orthostaticushypotonia, fejfájás, köhögés, impotencia. Májműködés zavar esetén csak kellő óvatossággal, 30-80 ml/perc közötti kreatinin-clearance esetén pedig csak az összetevők külön-külön kitérítése után alkalmazható. A fix kombinációjú készítmények adása kezdő terápiaként általában nem javasolt a szimptomás hypotonia, ill. vesefunkció-beszűkülés lehetősége miatt. Ennek esélyét a szívélgtelenség, Na- vagy volumenhiány, ill. veseartéria-stenosis fokozza. Egy átmeneti karbamid- vagy kreatininszint-emelkedés, ill. hypotonia rendezése után a kezelés kisebb dózissal újrakezdhető vagy bármelyik összetevő önmagában megfelelő adagban alkalmazható.

Felírás előtt kérjük, olvassa el a teljes alkalmazási előírást, különös tekintettel az alkalmazásra (4.2) és a figyelmeztetésekre (4.4) (OGYI 26747/55/2003).

03-2008-CRN-2007-HU-1523-J

Utolsó aktualizálás dátuma: 2007. április. 3.



MSD
MSD KFT*

1123 Budapest, Alkotás u. 50.
Tel.: 888-5300 Fax: 888-5388

*A Merck & Co., INC., Whitehouse Station, N.J., U.S.A. leányvállalata
Copyright © Merck & Co., INC., Whitehouse Station, N.J., U.S.A., 2005
Minden jog fenntartva.
A Renitec és Co-Renitec a Merck & Co., INC., Whitehouse Station, N.J., U.S.A. bejegyzett védjegye.