

1955

MAGYAR BELORVOSI ARCHÍVUM

# MBA

A MAGYAR BELGYÓGYÁSZ TÁRSASÁG LAPJA

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



Handwritten signature or mark.



# Válasszon...



## ...kedvező árú gyógyszert betegek gyógyulásához!

AMLODIPIN 1a Pharma 5 mg 30x tabletta fogyasztói ár: 819 Ft, TB támogatás: 696 Ft, térítési díj: 123 Ft. AMLODIPIN 1a Pharma 10 mg 30x tabletta fogyasztói ár: 1 573 Ft, TB támogatás: 1 337 Ft, térítési díj: 236 Ft. ENALAPRIL 1a Pharma 5 mg 30x tabletta fogyasztói ár: 404 Ft, TB támogatás: 343 Ft, térítési díj: 61 Ft. ENALAPRIL 1a Pharma 10 mg 30x tabletta fogyasztói ár: 572 Ft, TB támogatás: 486 Ft, térítési díj: 86 Ft. ENALAPRIL 1a Pharma 20 mg 30x tabletta fogyasztói ár: 820 Ft, TB támogatás: 697 Ft, térítési díj: 123 Ft. ENALAPRIL-HCT 1a Pharma 20/6 mg 30x tabletta fogyasztói ár: 1031 Ft, TB támogatás: 876 Ft, térítési díj: 155 Ft. RAMIPRIL 1a Pharma 2.5 mg 30x tabletta fogyasztói ár: 819 Ft, TB támogatás: 696 Ft, térítési díj: 123 Ft. RAMIPRIL 1a Pharma 5 mg 30x tabletta fogyasztói ár: 1 681 Ft, TB támogatás: 1 429 Ft, térítési díj: 252 Ft. RAMIPRIL 1a Pharma 10 mg 30x tabletta fogyasztói ár: 2 986 Ft, TB támogatás: 2 538 Ft, térítési díj: 448 Ft. FELODIPIN 1a Pharma 5 mg 30x retard filmtabletta fogyasztói ár: 938 Ft, TB támogatás: 797 Ft, térítési díj: 141 Ft. FELODIPIN 1a Pharma 10 mg 30x retard filmtabletta fogyasztói ár: 1 895 Ft, TB támogatás: 1 611 Ft, térítési díj: 284 Ft. METOPROLOL Z 1a Pharma 50 mg 30x retard filmtabletta fogyasztói ár: 549 Ft, TB támogatás: 467 Ft, térítési díj: 82 Ft. METOPROLOL Z 1a Pharma 100 mg 30x retard filmtabletta fogyasztói ár: 901 Ft, TB támogatás: 766 Ft, térítési díj: 135 Ft. METOPROLOL Z 1a Pharma 150 mg 30x retard filmtabletta fogyasztói ár: 1 361 Ft, TB támogatás: 1 157 Ft, térítési díj: 204 Ft. SIMVASTATIN 1a Pharma 20 mg 30x filmtabletta fogyasztói ár: 2 415 Ft, TB támogatás: 2 053 Ft, térítési díj: 362 Ft. SIMVASTATIN 1a Pharma 30 mg 30x filmtabletta fogyasztói ár: 3 801 Ft, TB támogatás: 3 231 Ft, térítési díj: 570 Ft. SIMVASTATIN 1a Pharma 40 mg 30x filmtabletta fogyasztói ár: 3 359 Ft, TB támogatás: 2 855 Ft, térítési díj: 504 Ft.

2007. november 1-jétől érvényes árak. Forrás: www.oep.hu  
További információért látogassa meg honlapunkat: www.1apharma.hu



INFORMÁCIÓ:  
(36 1) 430 2676



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



HONLAP:  
www.1apharma.hu



E-MAIL:  
1apharma.hungary@1apharma.com



TELEFAX:  
(36 1) 430-2679

10 év tapasztalat • több millió kezelt beteg • Németországban már bevált gyógyszerek

2008 JAN 09.

SÉMMELWEIS EGYV  
Budapest, 1085 Üllői út 26  
Központi Könyvtár

## MAGYAR BELORVOSI ARCHÍVUM

# MIBA

## A MAGYAR BELGYÓGYÁSZ TÁRSASÁG LAPJA

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

### SZERKESZTŐSÉGI KÖZLEMÉNY

DR. DE CHÂTEL RUDOLF 495 A HYPERTONIA KEZELÉSE: IRÁNYELVEK ÉS A NAPI  
GYAKORLAT

### ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNYEK

DR. NAGY VIKTOR 499 HYPERTONIAAJÁNLÁS 2007: A TÉNYEK  
SZORÍTÁSÁBAN...

DR. CSIKY BOTOND 507 ADVANCE: HALADÁS A DIABETES MIKRO- ÉS  
MAKROVASKULÁRIS SZÖVŐDMÉNYEINEK  
MEGELŐZÉSÉBEN

DR. SÁRMÁN BEATRIX 513 A C-REAKTÍV PROTEIN ÉS A CUKORBETEGSÉG  
DR. PUSZTAI PÉTER  
BAKOS FRANCISKA OH  
DR. SOMOGYI ANIKÓ  
DR. TULASSAY ZSOLT

DR. MÚZES GYÖRGYI 519 A COELIAKIA KIHÍVÁSA NAPJAINKBAN  
DR. TULASSAY ZSOLT

### EREDETI KÖZLEMÉNYEK

DR. POZSONYI ZOLTÁN 523 ALKALMAS-E AZ NT-PROBNP A PITVARFIBRILLÁCIÓ  
DR. FÖRHÉCZ ZSOLT  
DR. KELTAI KATALIN  
DR. PROHÁSZKA ZOLTÁN  
DR. LENGYEL MÁRIA  
DR. JÁNOSKUTI LÍVIA  
SIKERES KARDIOVERZIÓJA UTÁN A TARTÓS  
SINUSRITMUS FENNMARADÁSÁNAK  
ELŐREJELZÉSÉRE?

DR. TÓTH KINGA 531 VASTAGBÉL-BETEGSÉGBEN SZENVEDŐK PERIFÉRIÁS  
GALAMB ORSOLYA  
DR. SOLYMOSI NORBERT  
HEVÉR-PÁLFY TEODÓRA  
SPISÁK SÁNDOR  
DR. SIPOS FERENC  
DR. MIHELLER PÁL  
DR. MÜLLNER KATALIN  
DR. MOLNÁR BÉLA  
DR. TULASSAY ZSOLT  
VÉRÉNEK MRNS-EXPRESSZIÓS VIZSGÁLATA

Zuglóban a Telepes u. végén 46 m<sup>2</sup>-es exkluzív rendelő eladó. Az ÁNTSZ szerint bármilyen orvosi tevékenységre használható. A XIV. kerületi Építési Hatóság rendeltetésváltozást nem kér.

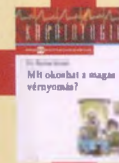
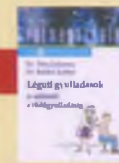
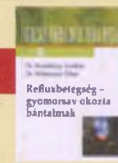
Érd.: 06-30/932-2311

## ESETTANULMÁNYOK

- DR. KOVÁCS GÁBOR LÁSZLÓ 540 STRONGYLOIDOSIS ESETE ACROMEGLIÁS  
DR. KUCSERA ISTVÁN BETEGBEN  
DR. KOVÁCS LÁSZLÓ  
DR. GÖRÖMBEY ZOLTÁN  
DR. HUBINA ERIKA  
DR. SZABOLCS ISTVÁN  
DR. CZIRJÁK SÁNDOR  
DR. GÓTH MIKLÓS
- DR. SZIGETI NÓRA 545 MELANOSIS COLI. A KÓROS, TERMÉSZETES  
DR. FÁBIÁN GYÖRGY NYÁLKAHÁRTYAFESTÉK ELŐSEGÍTHETI A KIS  
DR. LÁSZLÓ TERÉZIA MÉRETŰ VASTAGBÉL-ADENOMÁK FELISMERÉSÉT  
DR. WITTMANN ISTVÁN

\*\*\*

- 492 IX. Budapest Diabetes Symposium
- 550 Beszámoló az MGT Endoszkópos Szekciójának 2007. évi Vándorgyűléséről
- 552 IBD-Iskola – 2007. október, Tata
- 553 Beszámoló az Európai Diabetes Társaság 43. Kongresszusáról
- 556 „ZENE AZ EGÉSZ VILÁG” – Exkluzív interjú David Harringtonnal, a Kronos Quartet együttes alapítójával
- 558 VIII. Gasztroenterológiai Továbbképző Konferencia és a Semmelweis Egyetem I. Gasztroenterológiai szinten tartó tanfolyama



## 5 éves a SpringMed Kiadó

- Betegtájékoztatók
- Egészségügyi ismeretterjesztés
- Orvosi könyvkiadás



## AZ EGÉSZSÉGÜGYI ISMERETTERJESZTÉS SZOLGÁLTATÁBAN!

SpringMed Kiadó  
1519 Budapest, Pf. 314.  
Bemutatóterem:  
1114 Budapest, Kosztolányi Dezső tér 7.



Tel.: 279 0527 • Fax: 279 0528  
E-mail: [info@springmed.hu](mailto:info@springmed.hu)  
[www.springmed.hu](http://www.springmed.hu) • [www.beteglettem.hu](http://www.beteglettem.hu)  
[www.betegtajekoztatok.hu](http://www.betegtajekoztatok.hu)

## E SZÁMUNK SZERZŐI

### Dr. Csiky Botond

Marosvásárhelyen született 1967. november 13-án. Ott járt iskolába és gimnáziumi tanulmányait is ott kezdte, majd Nagykanizsán érettségizett 1986-ban. A Pécsi Orvostudományi Egyetem hallgatója volt 1986-tól 1992-ig. Egyetemi tanulmányai után 1992 szeptemberében a Pécsi Orvostudományi Egyetem II. Belgyógyászati Klinikáján kezdett dolgozni. Rövidebb németországi és ausztriai tanulmányutakat követően 1994 júniusától 1996 szeptemberéig, ösztöndíjasként, Minneapolisban, a University of Minnesotán és a VA Medical Centerben végzett alapkutató munkát hipertónia tárgykörében. Hazatérését követően munkáját a POTE II. Belgyógyászati Klinikáján és Nefrológiai Centrumában folytatta. Belgyógyászatból, majd nefrológiából szakvizsgázott, illetve sikeres vizsgát tett a „Hipertónia minősített orvosa” címért. PhD-téziseit 2000 májusában védte meg. Tárnya hipertónia és a vesebetegségek kapcsolata. Közleményei is ebben a tárgykörben születtek. A Pécsi Nefrológiai Centrum szerves részeként működő FMC Dialízis Centrum és Satellites Dialízis Állomás vezetésével 2002 szeptemberében bízták meg. Egyetemi tevékenységét emellett is folytatta.

### Dr. Kovács Gábor László

2000-ben végzett a Semmelweis Egyetem Általános Orvosi Karán. 2007-ben PhD-fokozatot szerzett (Pajzsmirigy-microcarcinoma epidemiológiája és biológiai tulajdonságai, témavezető prof. dr. Szabolcs István). Jelenleg az Országos Gyógyintézet Központ Belgyógyászati Osztályán dolgozik. 2000 óta a Magyar Endokrinológiai és Anyagcsere Társaság tagja. Főbb érdeklődési területe a klinikai endokrinológia, elsősorban a pajzsmirigy és az agyalapi mirigy betegségei.

### Dr. Múzes Györgyi

A Semmelweis Orvostudományi Egyetem Általános Orvostudományi Karán végzett 1978-ban. Belgyógyász, klinikai immunológus és allergológus szakorvos; 1990-ben kandidátusi/PhD fokozatot szerzett. 1978-tól dolgozik a SE ÁOK II. Belgyógyászati Klinikán. Egyetemi docens, az immunológiai szakrendelés vezetője. Főbb érdeklődési területe a (szisztémás) autoimmun kórképek patomechanizmusa, klinikuma és terápiája.

### Dr. Nagy Viktor

Az orvosi pályát 1978-ban kezdte a Károlyi Kórház II. (Kardiológiai) Belgyógyászati Osztályán. Belgyógyász és kardiológus szakvizsga megszerzését követően, 1996 óta dolgozik a Semmelweis Egyetem II. Belgyógyászati Klinikáján. Tagja a Magyar Kardiológusok Társasága Tanácsadó Testületének. Európai Kardiológus Diplomával rendelkezik. Az Orvosi Hetilap és a *Lege Artis Medicinae* szerkesztője.

### Dr. Pozsonyi Zoltán

1999-ben végzett a Semmelweis Orvostudományi Egyetem Általános Orvostudományi Karán. Végzése óta a Semmelweis Egyetem III. Sz. Belgyógyászati Klinikáján dolgozik, belgyógyász szakorvosi képesítést 2005-ben szerzett. Szakmai érdeklődési területe a kardiológia, azon belül az echokardiográfia, a pitvarfibrilláció és a szívelégtelenség.

### Dr. Sárman Beatrix

Egyetemi diplomáját 1996-ban szerezte a Semmelweis Orvostudományi Egyetem Általános Orvostudományi Karán. 1996-tól 3 évig a SE. II. Belgyógyászati Klinika ösztöndíjas PhD-hallgatója, majd munkatársa. PhD-

# MBA

MAGYAR BELORVOSI ARCHIVUM

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

Főszerkesztő / Editor in Chief:

**Dr. Szathmári Miklós**

E-mail: szatmik@bell.sote.hu

Emeritus főszerkesztő:

**Dr. Lehoczky Dezső**

Előző főszerkesztők (Past Editors):

**Dr. Hetényi Géza** (1947–1949)

**Dr. Gömöri Pál** (1950–1958)

**Dr. Julesz Miklós** (1959–1962)

**Dr. Magyar Imre** (1963–1982)

**Dr. Lehoczky Dezső** (1983–1998)

A szerkesztőbizottság elnöke / Chief of the

Editorial Board: **Dr. Tulassay Zsolt**

Szerkesztőbizottság / Editorial Board:

**Dr. Balázs Csaba**

**Dr. de Châtel Rudolf**

**Dr. Herszényi László**

**Dr. Karádi István**

**Dr. Rácz Károly**

**Dr. Romics László**

**Dr. Sonkodi Sándor**

**Dr. Szalay Ferenc**

**Dr. Szemere Pál**

**Dr. Tenczer József**

**Dr. Udvardy Miklós**

**Dr. Vasas Lívia**

**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 Archivum

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: Guti Péter

Bortfőterv: Fuchs Tamás, SerWise Stúdió

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 Archivum © 2007. Minden jog fenntartva. A folyóiratban megjelent valamennyi eredeti írásos és képi anyag közlési joga a Magyar Belgyógyász Társaságot illeti. A megjelent anyagnak – vagy egy részének bármely formában való másolásához, felhasználásához, ismételt megjelenítéséhez az MBT írásbeli hozzájárulása szükséges.

Index: 25 532 • ISSN 0133-5464

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

értekezését 2002-ben védte meg. Belgyógyász és endokrinológus szakorvos. Szakmai érdeklődési területe a cukorbetegség és a klinikai endokrinológia.

#### **Dr. Szigeti Nóra**

1996-ban végzett a Pécsi Tudományegyetem Általános Orvosi Szakán, azóta az egyetem II. Belgyógyászati Klinika és Nefrológiai Centrumában dolgozik. 2001-ben belgyógyászatból, 2004-ben gasztroenterológiából szerzett szakvizsgát. Fő érdeklődési területei a gasztroenterológiai sürgősségi ellátás, a gasztroenterológiai malignómák, a metabolikus szindróma gasztroenterológiai vonatkozásai és a gasztroenterológia-nefrológiai határterületi kérdései.

#### **Dr. Tóth Kinga**

2007-ben szerzett diplomát a Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Karán. Jelenleg a Semmelweis Egyetem Klinikai Orvostudományi Doktori Iskola elsőéves PhD hallgatója. A II. Belgyógyászati Klinika Sejtanalitika laborjában folytat tudományos munkát. Érdeklődési területe a gasztroenterológia, ezen belül is a vastagbélbetegségek.

## **IX. Budapest Diabetes Symposium**

2008. február 9., szombat 9.00–13.30 óra  
Semmelweis Egyetem NET díszterem,  
Budapest IX. Nagyvárud tér 4.

### **Újdonságok a diabetológiában**

#### *Szervezők:*

Prof. Dr. Halmos Tamás,  
Prof. Dr. Jermendy György

9.00–9.30      Érkezés, helyszíni regisztráció (ingyenes)

Üléselnök:      Dr. Jermendy György (20 perc előadás, 5 perc megbeszélés)  
9.30–9.55      Dr. Halmos Tamás: Az orális antidiabetikus kezelés kockázata  
9.55–10.20      Dr. Paragh György: A kombinált lipidcsökkentő terápia elve és gyakorlata diabetesben  
10.20–10.45      Dr. Wittmann István: A RAAS blokádnak jelentősége diabetesben. Van-e helye a renin-angotenzin- és aldoszteron-antagonista terápiának?

10.45–11.15 Szünet

Üléselnök:      Dr. Halmos Tamás (20 perc előadás, 5 perc megbeszélés)  
11.15–11.40      Dr. Winkler Gábor: A 2-es típusú diabetes új kezelési lehetősége: inkretinmimetikumok  
11.40–12.05      Dr. Jermendy György: A 2-es típusú diabetes új kezelési lehetősége: inkretinhatást fokozó készítmények (DPP-IV-gátlók)  
12.05–12.30      Dr. Gerő László: Az inzulinkezelés kockázata: hypoglykaemia és testsúlygyarapodás. Melyik készítményt válasszuk?  
12.30–12.55      Dr. Hidvégi Tibor: Vércukor-önellenőrzés cukorbetegségben. Klinikai bizonyítékok 1-es és 2-es típusú diabetesben

Zárszó, tesztírás

13.30      Állófogadás

A részvétel az orvos-továbbképzés keretén belül 10 kreditpont értékű.

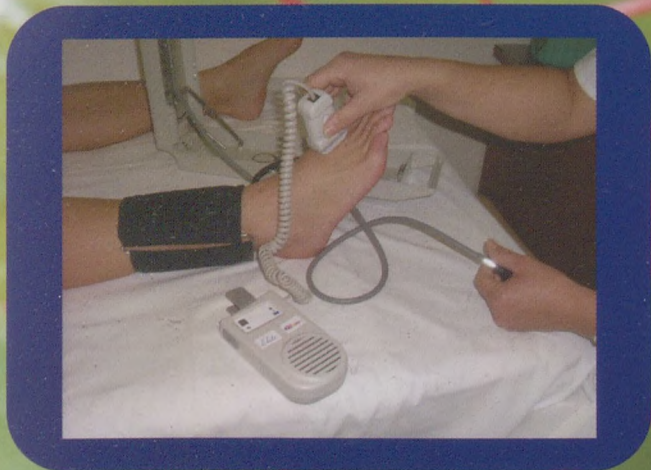
A részvétel az MDT diabetológus minősítése keretén belül 1 kreditpont értékű.



## EReink Védelmében

A perifériás érbetegek 30%-a 5 éven belül meghal,  
döntően CV betegség következtében<sup>(3)</sup>

Az ABI értéke prediktív a fokozott CV morbiditásra és mortalitásra<sup>(4)</sup>



AV-on (boka) mért syst RR

ABI = -----

FV-on (kar) mért syst RR

Egészséges 1-1,3

Kóros  $\leq 0,9$

Súlyos  $\leq 0,4$

Nem komprimálható  $> 1,3$

Tünetmentes érbetegség szűrése boka/kar index használatával,  
globális CV rizikófelmérés és követés 5 évig

Betegbeválasztás: 2007. április 1. - 2008. március 31.

Nyomon követés: 2008. április 1. - 2013. március 31.

50 centrum 20-30 ezer beteg

Az első hat hónapban több mint 5000 hypertoniás beteg vizsgálatánál a  
tünetmentes perifériás érbetegség előfordulása 15,4% volt.

# Minden hatodik beteg!

Patients with an initial clinical presentation of asymptomatic PAD, atypical leg pain, or claudication.

Adapted from Hirsch AT et al. Available at: [www.acc.org](http://www.acc.org). 2006.<sup>(3)</sup>

Külter féle irodalom<sup>(4)</sup>



# CHINOPAMIL®

verapamil

## R120, R180, R240 kapszula



Chinopamil-R 120 kapsz. 30x  
br.fogy.ár beteg fizet  
1055 Ft 158 Ft  
közgyógyra írható

Chinopamil-R 180 kapsz. 30x  
br.fogy.ár beteg fizet  
1403 Ft 210 Ft  
közgyógyra írható

Chinopamil-R 240 kapsz. 30x  
br.fogy.ár beteg fizet  
1705 Ft 256 Ft  
közgyógyra írható

Kihirdetés: 2007.11.01.

### Szelektív kalcium- csatorna blokkolók, direkt szívhatásokkal / Fenil-alkil-aminok

**Hatóanyag:** 120 mg, ill. 180 mg, ill. 240 mg verapamil-hidroklorid retard kapszulánként.

**Javallatok:** Hipertónia kezelésére. Enyhe és közepes súlyos hipertónia esetén monoterápiaként, súlyos hipertóniában más vérnyomáscsökkentőkkel kombinálva (diuretikumok, ACE-inhibitorok). Supraventricularis tachyarrhythmia. Angina pectoris tartós kezelésére. Akut myocardialis infarktus utáni szekunder prevenció.

**Ellenjavallatok:** Hatóanyag ill. bármely segédanyag iránti túlérzékenység. Súlyos balkamra elégtelenség. SA-blokk. II. vagy III. fokú AV-blokk (kivéve implantált pacemaker). Sick sinus szindróma (kivéve implantált pacemaker). Súlyos bradycardia. Sokk. Terhesség (különösen az I. trimeszterben). Szoptatás.

**Adagolás:** A Chinopamil retard kapszula teljes 24 órás klinikai hatást biztosít napi egyszeri adagolás mellett. A kapszulát vízzel, egészben kell lenyelni. **Felnőtteknek** hipertóniában a kezdő adag 1-szer 120 mg/nap, ha szükséges 1-szer 180 mg/nap, ami a normál fenntartó adagig, 240 mg/nap-ig emelhető. Szükség esetén (ha két héten át eredménytelen a kezelés 240 mg/nap dózissal) a napi adag legfeljebb 480 mg-ra emelhető. E dózis nem kielégítő hatása esetén kombinált kezelés javasolt. Angina pectoris esetén a szokásos dózis 1-szer 360 mg/nap. A felső dózishatár 480 mg/nap. Időseknek a verapamil megnövekedett biotranszformációja következtében a megfelelő hatás eléréséhez alacsonyabb dózisok is elegendők. **Gyermekeknek** megfelelő klinikai vizsgálatok hiányában adása nem ajánlott.

#### Mellékhatások:

A szer általában jól tolerálható, az esetleg jelentkező mellékhatások a dózis csökkentésével általában megszűnnek vagy enyhülnek. Leggyakoribb mellékhatások: obstipatio, fejfájás, szédülés, gyengeség, idegesség, pruritus,

PannonPharma Kft.

Telefon: 1-489-0968, Fax: 1-489-0969

E-mail: info@pannonpharma.hu

kipirulás, gyomorpanaszok, hányinger, tüdőoedema, ritkábban bokaoedema, orthostatikus hipotónia, allergiás reakciók, májkárosodás (szérum-transzamináz, alkalikus foszfatáz, szérum-bilirubinszint emelkedése). **Kardiális mellékhatások:** bradycardia, a sinoatrialis és az atrioventricularis vezetési idő megnyúlása, AV-blokk, a szívelégtelenség mértékének fokozódása, ritkábban átmeneti aszisztólia. Ritkán hyperprolactinaemia, galactorrhoea, feszültségérzés, impotencia, ulcus ventriculi. Az alábbi mellékhatások 1 %-nál ritkábban fordultak elő, és az összefüggés nem minden esetben bizonyított: **Kardiovaszkuláris:** angina pectoris, AV-disszociáció, mellkasi fájdalom, claudicatio, myocardialis infarktus, palpitáció, purpura (vaszkulitis), syncope. **Központi idegrendszeri:** cerebrovaszkuláris történések, zavartság, egyensúlyzavar, inszomnia, izomgörcsök, paraesthesia, pszichotikus tünetek, remegés, szomnolencia, látászavar. **Gastrointestinalis:** diarrhoea, szájszárazság, gingiva hyperplasia. **Haematológiai:** ecchymosis, véraláfutások. **Bőr:** exanthema, hajhullás, hyperkeratosis, maculák, izzadás, urticaria, Stevens-Johnson szindróma, erythema multiforme. **Urogenitalis:** gynaecomastia, fokozott vizeletürítés, peccételő vérzés, impotencia. **Egyéb:** arthralgia.

#### Figyelmeztetés:

A készítmény befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek üzemeltetéséhez szükséges képességeket, a tilalom mértéke egyénileg határozandó meg.

**Eltartás:** 25 °C alatt tárolandó.

**Megjegyzés:** + Orvosi rendelvényre kiadható gyógyszerkészítmények (V).

**Kiszerezés:** 3 x 10 kapszula buborékfóliában és dobozban.

Kérjük olvassa el az alkalmazási előírást!

**Az alkalmazási előírás száma:** 26869/55/2003

OGYI-T-4488/01 (120 mg), OGYI-T-4489/01 (180 mg),  
OGYI-T-4490/01 (240 mg)



# A HYPERTONIA KEZELÉSE: IRÁNYELVEK ÉS A NAPI GYAKORLAT

Dr. de Châtel Rudolf

Semmelweis Egyetem, ÁOK, I. Belklinika, Budapest

A különböző ébetegek diagnózisáról és terápiajáról évtizedek óta adnak ki hazai és nemzetközi tudományos társaságok irányelveket, melyek egyre nagyobb számban és terjedelemben zúdulnak a gyakorló orvosokra. Egyesek véleménye szerint ilyen tömegben ezek az íráások követhetetlenek, és előbb-utóbb értelmüket veszítik. A hipertonia területén is számos „guideline” született, az egyik legelső ezek közül az USA hipertoniával foglalkozó szakemberei (Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure) által összeállított irányelv volt, melynek utolsó, hetedik változata (JNC VII) 2003-ban jelent meg. Azóta a nemzetközi és az európai hipertonia-társaságok is több alkalommal adtak ki irányelveket, és a Magyar Hypertonia Társaság irányelveinek is immár harmadik változata fog a közeli jövőben megjelenni. Mivel a legfrissebb hipertoniával kapcsolatos irányelv, az Európai Hypertonia Társaság és az Európai Kardiológus Társaság által 2007 júniusában kiadott tanulmányról<sup>14</sup> ebben a folyóiratomban olvashatnak részletes áttekintést, a jelen munkában ennek az irányelvnek a tanulságait próbáljuk meg a napi betegellátási gyakorlat szempontjából értékelni.

Mindazok, akik az elmúlt években figyelemmel kísérték a kongresszusok és szimpóziumok előadásait és rendszeresen olvasták a magyar nyelven megjelent – szinte kizárólag áttekintő (review) jellegű – közleményeket, gyakran találkozhattak az újabb antihipertenzív szerek ún. „vérnyomáscsökkentésen túli” kedvező kardiovaszkuláris hatásaival. A nemzetközi irodalomban ez a kérdés évek óta élénk vita tárgya, legutóbb a *Circulation* hasábjain jelent meg két szerzőcsoport egymással szemben álló vitairata erről a kérdéstről,<sup>7,12</sup> mely egyáltalán nem döntötte el, hogy az antihipertenzív szerek évtizedek óta bizonyított kedvező hatása a kardiovaszkuláris morbiditásra és mortalitásra magyarázható-e csupán a vérnyomás csökkentésével, vagy feltételezni kell egyéb, ettől független hatás(oka)t is. A fent idézett európai irányelv szokatlanul visszafogottan tárgyalja ezt a kérdést, és többször hangsúlyozza, hogy a kockázat csökkentésének legfőbb eszköze a minél erősebb vérnyomáscsökkentés. Meglepő módon ezt még a diabetes esetében is hangsúlyozza, pedig a cukorbetegség kezelésénél eddig elég egyöntetűnek látszott az a vélemény, hogy elsőbbséget kell biztosítani a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer gátlását biztosító gyógyszereknek, és kedvezőtlen mellékhatásaik miatt lehetőleg kerülni kell a thiazid diuretikumokat és béta-blokkolókat. A hangsúlyok finom eltolódása

és a thiazidoknak a nehezen befolyásolható, rezisztens hipertonia kezelésében hangsúlyozott fontos szerepe ellentmondásosnak tűnik annak a nagyszámú vizsgálatnak a tükrében, melyekben kimutatták e gyógyszer-csoport „diabetogén” hatását, és ezt szembeállították az ACE-bénítók és ARB-k friss diabetes kialakulását kedvezően befolyásoló hatásával. E fontos nemzetközi irányelv szerzői nyilván figyelembe vették azokat az újabb közleményeket és metaanalíziseket, melyek az ACE-bénítók és ARB-vel kapcsolatos rendkívül optimista elvárásokat kissé lehűtötték, és amelyekről a továbbiakban rövid áttekintést adunk.

Egészen a legutolsó napokig – vagyis az ONTARGET vizsgálat 2007. november elején történt ismertetéséig – az ALLHAT vizsgálat volt a legnagyobb tanulmány, mely prospektív módon elemezte három antihipertenzív szer hatását a kardiovaszkuláris halálozás és a nem végzetes miokardiális infarktus előfordulására. A több mint 30 ezer beteg közül 18411, a bevonáskor diabetesben még nem szenvedő beteg éhomi vércukra a diuretikum (chlorthalidon) adása mellett 0,47 mmol/l-rel, a kalciumantagonista (amlodipin) kezelés során 0,31 mmol/l-rel, az ACE-bénító (lisinopril) szedése során 0,19 mmol/l-rel emelkedett; a különbségek statisztikailag szignifikánsnak bizonyultak.<sup>2</sup> Ezekben a betegekben a thiazid diuretikum adása mellett 11%-ban, kalciumantagonista kezelés során 9,3%-ban, ACE-bénító szedése során 7,8%-ban alakul ki 6 év után diabetes mellitus. E különbségek ellenére sem az elsődleges, sem a másodlagos kardiovaszkuláris végpontokban nem volt különbség a három különféle gyógyszer-típus szedése közben észlelt események számában. A teljes ALLHAT populáció normoglycaemia, csökkent szénhidrát-tolerancia és a diabetes előfordulása szerinti utólagos analízise egyik alcsoportban sem tudta bizonyítani a kalciumantagonista vagy az ACE-bénító előnyeit a thiazid diuretikummal szemben.<sup>15</sup>

Az ALLHAT vizsgálat alapján tehát úgy tűnik, hogy a hipertoniás betegekben egyébként az évek folyamán spontán is kialakuló diabetes előfordulását ugyan szignifikánsan növeli a thiazidkezelés, ez nem fokozza a kardiovaszkuláris szövődmények számát. Sokan felvetették azonban, hogy egy 4–6 évig tartó vizsgálat alatt a diabetes hosszú távú szövődményeit nem lehet reálisan felmérni; erre adott csattanós választ a Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP) elnevezésű tanulmány, melynek betegeit az átlagosan 4,3 évig tartó vizsgálat után 10 évvel a halálos végű kardiovaszkuláris események szempontjából újraértékeltek.<sup>9</sup> Az izolált

szisztolés hipertóniában szenvedő 4732 beteg közül 1534-en meghaltak, 48,6%-uk szív- és érrendszeri betegségben. Az antihipertenzív terápiában (elsősorban thiazid diuretikum, szükség esetén béta-blokkolóval vagy reserpinnel kiegészítve) részesülő betegek 13%-ában alakult ki diabetes, míg a placebót kapó betegek közül csupán 8,7% lett cukorbeteg; ez utóbbi csoport kardiovaszkuláris kockázatának aránya 1,562 volt, míg a thiazidkezelésben részesült, frissen kialakult diabetesben szenvedő betegek esetében a kockázat nem növekedett (relatív rizikó 1,043). Azoknak a betegeknek a kiértékelése, akik már a bevonáskor diabetesben szenvedtek, egyértelműen igazolta, hogy a nem cukorbeteg populációhoz viszonyítva a kardiovaszkuláris mortalitás szignifikánsan megnőtt, függetlenül attól, hogy thiazid diuretikumot vagy placebót kaptak.

Kétségtelen tény, hogy thiazidkezelés közben az újonnan kialakuló („incident”) diabetes gyakrabban fordul elő, mint azt egy újabb metaanalízis is igazolta.<sup>8</sup> Ugyanakkor már az 1990-es években felvetették, hogy a prognózis szempontjából ennek nincs jelentősége.<sup>11</sup> Felmerül tehát, hogy a thiazidok által okozott diabetes nem azonos az elsősorban életmódbeli tényezőkre visszavezethető 2-es típusú cukorbetegséggel, ugyanis az utóbbi patomechanizmusában az inzulinrezisztenciának van elsődleges szerepe, míg a thiazidok által okozott vércukor-emelkedés a hypokalaemia inzulin-szekréciót gátló hatásával magyarázható. Ezt látszik igazolni egy közelmúltban publikált közlemény,<sup>16</sup> mely 40 év távlatában 59 vizsgálatban elemezte a vércukor és a szérumszén-dioxid szint változásait. A közel 60 ezer betegben gyűjtött adatok alapján szignifikáns korrelációt találtak e két változó között ( $r=-0,54$ ), ami ugyan nem igazol ok-okozati összefüggést, de mindenesetre megerősíti azt az elképzelést, hogy a thiazidok „diabetogén” hatása tulajdonképpen K-pótlással kivédhető.<sup>6</sup> Ebbe az elgondolásba mindenképpen belefér az a jól ismert megfigyelés, hogy a thiazid elhagyása után a vércukor normalizálódik.

Talán a fent idézett vizsgálatok készítették megfontolásra azokat a szakembereket, akik az új európai irányelv kidolgozásában részt vettek, hogy a thiazidokkal szemben korábban hangoztatott fenntartásokat visszafogottabban értékeljék, és hangsúlyozzák e gyógyszerek rendkívül fontos szerepét az egyre szigorúbb célvérnyomás-értékek elérésében. A napi gyakorlatból ismert (bár sajnos sokszor elfelejtett) tapasztalat, hogy a többszörös antihipertenzív kombinációval kezelt betegek vérnyomása mindaddig nem áll be a kívánt szintre, amíg kis adag diuretikum adásával nem gátoljuk meg a kezelés hatására majdnem mindig kialakuló volumenretenciót. Nem véletlen, hogy az utóbbi időben előtérbe helyezett fix kombinációk döntő többségének egyik összetevője thiazid diuretikum. Mivel az ACE-bénítók és ARB-k csökkentik a diabetes kialakulásának veszélyét, és a thiazidok valódi diabetest okozó hatását amúgy is kétségbe vonhatjuk, nem foszthatjuk meg betegeinket ezektől a rendkívül hatékony és a többi antihipertenzív

szerhez viszonyítva nagyságrendekkel olcsóbb gyógyszerektől. A világszerte leginkább elfogadott szerzőcsoport, a Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration metaanalízise, mely a thiazid-béta-blokkoló ún. hagyományos kezelést egyenértékűnek találta az ún. korszerűbb (kalciumantagonista, ACE-bénító, ARB) alapú terápiákkal, teljes mértékben megerősítette a thiazidok szerepét a hipertónia kardiovaszkuláris szövődményeinek megelőzésében.<sup>3</sup>

A vérnyomás csökkentésének mértékétől független kedvező hatásokat elsősorban a diabeteses nephropathia kezelése során tapasztalták. Ezek a vizsgálatok széles körű publicitást kaptak, és számos korábbi irányelvben kiemelték a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer blokkolásán alapuló gyógyszerek prioritását ebben a betegségben. A kedvező eredményeket azonban az ún. intermediér végpontokban (szérumszén-dioxid szint emelkedésének üteme, albuminuria változása stb.) mutatták ki, ezért szükségességé vált egy olyan metaanalízis, mely a halálozás és/vagy a végstádiumú veseelégtelenség kialakulásának előfordulását elemzi. A már említett BPLTT munkacsoport vizsgálata közel 160 ezer beteg adatait elemezve arra a következtetésre jutott, hogy az ACE-bénítók és ARB-k nem csökkentik nagyobb arányban a kardiovaszkuláris események kockázatát diabetes mellitusban szenvedő betegekben, mint a nem cukorbeteg populációjában, és a hagyományos gyógyszerekkel összevetve sem bizonyultak hatékonyabbnak a végstádiumú veseelégtelenség bekövetkezésének megakadályozásában.<sup>4</sup> Hasonló eredményeket kaptak egy másik metaanalízisben *Casas és mtsai.*<sup>5</sup> az ACE-bénítók és ARB-k sem a végstádiumú veseelégtelenség kialakulására, sem a szérumszén-dioxid szint emelkedésének ütemére vagy annak megkettőződésére, továbbá a GFR alakulására nem fejtettek ki kedvezőbb hatást, mint az egyéb antihipertenzív szerek; egyedül a vizelettel történő albuminürítés csökkent szignifikánsan nagyobb mértékben, mint a hagyományos kezelés esetén, de annak mértéke is igen erősen függött a vérnyomáscsökkenés nagyságától. Ezek a metaanalízisek megerősítették az UKPDS tanulmányban már korábban is hangsúlyozott eredményt, hogy a diabetes szövődményeinek kialakulását elsősorban az erélyes vérnyomáscsökkenéssel lehet hatékonyan gátolni, függetlenül az alkalmazott gyógyszertől.<sup>1</sup> Az ALLHAT vizsgálat vesebetegeinek utólagos analízise is azt igazolta, hogy a veseelégtelenség kialakulásában nem volt különbség a thiazid diuretikum, a kalciumantagonista és az ACE-bénító kezelés során.<sup>10</sup> Talán túlzásnak érezhetjük egy kanadai munkacsoport kohorsz vizsgálaton alapuló következtetését, hogy 3 éves kezelés után az ACE-bénító terápia inkább növeli a veseelégtelenség kialakulásának kockázatát,<sup>13</sup> mindenképpen arra érdemes koncentrálnunk a krónikus – akár diabeteses, akár egyéb eredetű – vesebetegség kezelésénél, hogy a vérnyomást bármilyen gyógyszerrel, de minél erélyesebben csökkentjük a 130/80 Hgmm célértékre, sőt napi 1 g feletti proteinuria esetén ennél alacsonyabb ér-

tékeket kell elérnünk, hogy hatékonyan lassítani tudjuk a vesebetegség progresszióját.

Az irányelvek és a napi gyakorlat összehangolása fontos feladata a hypertonia kezelésében érintett minden szereplőnek. Számos kérdés még nem tekinthető lezártnak, de a résztvevőknek kötelessége minden rendelkezésre álló tény és adatot elfogulatlanul értékelni.

## Összefoglalás

A hypertonia kezelésével kapcsolatos irányelvek korábban előtérbe helyezték az újabb antihipertenzív szerek (kalciumantagonisták, ACE-bénítók, ARB-k) alkalmazását, de az elmúlt években számos nagy vizsgálat utólagos elemzése és százezres nagyságrendű betegszám alapján végzett metaanalízisek arra utalnak, hogy az ún. korszerű szerek a kardiovaszkuláris kockázat csökkentésében és a veseelégtelenség kialakulásának megakadályozásában nem bizonyultak hatékonyabbnak, mint a hagyományos – elsősorban tiazid diuretikum alapú – kezelés. Ez még a diabetes szövődményei szempontjából is igazoltnak látszik, és talán csak a protienuria mérséklésében van kiemelkedő szerepük a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszert gátló gyógyszereknek. A legújabb európai ajánlás és a közeljövőben megjelenő hazai irányelv a vérnyomás csökkentését helyezi előtérbe a kardiovaszkuláris szövődmények meggátlásáért vívott harcban. A hatékony vérnyomáscsökkenést minden betegben más-más kombinációval lehet biztosítani, de jelenlegi tudásunk szerint sokkal kisebb jelentősége van annak, hogy ezt a célt milyen gyógyszerekkel érjük el.

## Irodalom

1. Adler AI, Stralton IM, Neil HA, Yudkin JS, Matthews DR, Cull CA, Wright AD, Turner RC, Holman RR: Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ* 2000; **321**: 412-429.
2. Barzilay JI, Davis BR, Cutler JA, Pressel SL, Whelton PK, Basile J, Margolis KL, Ong ST, Sadler LS, Summerson J, ALLHAT Collaborative Research Group: Fasting glucose levels and incident diabetes mellitus in older nondiabetic adults randomized to receive 3 different classes of antihypertensive treatment. *Arch Intern Med* 2006; **166**: 2191-2201.
3. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration: Blood pressure-dependent and independent effects of agents that inhibit the renin-angiotensin system. *J. Hypertens* 2007; **25**: 951-958.
4. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration: Effects of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events in individuals with and without diabetes mellitus: Results of Prospectively designed overviews of randomized trials. *Arch Intern Med* 2005; **165**: 1410-1419.
5. Casas JP, Chua W, Loukogeorgakis S, Vallance P, Smeeth L, Hingorani AD, MacAllister RJ: Effects of inhibitors of the renin-angiotensin system and other antihypertensive drugs on renal outcomes: systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2005; **366**: 2026-2033.
6. Cutler JA: Thiazide-associated glucose abnormalities: prognosis, etiology, and prevention. Is potassium balance the key? *Hypertension* 2006; **48**: 198-200.
7. Elliott WJ, Jonsson MC, Black HR: It is not beyond the blood pressure; it is the blood pressure. *Circulation* 2006; **113**: 2763-2772.
8. Elliott WJ, Meyer PM: Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet* 2007; **369**: 201-207.
9. Kostis JB, Wilson AC, Freudenberger RS, Cosgrove NM, Pressel SL, Davis BR, SHEP Collaborative Study Group: Long-term effect of diuretic-based therapy on fatal outcomes in subjects with isolated systolic hypertension with and without diabetes. *Am J Cardiol* 2005; **95**: 29-35.
10. Rahman M, Pressel S, Davis BR, Nwachuku C, Wright JT Jr, Whelton PK, Barzilay J, Batuman V, Eckfeldt JH, Farber M, Henriquez M, Kopyt N, Louis GT, Saklayen M, Stanford C, Walworth C, Ward H, Wiegmann T: Renal outcomes in high-risk hypertensive patients treated with an angiotensin-converting enzyme inhibitor or a calcium channel blocker vs a diuretic: a report from the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Arch Intern Med* 2005; **165**: 936-946.
11. Samuelsson O, Pennert K, Andersson O, Berglund G, Hedner T, Persson B, Wedel H, Wilhelmson L: Diabetes mellitus and raised serum triglyceride concentration in treated hypertension – are they of prognostic importance? *Observational Study. BMJ* 1996; **313**: 660-663.
12. Sever PS, Poulter NR: Blood pressure reduction is not the only determinant of outcome. *Circulation* 2006; **113**: 2754-2763.
13. Suissa S, Hutchinson T, Brophy JM, Kezouh A: ACE inhibitor use and the long-term risk of renal failure in diabetes. *Kidney Int* 2006; **69**: 913-919.
14. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC): 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens* 2007; **25**: 1105-1187.
15. Whelton PK, Barzilay J, Cushman WC, Davis BR, Iamathi E, Kostis JB, Leenen FH, Louis GT, Margolis KL, Mathias DE, Molloo J, Nwachuku C, Panebianco D, Parish DC, Pressel S, Simmons DL, Thadani U, ALLHAT Collaborative Research Group: Clinical outcomes in antihypertensive treatment of type 2 diabetes, impaired fasting glucose concentration, and normoglycemia. *Arch Intern Med* 2005; **165**: 1401-1409.
16. Zillich AJ, Garg J, Basu S, akris GL, Carter BL: Thiazide diuretics, potassium, and the development of diabetes: a quantitative review. *Hypertension* 2006; **48**: 219-224.

# CHINOTAL®

## Pentoxifillin

### DRAZSÉ/INJEKCIÓ



Chinotal draszté 100x  
br. fogy.ár beteg fizet  
1452 Ft 1089 Ft  
közgyógyra írható

Chinotal inj. 25x5 ml  
br. fogy.ár beteg fizet  
1859 Ft 1859 Ft

Kihirdetés: 2007.11.01.

**Hatóanyag:** 400 mg pentoxifillin drasztéként,  
100 mg pentoxifillin ampullánként (5 ml).

**Javallatok:** Perifériás occlusiv artériás megbetegedés, arterioscleroticus vagy diabeteses eredetű arteriovenosus megbetegedések (pl. lábszárfekélyek és gangréna). Cerebrális keringési zavarok (cerebralis arteriosclerosis következményeként jelentkező koncentráció-csökkenés, vertigo, memóriazavarok, ischaemiás és apoplexiát követő állapotok). A szem vagy a belső fül degeneratív eredetű, látás-, ill. hallásvizart okozó vérkeringési zavarai.

**Ellenjavallatok:** Pentoxifillinnel vagy egyéb xantin származékokkal (pl. koffein, teobromin, teofilin) szembeni túlérzékenység. Agyvérzés. Kiterjedt retinavérzés; egyéb, nagyobb érből történő vérzés. Terhesség. Akut myocardialis infarctus. Peptikus fekély. Relatív ellenjavallat: Hypertóniával járó súlyos coronaria- és cerebralis arteriosclerosis; súlyos cardialis arrhythmia. Károsodott veseműködés esetén az adagot csökkenteni kell!

**Adagolás:** A pentoxifillin a betegség súlyosságától függően adható orális, parenterális, ill. kombinált (orális + parenterális) formában. Orális kezelés: Szokásos adagja 2-3-szor 1 draszté, melyet étkezés után, bő folyadékkal ajánlott bevenni. A draszté adható a parenterális kezelés kiegészítéseként, ill. folytatásaként. Infúziós kezelés: A klinikai tapasztalat alapján a parenterális kezelés leghatásosabb és legjobban tolerálható formája az intravenás infúziós kezelés. Ezért lehetőség szerint ezt a kezelési módot kell előnyben részesíteni.

Az infúziós kezelést a vérkeringési zavar súlyossága, a beteg testsúlya és az egyéni tűrőképesség figyelembevételével kell végezni. További információkért kérjük, olvassa el az alkalmazási előíratot.

**Mellékhatások:**

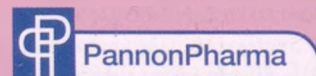
Gastrointestinalis panaszok (pl. epigastriális nyomás- vagy telttségérzés, hányinger, hányás, has-

menés); fejfájás vagy szédülés fordulhatnak elő, melyek egyes esetekben a kezelés félbeszakítását teszik szükségessé. Az injekció lassabban történő beadásával vagy az infúzió cseppszámának csökkentésével ezek a panaszok általában csökkenthetők. Alkalmanként izgatottság és alvászavarok fordulhatnak elő. Arcpír; arrhythmia (pl. tachycardia); angina pectoris vagy vérnyomásesés igen ritkán fordul elő, elsősorban nagy adag pentoxifillin adása során. Ilyen esetekben a napi adag csökkentése vagy a kezelés félbehagyása megfontolandó. Túlérzékenységi reakciók, mint pruritus, bőrpiír, urticaria vagy a bőr lokális duzzanata (angioneuroticus oedema) ritkák, és a gyógyszeres kezelés félbeszakításával általában gyorsan megszűnnek. Shockig progresszív allergiás reakciók igen ritkán észlelhetők. Igen ritkán vérzéses epizódok (pl. bőr-, nyálkahártya- és gastrointestinalis vérzések) jelentkezhetnek pentoxifillinnel kezelt betegeknél anticoagulans vagy thrombocytá-aggregáció-gátló kezelés mellett vagy anélkül. A pentoxifillin-kezelés és a vérzés közötti oki összefüggés nem bizonyított, de teljes biztonsággal nem zárható ki. Egyes esetekben thrombocytopenia alakulhat ki.

**Eltartás:** Draszté: legfeljebb 30 °C-on, eredeti csomagolásban,  
Injekció: legfeljebb 25 °C-on, eredeti csomagolásban.  
Csomagolás: 100 db draszté; 25 db 5 ml-es ampulla (100 mg).

**Megjegyzés:** + Draszté: Orvosi rendelvényre kiadható gyógyszerkészítmények (V)  
Injekció: Kizárólag orvosi rendelvényre, az egészségügyi szolgáltatást nyújtók számára rendelhető, ill. kiadható gyógyszerkészítmények (I).

Injekció: OGYI-T-4684/01  
Draszté: OGYI-T-4685/03



**PannonPharma Kft. Kereskedelmi Iroda**  
Telefon: 1-489-0968, Fax: 1-489-0969  
E-mail: info@pannonpharma.hu

KÉRJÜK, OLVASSA EL AZ OGYI. ENG. 31/189/55/2003. SZÁMON KIADOTT ALKALMAZÁSI ELŐÍRATOT

# HYPERTONIAAJÁNLÁS 2007: A TÉNYEK SZORÍTÁSÁBAN...

Dr. Nagy Viktor

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

**ÖSSZEFOGLALÁS:** Az Európai Hypertonia Társaság az Európai Kardiológus Társasággal együtt 2007-ben kiadta a hipertonia kezelésének új vezérfonalát. A hypertoniás betegek kezelésének elsődleges célja a kardiovaszkuláris betegségek kockázatának maximális csökkentése. A vérnyomást 140/90 Hgmm alá kell csökkenteni minden hypertoniás betegben, olyan alacsonyra, amilyen érték még elviselhető. Számos betegben a célvérnyomás nem érhető el egy gyógyszerrel, ezért két vagy több gyógyszer kombinációja szükséges.

**Kulcsszavak:** magasvérnyomás-betegség, ajánlás

**Nagy V: GUIDELINES OF THE HYPERTENSION 2007: FACT THAT CANNOT BE GAINSAID...**

**SUMMARY:** *The European Society of Hypertension in conjunction with the European Society of Cardiology has published new guidelines in 2007 on the management of hypertension. In hypertensive patients, the primary goals of treatment is to achieve maximum reduction in the long-term total risk of cardiovascular disease. Blood pressure should be reduced to at least below 140/90 mmHg and to lower values, in all hypertensive patients if it is tolerated. In several patients blood pressure control is not achieved by one drug, and a combination of two, or more drugs is required.*

**Key words:** high blood pressure, guideline

*Magy Belorv Arch. 2007; 60. 499–506.*

2003-ban jó évet könyveltek el a módszertani ajánlások szerzői, hiszen először az amerikai JNC-7, majd két európai társaság, az Európai Hypertonia és Kardiológus Társaság közös ajánlása (ESH/ESC 2003.) jelent meg a hipertonia diagnosztikájáról és kezeléséről.<sup>1,2</sup> Gyakorlati szempontokat követve, mindkét javaslatnak megjelent egy rövid és egy magyarázatokkal ellátott részletes változata. Az elmúlt 4 év alatt a hypertoniás betegekkel foglalkozó számos nagy nemzetközi kardiológiai tanulmány zárult le és több neves munkacsoport dolgozta fel az így nyert adatokat ún. metaanalízis formájában. Lassan időszerűnek tűnt a legújabb ismeretek összefoglalása mind írásos, mind pedig kongresszusi előadások formájában. 2007. júniusban Milánóban és szeptemberben Bécsben az Európai Hypertonia, illetve Kardiológus Társaság éves rendes kongresszusán részletesen ismertették az új ajánlást (ESH/ESC 2007.), az írásos változat pedig mindkét társaság folyóiratában megjelent, és kiadták már a mintegy 10 oldalas „praktikus” változatot is.<sup>6A,6B,7</sup>

A WHO szerint a magas vérnyomás világszerte az első számú haláloki tényezővé lépett elő.<sup>3</sup> A nagy tanulmányokban ugyanis megfigyelték a kardiovaszkuláris morbiditás és mortalitás egyértelmű, szoros és folyamatos összefüggését a vérnyomás nagyságával, legyen az a szisztolés, vagy éppen a diasztolés érték.

Miközben tehát a hipertonia a vezető haláloki tényező, diagnosztikája és kezelése több megoldásra váró igen fajsúlyos problémát vet fel. Talán az egyik legfőbb kérdés az, hogy mely esetben beszélhetünk egyáltalán magasvérnyomás-betegségről? A hipertonia nyilvánvalóan nem a felkar betegsége, hanem egy komplex kardiovaszkuláris szindróma. Ráadásul a szív- és érrendszeri események száma 115/75 Hgmm-től (s nem 140/90 Hgmm-től) 20/10 Hgmm-enként duplázódik meg felfelé.<sup>8</sup> Ebből az következik, hogy a már kezelendő vérnyomásérték csak individuális lehet, a 140/90 Hgmm-es bűvös határ ezért megkérdőjelezhető. A másik nagy problémakör a vérnyomásmérés hitelessége. A rendelői vérnyomásmérés szigorú szabályait túl kevesen tartják be, ezért maga a mérés megannyi buktatót tartalmaz. Végül ott a kezeléssel kapcsolatos számos nehézség. Miért olyan sok világszerte az elégtelen vérnyomás-beállítás? Első lépcsőként csak párféle gyógyszercsoportból lehet választani, vagy ez lényegtelen és azonnal kombinációs kezelésre kell törekedni? Igaza van a gyógyszergyárak képviselőinek, és a saját gyógyszerük minden körülmények között – de legalábbis az orvos meglátogatása idején – jobb a konkurenciánál? Joggal várható el az, hogy egy új módszertani ajánlás hasonló kérdésekben állást foglalva segítse a mindennapok orvosi gyakorlatát.

**1. táblázat. A rendelői vérnyomás osztályozása az ESH/ESC 2007. szerint (\*a kategóriát mindig a magasabbik érték határozza meg, kivéve az izolált szisztolés hipertóniát, amely a szisztolés értékek alapján sorolandó be, miközben a diasztolés vérnyomás mindig <90 Hgmm)**

Rendelői vérnyomásmérés		
Kategória	Szisztolés vérnyomás (Hgmm)*	Diasztolés vérnyomás (Hgmm)*
Optimális	<120 és	<80
Normális	120–129 és/vagy	80–84
Magas-normális	130–139 és/vagy	85–89
Hypertonia		
1. fokozat	140–159 és/vagy	90–99
2. fokozat	160–179 és/vagy	100–110
3. fokozat	>180 és/vagy	>110
Izolált szisztolés hipertonia	>140 és	<90

## A hypertonia besorolása

A vérnyomás eloszlása a populációban egycsúcsú görbével jellemezhető, miközben nagysága folyamatosan növeli a kardiovaszkuláris kockázatot. Gyakorlati szempontok miatt érdemesnek tűnt a rendelőben mért vérnyomásértékeket osztályokba sorolni, ezt tartalmazza az 1. táblázat. Emellett azonban sietve le kell szögezni azt is, hogy az egyének kardiovaszkuláris kockázatának nagysága a vérnyomásértékektől rugalmasan, individuálisan eltér.

Korábban sokan felvetették, hogy a nagy pulzusnyomás is kerüljön be az osztályozásba, hiszen a középkorú, de főleg az idősebb korosztályban a pulzus-

nyomás a várható kardiovaszkuláris eseményekkel igen szoros összefüggést mutat. Ez az összefüggés azonban nem érvényes a fiatalokra, a pulzusnyomás az eredeti vérnyomásokból származtatott paraméter, kóros értéke – amely erősen függ az életkortól – nem egy adott számmal, hanem egy tartománnyal (>50–55 Hgmm) jellemezhető. Ezért a pulzusnyomást a vérnyomás osztályozásánál nem kell figyelembe venni, azonban intő jel izolált szisztolés hipertóniában.

A vérnyomást higanyos manométerrel kell megmérni, a méréstechnikai szabályokat szigorúan be kell tartani. Az egyre elterjedtebben alkalmazott nem higanyos mérőműszerekkel kapott eredmények csak akkor fogadhatóak el, ha minimum félévente megtörténik a műszer hitelesítése.

## A kardiovaszkuláris kockázat felmérése

A beteg kardiovaszkuláris kockázata nem önmagában a vérnyomás nagyságától függ, ráadásul a gyógyszeres kezelés megkezdését is számos egyéb tényező, pl. társbetegség vagy szervkárosodás határozza meg. Ezért szisztematikus betegvizsgálatra van szükség, mert csak így becsülhető meg a halálos vagy nem halálos kardiovaszkuláris esemény 10 éven belüli fellépésének kockázata. A 2. táblázat foglalja össze a szív- és érrendszeri kockázat besorolását. A táblázat kitöltéséhez pontosan meg kell ismerni a vizsgált beteg kockázati tényezőit, ún. szubklinikus szervkárosodásait, és tisztázni kell a cukorbetegséget, valamint a szív- és érrendszeri, valamint a vesebetegségek fennállását. A részleteket a 3. táblázat tartalmazza.

## A vérnyomásmérés egyéb módszerei

A 24 órán keresztül tartó ambuláns vérnyomás-monitorozás (ABPM) során nyert eredmények az eseti mé-

**2. táblázat. A kardiovaszkuláris kockázat besorolása**

Egyéb RF, OD, vagy betegség	Vérnyomás (Hgmm)				
	Normális 120–129v/80–84	Magas normális 130–139v/85–89	Hypertonia I. 140–159v/90–99	Hypertonia II 160–179v/100–109	Hypertonia III >180v/110
Nincs RF	Átlagos kockázat	Átlagos kockázat	Kisfokú többletkockázat	Közepes fokú többletkockázat	Nagyfokú többletkockázat
1–2 RF	Kisfokú többletkockázat	Kisfokú többletkockázat	Közepes fokú többletkockázat	Közepes fokú többletkockázat	Nagyon nagy fokú többletkockázat
3 v több RF, MS, OD, v DM	Közepes fokú többletkockázat	Nagyfokú többletkockázat	Nagyfokú többletkockázat	Nagyfokú többletkockázat	Nagyon nagy fokú többletkockázat
Igazolt CV v vesebetegség	Nagyon nagy fokú többletkockázat	Nagyon nagy fokú többletkockázat	Nagyon nagy fokú többletkockázat	Nagyon nagy fokú többletkockázat	Nagyon nagy fokú többletkockázat

CV: kardiovaszkuláris; RF: rizikófaktor; MS: metabolikus szindróma; OD: szubklinikus szervkárosodás; DM: cukorbetegség; v: vagy

résnél szorosabban függenek össze a szervkárosodások súlyosságával, pontosabban jelzik előre a kardiovaszkuláris kockázatot. Az ABPM a következő esetekben segíti az orvosi döntéseket, illetve kizárja ki a mérési hibákat:

- fehérvérsejt-hatás gyanúja,
- rendelői mérés időpontjának torzító hatása (a vérnyomás nagysága mindig függ a mérés időpontjától, a szedett gyógyszer farmakokinetikai tulajdonságától),
- gyógyszer-rezisztencia gyanúja,
- ellentmondás a vérnyomás nagysága és a szervkárosodás mértéke között,
- hypotonia kizárása különösen időskorban, illetve diabetesben,
- alvási apnoe szindróma gyanúja,
- terhességi hypertoniában praeclampsia gyanúja esetén.

Az ABPM pontosan elkülönít két klinikai entitást, az izolált rendelői és az izolált ambuláns hypertoniát. Az izolált rendelői hypertonia (fehérvérsejt-hypertonia) azt jelenti, hogy a beteg vérnyomása rendelőben magas, egyéb körülmények között pedig normális. Ebből

igen valószínűen „túlgyógyszerezés” következik. Izolált ambuláns hypertonia („rejtett” vagy „maszkírozott” hypertonia) esetén pedig a rendelőben mindig normális, egyébként pedig magas a betegek vérnyomása. Ez a klinikai kép általában a rövid hatástartamú gyógyszerek alkalmazásának következménye és nagyon veszélyes, mert abban a hamis hitben ringatja az orvost, hogy nem kell a beteg gyógyszerelésén módosítania.

Az ajánlás szerzői állást foglalnak a centrális vérnyomásméréssel kapcsolatban is. Kiemelik, hogy a jövő vélhetően egyik nagyon fontos kutatási területéről van szó, de mielőtt az aortában, illetve az artéria brachialisban uralkodó vérnyomás prognosztikai szerepéről vélemény születne, a különféle spekulációk helyett több randomizált, intervenciós vizsgálat elvégzésére van szükség.

Az önvérnyomásméréssel (HBPM) kapcsolatban az elmúlt években számos ismeret gyűlt össze. A HBPM jelentőségét az adja, hogy a nap bármely időpontjában elvégezhető, tetszőlegesen megismételhető, javítja a betegek együttműködési készségét és az ABPM-hez hasonlóan a rendelői vérnyomásnál szorosabban függ

### 3. táblázat. A teljes kardiovaszkuláris kockázatot meghatározó klinikai tényezők az ESH/ESC 2007. szerint

Kockázati tényezők	Szisztolés és diasztolés vérnyomás magassága időskorban a pulzusnyomás (>50–55 Hgmm) életkor (férfi >55 év, nő >65 év) dohányzás dyslipidaemia: ÖK >5,0 mmol/l, vagy LDL-K >3 mmol/l, vagy HDL-K <1 (férfi), <1,2 (nő), vagy TG >1,7 mmol/l éhomi vércukor: 5,6–6,9 mmol/l kóros cukortolerancia-teszt hasi elhízás: haskörfogat >102 cm (férfi), >88 cm (nő) pozitív kardiovaszkuláris családi anamnézis fiatal életkorban (férfi <55 év, nő <65 év)
Szubklinikus szervkárosodások	Balkamra-hypertrophia: EKG: Sokolow–Lyon-index >38 mm; Cornell-index >2440 mm×ms; vagy echokardiogram: LVMI >125 g/m <sup>2</sup> (férfi), >110 g/m <sup>2</sup> (nő) carotis falvastagodása: carotis IMT >0,9 mm, vagy atheroscleroticus plakk ultrahanggal vizsgálva carotis-femorális pulzushullám terjedési sebesség >12 m/s boka/kar index <0,9 csekély se-kreatininszint-emelkedés: 115–133 μmol/l (férfi), 107–124 μmol/l (nő) alacsonyabb becsült GFR (<60 ml/perc/1,73 m <sup>2</sup> ), vagy kreatinin clearance (<60 ml/min) microalbuminuria: 30–300 mg/24 h, vagy albumin/kreatinin arány >22 (férfi), >31 mg/g kreatinin (nő)
Diabetes mellitus	Megismételve az éhomi vércukor >7,0 mmol/l posztprandiális vércukor >11,0 mmol/l
Metabolikus szindróma	Három jelenléte a következő öt rizikófaktorból: hasi elhízás, emelkedett éhomi vércukor, vérnyomás >130/85 Hgmm, alacsony HDL-koleszterin, magas triglicerid
Igazolt kardiovaszkuláris, vagy renális betegség	Agyérbetegség (ischaemiás stroke, agyvérzés, TIA) szívbetegség (szívinfarktus, angina pectoris, coronaria-revascularisatio, pangásos szívelégtelenség) vesebaj (diabetikus nephropathia; vesekárosodás: se-kreatinin >133 μmol/l (férfi), >124 μmol/l (nő); proteinuria (>300 mg/24 h) perifériás érbetegség kialakult retinopathia (haemorrhagia, vagy exsudatio, papillaödéma)

ÖK: összes koleszterin; LDL/HDL-K: LDL/HDL koleszterin; LVMI: bal kamrai tömegindex; IMT: intima-média vastagság; GFR: glomeruláris filtrációs ráta; TIA: tranzitorikus ischaemiás attack

**4. táblázat. A normális vérnyomás és a hipertonia elkülönítése 24 órás ambuláns (ABPM) és ön- (HBPM) vérnyomásméréssel.**

24 órás ambuláns vérnyomás-monitorozással (ABPM) hipertonia		
• 24 órás átlag	>125–130 és/vagy	>80
• Nappali átlag	>130–135 és/vagy	>85
• Éjszakai átlag	>120 és/vagy	>70
Otthoni önvérnyomásmérés (HBPM)		
• Hipertonia	>130–135 és/vagy	>85

össze a szervkárosodások kialakulásával és a prognózissal. A mérés talán legfontosabb feltétele a validált műszer és az annak használatára megfelelően kioktatott beteg. Az ABPM és HBPM vizsgálatokról mindazonáltal még jóval kisebb adatbázis gyűlt össze, mint az eseti vérnyomásméréssel kapcsolatosan, ezért a normotonia/hipertonia átmenetét bizonyos esetekben nem egy adott érték, hanem egy tartomány jelzi (4. táblázat).

**A hypertoniás beteg kivizsgálásának összefoglalása**

A kivizsgálás alkalmával a szabályok betartásával a lehető legpontosabban kell megmérni a vérnyomást. A

fizikális, laboratóriumi és műszeres vizsgálatokkal ki kell zárni a szubklinikus szervkárosodásokat, fel kell ismerni a szekunder hypertoniát, a szív- és érrendszeri, a vesebetegségeket, valamint a prognózist és a kezelést befolyásoló társbetegségeket.

A diagnosztika alapvető vizsgálatait: anyagcsere vizsgálata (éhomei vércukor, lipidstatus, szérumhúgysav), vesefunkciók (szérumkálium, szérumkreatinin, becsült kreatinin clearance, vagy becsült GFR), teljes vérkép, teljes vizelet, EKG.

A diagnosztika pontosabbá tételéhez erősen ajánlott még a következő vizsgálatok elvégzése is: echokardiográfia, carotisultrahang, 24 órás gyűjtött vizeletből fehérje-meghatározás (ha a teljes vizeletvizsgálat proteinuriát igazol), boka/kar index, szemfenék-vizsgálat, glukóztolerancia-teszt (ha az éhomei vércukor >5,6 mmol/l), HBPM, ABPM, amennyiben lehetséges, akkor a pulzushullám-sebesség mérése.

Specialistához abban az esetben kell fordulni, ha már valamilyen kardiovaszkuláris betegséggel szövődött a hipertonia (agyérbetegség, szívbetegség, vesebetegség, perifériás érbetegség), illetve ha felmerül a szekunder hipertonia gyanúja.

**A hipertonia nem gyógyszeres kezelése**

Minden egyénnek figyelnie kellene a helyes életvitelre, de amennyiben a vérnyomás már meghaladja a 120/80

**5. táblázat. Az antihypertenzív kezelés megkezdése**

RF, OD, vagy betegség	Vérnyomás (Hgmm)				
	Normális 120–129v/80–84	Magas normális 130–139v/85–89	Hypertonia I. 140–159v/90–99	Hypertonia II 160–179v/100–109	Hypertonia III >180v/110
Nincs RF	Nincs beavatkozás	Nincs beavatkozás	Életmódváltás és néhány hónap után gyógyszer, ha a vérnyomás nem normalizálódik	Életmódváltás és néhány hét után gyógyszer, ha a vérnyomás nem normalizálódik	Életmódváltás és azonnal gyógyszer
1–2 RF	Életmódváltás	Életmódváltás	Életmódváltás és néhány hét után gyógyszer, ha a vérnyomás nem normalizálódik	Életmódváltás és néhány hét után gyógyszer, ha a vérnyomás nem normalizálódik	Életmódváltás és azonnal gyógyszer
3 v több RF, MS, OD	Életmódváltás	Életmódváltás és gyógyszer megfontolása	Életmódváltás és gyógyszer	Életmódváltás és gyógyszer	Életmódváltás és azonnal gyógyszer
DM		Életmódváltás és gyógyszer			
Igazolt CV v vesebetegség	Életmódváltás és azonnal gyógyszer	Életmódváltás és azonnal gyógyszer	Életmódváltás és azonnal gyógyszer	Életmódváltás és azonnal gyógyszer	Életmódváltás és azonnal gyógyszer

CV: kardiovaszkuláris; RF: rizikófaktor; MS: metabolikus szindróma; OD: szubklinikai szervkárosodás; DM: cukorbetegség; v: vagy; az ESH/ESC 2007. szerint



Hgmm-et, akkor következetesen kellene törekedni az életmód megváltoztatására. A gyógyszeres kezelést pedig azért kell a nem gyógyszeres módszerekkel kiegészíteni, mert egyrészt annak vérnyomáscsökkentő hatása felér az egy gyógyszerrel elérhető kezeléssel, másrészt pedig a terápiarezisztencia is gyakran áttörhető pl. csupán a sóbevitel megszorításával.

A nem gyógyszeres kezelés összetevői a következők:

- a dohányzás elhagyása (bár nem vérnyomáscsökkentő, de a kardiovaszkuláris kockázatot erőteljesen csökkenti),
- súlycsökkentés majd az elért testsúly megtartása,
- az alkoholbevitel csökkentése, ami erőteljesen csökkenti a vérnyomást (férfiak 25 g, nők 12,5 g alkohólnál ne fogyasszanak többet),
- a konyhasóbevitel megszorítása,
- a dinamikus fizikai aktivitás fokozása (már a napi 30–60 perc könnyű séta, kiegészítve rövid időtartamú erőteljesebb fizikai aktivitással, pl. 10–15 perces kocogással is hatásos),
- gyümölcs- és zöldségfogyasztás növelése (>300 g/nap), csökkentett zsírbevitel.

Az életmód megváltoztatása sajnos csak rövid távú eredménnyel kecsegtet, a betegek egyszerűbbnek tartják a tabletták bevitelét.

## A gyógyszeres kezelés alapjai

A korai, placebóval ellenőrzött tanulmányok igazolták, hogy a vérnyomáscsökkentő kezelés szignifikáns mértékben csökkentette a kardiovaszkuláris morbiditást és mortalitást. A kezelés haszna bármely életkorban, bármely rasszban, a hipertónia bármely fajtájában megmutatkozott.

Később a placebokontrollos tanulmányokat etikai okok miatt meg kellett szüntetni, de a különféle párhuzamos vérnyomáscsökkentő karokon végzett összehasonlító vizsgálatok igazolták, hogy a diuretikumok, a béta-receptor-blokkolók, a kalciumcsatorna-blokkolók, az ACE-gátlók és az angiotenzinreceptor-blokkolók a vérnyomás csökkentésével párhuzamosan csökkentik a kardiovaszkuláris események számát is. Ezért ezeket a gyógyszercsoportokat elkülönítették a többitől, és ún. első vonalba tartozó vagy elsőként választható vérnyomáscsökkentőknek nevezték el.

A párhuzamos vérnyomáscsökkentő karokon végzett tanulmányok ugyanakkor azt is igazolták, hogy bizonyos gyógyszerek, vagy éppen gyógyszer-kombinációk egyes betegségek kockázatát más gyógyszereknél erőteljesebben csökkentik. Több alkalommal ez a megfigyelt különbség könnyen visszavezethetőnek bizonyult a két terápiás kar közötti vérnyomáskülönbségre, máskor

6. táblázat. A speciális vérnyomáscsökkentő kezelésre különösen ajánlott szerek

### Szubklinikus szervkárosodás

- Balkamra-hypertrophia
- Panaszmentes atherosclerosis
- Microalbuminuria
- Veseműködés zavara

ACE-g, CaA, ARB  
CaA, ACE-g  
ACE-g, ARB  
ACE-g, ARB

### Klinikai esemény

- Korábbi szélütés
- Korábbi szívinfarktus
- Angina pectoris
- Szívelégtelenség
- Rekurrens pitvarfibrilláció
- Permanens pitvarfibrilláció
- Tachyarrhythmiák
- ESRD/proteinuria
- Perifériás érbetegség
- Bal kamra szisztolés funkciózavara

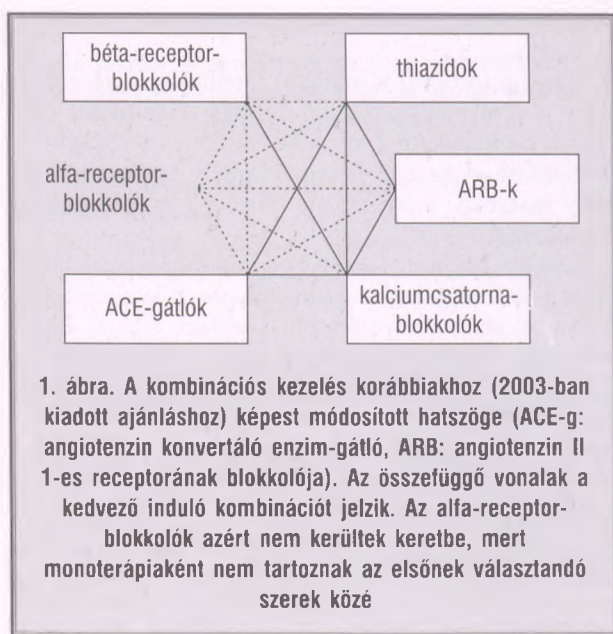
bármelyik vérnyomáscsökkentő  
BBI, ACE-g, ARB  
BBI, CaA  
diuretikum, BBI, ACE-g, ARB, antialdoszteron szer  
ARB, ACE-g  
BBI, nondihydropyridin CaA  
BBI  
ACE-g, ARB, kacsdiuretikum  
CaA  
ACE-g

### Állapot/szindróma

- Terhesség
- Fekete rassz
- ISH (idős kor)
- Metabolikus szindróma
- Diabetes mellitus
- Glaucoma
- ACE-g indukálta köhögés

CaA, methyl dopa, BBI  
diuretikum, CaA  
diuretikum, CaA  
ACE-g, ARB, CaA  
ACE-g, ARB  
BBI  
ARB

ACE-g: angiotenzinkonvertáló enzim-gátló; ARB: angiotenzin II 1-es receptorának blokkolója; BBI: béta-receptor-blokkoló, CaA: kalciumcsatorna-blokkoló, ESRD: végstádiumú vesebaj; ISH: izolált szisztolés hipertónia



azonban a vérnyomáscsökkentés nagyságától független gyógyszer-specifikus pleiotrop hatás valószínűsége merült fel. Ezek a hatások a kezelés felépítésében mindenképpen kihasználhatók. Az 5. táblázat bemutatja azt, hogy a kardiovaszkuláris kockázat csökkentése érdekében mikor szükséges elkezdni a kezelést. Nagyon

fontos megállapítás, hogy hypertonia okozta szövődmény esetén már a normális vérnyomástartományban is, diabetesben pedig magas normális vérnyomás esetén szintén gyógyszer adására van szükség.

A vérnyomáscsökkentő kezelés célja általában a betegek vérnyomásának 140/90 Hgmm alá történő csökkentése. Az új ajánlás ezt kiegészíti egy megjegyzéssel, nem egyszerűen a célértéket kell elérni, hanem a maximális haszon (életkilátás javítása!) elérése érdekében a vérnyomást éppen annyival kell az alá csökkenteni, amennyit a beteg még elvisel. Diabetesben és nagy/igen nagy kockázat esetén, ha már szövődmény is kimutatható (szélütés, szívinfarktus, veseműködési zavar, proteinuria), a célérték <130/80 Hgmm. Nem cukorbetegség okozta vesebajban, ha a vesefunkciók megtartottak és nincs proteinuria, akkor nincs kimutatható haszna az alacsonyabb célvérnyomásnak. Időskorban és társuló diabetesben a kezelést különös gonddal kell végezni, hiszen fennáll az életfontosságú szervek perfúzióját csökkentő, mindenképpen elkerülendő orthostaticus hypotonia esélye.

Az ún. köztes végpontokra, vagy szubklinikus szervkárosodásokra a vérnyomáscsökkentő kezelés általában kedvező hatású. Mindenesetre ezek (balkamra-hypertrophia csökkentése/progressziógátlás, albuminuria csökkentése/progressziógátlás stb.) hosszú távú hasznossága még bizonyítást igényel. Hasonló a helyzet az újonnan fellépő cukorbetegséggel kapcsolatban is. Miközben rendre hangsúlyt kap az, hogy a gyógyszeres kezelést

**7. táblázat. A fontosabb vérnyomáscsökkentő osztályok főbb kontraindikációi az ESH/ESC 2007. ajánlás szerint**

Gyógyszercsoport	Kontraindikáció	
	abszolút	relatív
Thiazid diuretikum	köszvény	metabolikus szindróma, glukóztolerancia, terhesség,
Antialdoszteron (káliumpóroló) diuretikum	veseelégtelenség, hyperkalaemia	
Béta-receptor-blokkoló	asthma bronchiale, II./III. fokú AV-blokk	perifériás artériabetegség, metabolikus szindróma, glukóztolerancia, sportolók és fizikailag aktív egyének, krónikus obstruktív légúti betegség
Kalciumcsatorna-blokkoló (dihidropiridinek)		tachyarrhythmiák, szívelégtelenség
Kalciumcsatorna-blokkoló (verapamil-diltiazem)	II./III. fokú AV blokk, szívelégtelenség	
ACE-gátló	terhesség, hyperkalaemia, kétoldali veseartéria-szűkület, angioneurotikus ödéma	
Angiotenzinreceptor-blokkoló	terhesség, hyperkalaemia, kétoldali veseartéria-szűkület	

úgy kell megválasztani, hogy ne váljék gyakoribbá a diabetes mellitus, a rendelkezésre álló metaanalízis szerint az új cukorbeteg nem befolyásolta a kimenetelt. Bár az közismert, hogy a diabetes okozta érszövődmények bő 10 év után jelennek meg és a tanulmányok csupán 3–5 éven keresztül tartottak, mégis fontos tudni, hogy pl. a SHEP-tanulmány betegpopulációjának (diabetogén chlorthalidon- és atenolol-terápia!) 14 éven át történő követése során mégsem nőtt a mortalitás.<sup>5</sup>

### A vérnyomáscsökkentő szerek kiválasztása

Az antihipertenzív kezelés legfőbb haszna nem egyéb, mint magának a vérnyomásnak a csökkentése. A kezelésre a már említett öt nagy vérnyomáscsökkentő gyógyszer-csoportból (thiazid diuretikum, béta-receptor-blokkoló, kalciumcsatorna-blokkoló, ACE-gátló, angiotenzinreceptor-blokkoló) kell választani úgy, hogy a szerek vagy önmagukban, vagy pedig azonnal kombinációban kerüljenek alkalmazásra. A választást az segíti, hogy a metaanalízisekből már ismert a gyógyszerek legfőbb indikációs listája (6. táblázat). Végül nyilvánvalóan nem téveszthető szem elől a gyógyszerek kontraindikációja sem (7. táblázat).

A betegek vérnyomása egy gyógyszerrel viszonylag ritkán normalizálható, ezért a kezelést gyakran helyes két összetevő kis dózisából álló kombinációval megkezdni. A II. és III. súlyossági fokozatú hipertóniában, valamint nagy és igen nagy kockázat esetén nem is érdemes monoterápiával próbálkozni. Így válhat okafogyottá az ún. első választható gyógyszer elve, s helyére lassan az első választható gyógyszer-kombináció elve kerül, amelyet világosan megfogalmaz az ESH/ESC 2007. A fix kombináció mindig leegyszerűsíti a kezelés megtervezését és javítja a terápiahűséget. Az előző ajánlásból megismert kombinációs hatszög módosult, az újat az 1. ábra mutatja be. Manapság nem tekinthető optimálisnak a béta-receptor-blokkolóból és thiazid diuretikumból álló kombináció, mert egyértelműen rontja az anyagcsere státust. A hatékonyság növelése és a mellékhatások csökkentése érdekében a leginkább megfelelő kombinációk a következők: thiazid diuretikum ACE-gátlóval, angiotenzinreceptor-blokkolóval, vagy kalciumcsatorna-blokkolóval, illetve kalciumcsatorna-blokkoló angiotenzinreceptor-blokkolóval, ACE-gátlóval, és a dihidropiridin alcsoport béta-receptor-blokkolóval.

### A társult kockázati tényezők kezelése, gondozási feladatok

Nem volt véletlen a hipertóniás beteg teljes kardiovaszkuláris kockázatának felmérése, hiszen a kezeléshez a vérnyomás csökkentésén túl hozzátartozik a thrombocytaaggregáció gátlása, a glycaemiás kontroll, és célérték felett a lipidcsökkentő kezelés is.

2-es típusú diabetes mellitusszal vagy ismert kardiovaszkuláris betegséggel szövődött hipertóniában az összkoleszterinszintet 4,5 mmol/l, az LDL-koleszterint

pedig 2,5 mmol/l alá kell csökkenteni. Fenti betegségek nélküli nagy kardiovaszkuláris kockázatú állapotokban (vagyis ha pl. a 10 éven belül várhatóan bekövetkező kardiovaszkuláris esemény kockázata  $\geq 20\%$ ), akkor a céltértékek hipertóniában a következők: összkoleszterin  $< 5$  mmol/l, LDL-koleszterin  $< 3$  mmol/l.

A HOT tanulmány igazolta hipertóniában az acetilszalicilsav hasznosságát.<sup>4</sup> Ezért 50 éves koron túl, nagy kardiovaszkuláris kockázat esetén, ha a szérumkreatinin mérsékelten emelkedett, valamint lezajlott kardiovaszkuláris betegség eseteiben be kell vezetni a kis dózisú acetilszalicilsav-kezelést. A vérzésveszélyt úgy lehet csökkenteni, hogy az antiaggregációs kezelést csak a célvérnyomás elérése után kezdik meg.

A hipertóniás cukorbeteg vércukra is pontos beállítást igényel, eszerint az éhomi vércukor nem érheti el a 6 mmol/l-t, a HbA<sub>1c</sub>-nek pedig 6,5%-nál kisebbnek kell lennie.

Az orvos-beteg találkozásoknak kezdetben gyakoriaknak kell lenniük, a mellékhatások felismerése, a vérnyomáscsökkenés követése és a terápiahűség biztosítása érdekében. A vizitek csak a célvérnyomás elérése után ritkíthatók, de a beteget érdemes olyan önszerveződő közösségbe bevonni, ahol az életvitel tartós megváltoztatása jól követhető.

Egy új módszertani ajánlás erényei és hibái csak hosszú hónapok használata után kerülnek felismerésre, ez különösen áll egy hosszú, közel 80 oldalas munkára. A szerzők szándéka egyértelmű volt, alapuljon a tényeken az egyesült Európában egy súlyos betegség diagnosztikája és kezelése, de az elkészített vezérelv legyen arra is alkalmas, hogy minden ország nemzeti társasága adaptálhassa azt a helyi viszonyoknak megfelelően.

### Irodalom

1. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT Jr, Roccella EJ; 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.
2. Guidelines Committee: 2003 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; **21**: 1011-1053.
3. Ezzati M, Lopez AD, Rodgers A, Vander Hoorn S, Murray CJ; Comparative Risk Assessment Collaborating Group: Selected major risk factors and global and regional burden of disease. *Lancet* 2002; **360**: 1347-1360.
4. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlof B, Elmfeldt D, Julius S, Menard J, Rahn KH, Wedel H, Westerling S: Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet* 1998; **351**: 1755-1762.

5. Kostis JB, Wilson AC, Freudenberger RS, Cosgrove NM, Pressel SL, Davis BR; SHEP Collaborative Research Group: Long-term effect of diuretic-based therapy on fatal outcomes in subjects with isolated systolic hypertension with and without diabetes. *Am J Cardiol* 2005; **95**: 29-35.
6. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, Grassi G, Heagerty AM, Kjeldsen SE, Laurent S, Narkiewicz K, Ruilope L, Rynkiewicz A, Schmieder RE, Boudier HA, Zanchetti A, Vahanian A, Camm J, De Caterina R, Dean V, Dickstein K, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hellemans I, Kristensen SD, McGregor K, Sechtem U, Silber S, Tendera M, Widimsky P, Zamorano JL, Erdine S, Kiowski W, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Lindholm LH, Viigimaa M, Adamopoulos S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Bertomeu V, Clement D, Erdine S, Farsang C, Gaita D, Lip G, Mallion JM, Manolis AJ, Nilsson PM, O'Brien E, Ponikowski P, Redon J, Ruschitzka F, Tamargo J, van Zwieten P, Waeber B, Williams B; Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension; European Society of Cardiology: 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). A: *J Hypertens* 2007; **25**: 1105-1187. B: *Eur Heart J* 2007; **28**: 1462-1536.
7. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, Grassi G, Heagerty AM, Kjeldsen SE, Laurent S, Narkiewicz K, Ruilope L, Rynkiewicz A, Schmieder RE, Boudier HA, Zanchetti A; ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension: 2007 ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens* 2007; **25**: 1751-1762.
8. Vasan RS, Beiser A, Seshadri S, Larson MG, Kannel WB, D'Agostino RB, Levy D: Residual lifetime risk for developing hypertension in middle-aged women and men: The Framingham Heart Study. *JAMA* 2002; **287**: 1003-1010.

Levelezési cím: Dr. Nagy Viktor  
 Semmelweis Egyetem, AOK, II. Belgyógyászati Klinika  
 1088 Budapest, Szentkirályi utca 46.  
 E-mail: nagyvik@bel2.sote.hu

#### E számunk hirdetői

1a Pharma	Kedvező árú gyógyszerek	Borító II
Boehringer Ingelheim GmbH	Micardis	Borító IV
Egis Nyrt.	ÉRV-program	493
Medicina Könyvkiadó	A belgyógyászat alapjai	530
Merck Kft.	Merckformin XR	555
MSD Kft. / Schering-Plough	Inegy	Borító III
Pannonpharma Kft.	Chinopamil	494
Pannonpharma Kft.	Chinotal	498
Servier Kft.	Armix / Diaprel MR	Inzert
SpringMed Kft.	Könyvjárlat	490
Wörwag Pharma Kft.	Thiogamma Turbo	548-549

# ADVANCE: HALADÁS A DIABETES MIKRO- ÉS MAKROVASKULÁRIS SZÖVŐDMÉNYEINEK MEGELŐZÉSÉBEN

Dr. Csiky Botond

Pécsi Tudományegyetem, ÁOK, II. Belgyógyászati Klinika és Nefrológiai Centrum, FMC Dialízis Centrum

**ÖSSZEFOGLALÁS:** A 2-es típusú diabetesben szenvedő betegek száma drámaian emelkedik. A morbiditás és a mortalitás leggyakoribb okát ebben a betegcsoportban a makrovaszkuláris szövődményekkel összefüggő szív- és érrendszeri okok jelentik. A mikrovaszkuláris szövődmények is gyakoriak. Az antihipertenzív kezelés csökkenti a makro- és mikrovaszkuláris szövődmények kockázatát. A közelmúltban zárult ADVANCE vizsgálat során igazolták, hogy diabeteses betegeknek az aktuális gyógyszeres kezelésük mellé adott perindopril-indapamid fix kombináció csökkenti a halálozást, a major makro- és mikrovaszkuláris események előfordulását, valamint a coronaria- és vesezővődmények számát. A vizsgálat felhívja a figyelmet arra, hogy a tanulmányban alkalmazott kezelési móddal, illetve a célértékig történő hatásos vérnyomáscsökkentő kezeléssel a diabeteses betegek halálozása, érrendszeri szövődményeinek gyakorisága és a diabetes világméretű terjedésének következményei mérsékelhetők lehetnek.

**Kulcsszavak:** diabetes, érrendszeri kockázat, perindopril, indapamid

**Csiky B: ADVANCE IN THE TREATMENT OF MICRO- AND MACROVASCULAR COMPLICATIONS OF DIABETES MELLITUS**

**SUMMARY:** The number of patients with type 2 diabetes is increasing dramatically. The most common causes of morbidity and mortality in this patient group are cardiovascular diseases. Macrovascular and microvascular events are common. In the recently published ADVANCE study the fixed combination of perindopril and indapamide given to diabetic patients on the top of their actual medication decreased mortality, the risk of major macrovascular and microvascular events and also the number of coronary and renal events. According to the results of the study, the administration of the above treatment with blood pressure lowering to the actual target level in diabetic patients reduces the risk of death and major vascular events, and may blunt the effects of the global diabetes epidemic.

**Key words:** diabetes, vascular risk, perindopril, indapamide

Magy Belorv Arch. 2007; 60. 507–512.

A 21. században az emberiség egészségére leselkedő egyik legnagyobb veszélyt a diabetes mellitus jelenti. Diabetesben 2000-ben összesen 171 millióan szenvedtek, becslések szerint számuk 2030-ra 336 millióra nő.<sup>18</sup> A morbiditás és a mortalitás legfontosabb okát 2-es típusú diabetes mellitusban a makrovaszkuláris szövődményekkel (ischaemiás szívbetegség, cerebrovaszkuláris betegség, perifériás érbetegség) összefüggő szív- és érrendszeri betegségek jelentik.<sup>10</sup> Ebben a betegcsoportban általánosak a mikrovaszkuláris szövődmények is, mint a nephropathia és a retinopathia.<sup>9</sup>

A hypertonia és a 2-es típusú diabetes mellitus együttes előfordulása igen gyakori; ilyenkor a két tényező ér- és vesekárosító hatása egymást erősíti.<sup>12,13</sup> Ennek egyik korai megnyilvánulási formája az endoteliális diszfunkció.<sup>13</sup> Az endoteliális diszfunkció, majd a diffúz érbetegség jeleként kialakuló microalbuminuria a 2-es típusú diabeteses betegek szív- és érrendszeri

halálozását progresszíven növeli a normoalbuminuria stádiumához képest.<sup>3,19</sup> A proteinuria mértékének fokozódásával a kardiovaszkuláris halálozás tovább nő.<sup>3</sup> A diabeteses betegek veseműködésének csökkenésével szív- és érrendszeri kockázatuk jelentős mértékben tovább emelkedik.<sup>7</sup> A végstádiumú veseelégtelenség legfontosabb etiológiai tényezője is a diabetes mellitus, tehát jelentős és növekvő számú népességről van szó.<sup>4</sup> Cukorbetegségben a proteinuria megjelenésével, mértékének fokozódásával, majd a vesefunkció romlásával a szív- és érrendszeri kockázat drámaian emelkedik. A vese védelmét és a szív- és érrendszeri betegségek gyógyítását célzó kezelés lényegében azonos, és tengelyében a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer gátlása áll.<sup>11</sup>

Két kezelési módról igazolt, hogy cukorbetegségben a makrovaszkuláris események előfordulásának rizikóját csökkentik: a vérnyomáscsökkentő<sup>11</sup> és a kolesz-

terinszintet csökkentő kezeléssel.<sup>8</sup> A mikrovaszkuláris események kockázatának csökkentését is két kezelési módról bizonyították ebben a betegcsoportban: a vérnyomáscsökkentéssel<sup>16</sup> és a vércukorcsökkentéssel.<sup>17</sup> Az antihipertenzív kezelés hatását hipertóniás és diabeteses betegekben vizsgálták, a vércukorcsökkentő kezelés hatását pedig aktív gyógyszeres kezelésben nem részesülő kontrollcsoporttal szemben.

A fenti kezelések mellett is lényegesen nagyobb a diabeteses betegek érrendszeri kockázata a nem cukorbeteghez képest. Ezért volt szükség olyan tanulmányokra, amelyek arra keresnek választ, hogy a korábbi-nál intenzívebb kezelési módok és/vagy új gyógyszerek javíthatják-e a diabeteses betegek érvédelmét.

Az ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular disease – PretarAx and diamicron MR Controlled Evaluation) vizsgálat célja az intenzív vérnyomás- és vércukorcsökkentő kezelés hatásának tanulmányozás volt makro- és mikrovaszkuláris végpontokra 2-es típusú diabeteses betegekben.<sup>1</sup> A vizsgálat vérnyomáscsökkentésre vonatkozó eredményei 2007 szeptemberében láttak napvilágot. (A gliclazid-alapú intenzív vércukorcsökkentő kezelés eredményei 2008-ra várhatók.)

A vizsgálat során diabeteses betegekben a kezdeti vérnyomásértéktől és a betegek által szedett egyéb vérnyomáscsökkentő gyógyszerektől függetlenül alkalmazott angiotenzin-konvertáló enzimgátló (ACEI) – diuretikum kombinációs kezelés hatását tanulmányozták az érrendszeri szövődményekre. A randomizált, kontrollált vizsgálatban 20 ország 215 központjának 11140 betege vett részt. Diabeteskezelés vonatkozásában ez az eddigi legnagyobb tanulmány. Olyan betegeket vontak be a vizsgálatba, akiknek 2-es típusú diabetes mellitusát 30 éves korukban vagy később igazolták, és a bevonás idején legalább 55 évesek voltak. Az alábbiak közül még legalább egy feltételnek teljesülnie kellett: major szív- és érrendszeri betegség (stroke, myocardialis infarctus, kórházi felvétel transziens ischaemiás attack miatt, hospitalizáció instabil angina miatt, coronaria-revaszkularizáció vagy amputáció érbetegség következtében) az anamnézisben, vagy legalább egy másik kardiovaszkuláris rizikófaktor. Bevonhatók voltak a tanulmányba olyan betegek is, akiknél fennállt az ACEI-szedés indikációja, amennyiben az ACEI napi adagja legfeljebb 4 mg perindopril lehetett. A vizsgálatba való bevonásnak nem volt vérnyomásértékre vonatkozó kritériuma.

Egy kezdeti 6 hetes prerandomizációs időszakot követően, melynek során a betegek 2 mg perindopril és 0,625 mg indapamid fix kombinációját kapták, azokat a betegeket randomizálták, akik a fenti kezelést tolerálták. A betegek fele-fele arányban, kettős vak módon 2 mg perindopril és 0,625 mg indapamid fix kombinációját vagy placebót kaptak. A betegek minden korábbi gyógyszerüket tovább szedhették, az ACEI-k kivételével: azok a betegek, akik perindopriiltól eltérő ACEI-t szedtek, ahelyett napi 2 vagy 4 mg „open label” perindopriilt kaphattak. Három hónapos kezelést követően megkettőzték a randomizált gyógyszer adagját,

így a betegek napi 4 mg perindopril és 1,25 mg indapamid fix kombinációját vagy placebót kaptak. A vizsgálat során a betegek kezelőorvosai legjobb belátásuk szerint folytathatták a korábbi kezeléseket, beleértve a vérnyomáscsökkentő gyógyszerek adását is. Egyedül thiazid diuretikum adása nem volt megengedett, illetve az „open label” perindopril dózisa legfeljebb napi 4 mg lehetett.

A vizsgálat elsődleges végpontja a major makro- és mikrovaszkuláris események előfordulása volt. Major makrovaszkuláris események: szív- és érrendszeri halálozás, nem fatális myocardialis infarctus vagy nem fatális stroke. Major mikrovaszkuláris események: újonnan kialakult vagy romló nephropathia (microalbuminuria kialakulása, a szérumkreatinin-szint megkettőződése, legalább 200 µmol/l értéket elérve, vesepótló kezelés elkezdése, halál vesebetegség következtében) vagy retinopathia (proliferatív retinopathia kialakulása, macula oedema, diabéteszel összefüggő vakság, a retina foto-koagulációs kezelése).

Másodlagos végpontok: összalálozás, szív- és érrendszeri halálozás, major coronariaesemény (halálozás coronariaesemény következtében, beleértve a hirtelen halált, és nem fatális myocardialis infarctus), összes coronariaesemény (major coronariaesemény, néma myocardialis infarctus, coronaria-revaszkularizáció vagy kórházi felvétel instabil angina miatt), major cerebrovaszkuláris esemény (halál cerebrovaszkuláris esemény következtében vagy nem fatális stroke), és összes cerebrovaszkuláris esemény (major cerebrovaszkuláris esemény, transziens ischaemiás attack, subarachnoidealis vérzés).

További másodlagos végpontok: szívelégtelenség (halál szívelégtelenség következtében, hospitalizáció szívelégtelenség miatt vagy romló New York Heart Association stádium), perifériás érbetegség, új vagy romló nephropathia, új vagy romló retinopathia, microalbuminuria kialakulása, látásromlás, új vagy romló neuropathia, romló kognitív funkció, dementia, hospitalizáció.

Mivel a vizsgálat eredetileg tervezett követési idejének felénél az eseményráta a vártnál alacsonyabb volt, ekkor a vizsgálat protokollját két pontban módosították: az elsődleges végpont vonatkozásában a major makro- és mikrovaszkuláris eseményeket együttesen értékelik, és a vérnyomáscsökkentő ágban a követési időt 12 hónappal meghosszabbítják.

A vizsgálat során 11140 beteget randomizáltak. Kiinduláskor a betegek harmadánál szerepelt az anamnézisben major makrovaszkuláris betegség, és 10%-ban major mikrovaszkuláris betegség. A randomizált betegek kiindulási átlagvérnyomása 145/81 Hgmm volt, és a betegek 41%-ának volt 140/90 Hgmm-nél alacsonyabb vérnyomása. Kezelt hipertóniás volt a betegek 68%-a az aktív kezelésben részesülő csoportjában, ill. 69%-a a placebo csoportban. A randomizációkor a betegek 47%-a részesült 2–4 mg „open label” perindopril-kezelésben. Ezen túlmenően a betegek 47%-a szedett thrombocitaaggregáció-gátlót, 35%-a koleszterinszint-csökkentő gyógyszert, és 91%-a orális antidiabetikumot.

Az átlagos követési idő 4,3 év volt (24005 betegév az aktív kezelésben részesülő csoportban és 23845 betegév a placebo-csoportban).

A követési idő során az aktívan kezelt csoportban a szisztolés vérnyomás átlagosan  $5,6 \pm 0,2$  Hgmm-rel, a diasztolés vérnyomás átlagosan  $2,2 \pm 0,1$  Hgmm-rel csökkent a placebo-csoportéhoz képest (1. ábra).

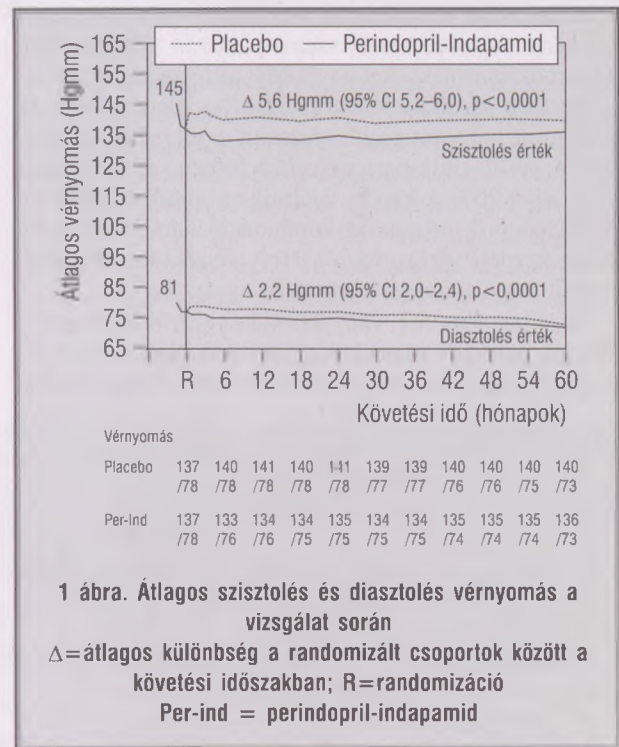
A vizsgálat végén nem volt szignifikáns különbség a két csoport között a HbA<sub>1c</sub> (6,9%), éhomi plazmaglukóz (7,2 mmol/l), összkoleszterin (5,0 mmol/l) és HDL-koleszterin (1,0 mmol/l) értékében. Az aktívan kezelt csoportban a vizsgálat végén kevesebb beteg szedett egyéb vérnyomáscsökkentőt, mint a placebo-csoportban (74% vs. 83%), de a lipidcsökkentő, thrombocytáaggregáció-gátló és antidiabetikus kezelés hasonló arányú volt a két csoportban.

A vizsgálat ideje alatt a major makro- és mikrovaszkuláris események száma 861 (15,5%) volt az aktívan kezelt csoportban és 938 (16,8%) a placebo-csoportban (relatív rizikócsökkenés (RRR): 9%; 95%-os megbízhatósági határok [CI]: 0–17%;  $p=0,041$ ; 2. ábra). Az aktív kezelés hatása hasonló volt a makro- és mikrovaszkuláris végpontokra, bár ez külön-külön nem volt szignifikáns.

A vizsgálat során az aktívan kezelt csoportból 408 (7,3%), a placebo-csoportból 471 (8,5%) halt meg (RRR 14%; 95% CI 2–25;  $p=0,025$ ; 2. ábra). A kisebb összalózást az aktív csoportban a kevesebb kardiovaszkuláris okú haláleset magyarázza (3,8% vs. 4,6%; RRR 18%; 95% CI 2–32%;  $p=0,027$ ; 3. ábra).

Kevesebb coronariaesemény volt az aktívan kezelt csoportban, mint a placebo-csoportban (8,4% vs. 9,6%; RRR 14%; 95% CI 2–24;  $p=0,020$ ; 3. ábra). Nem volt szignifikáns különbség a két csoport között a cerebrovaszkuláris eseményekben és a szívelégtelenségben (3. ábra).

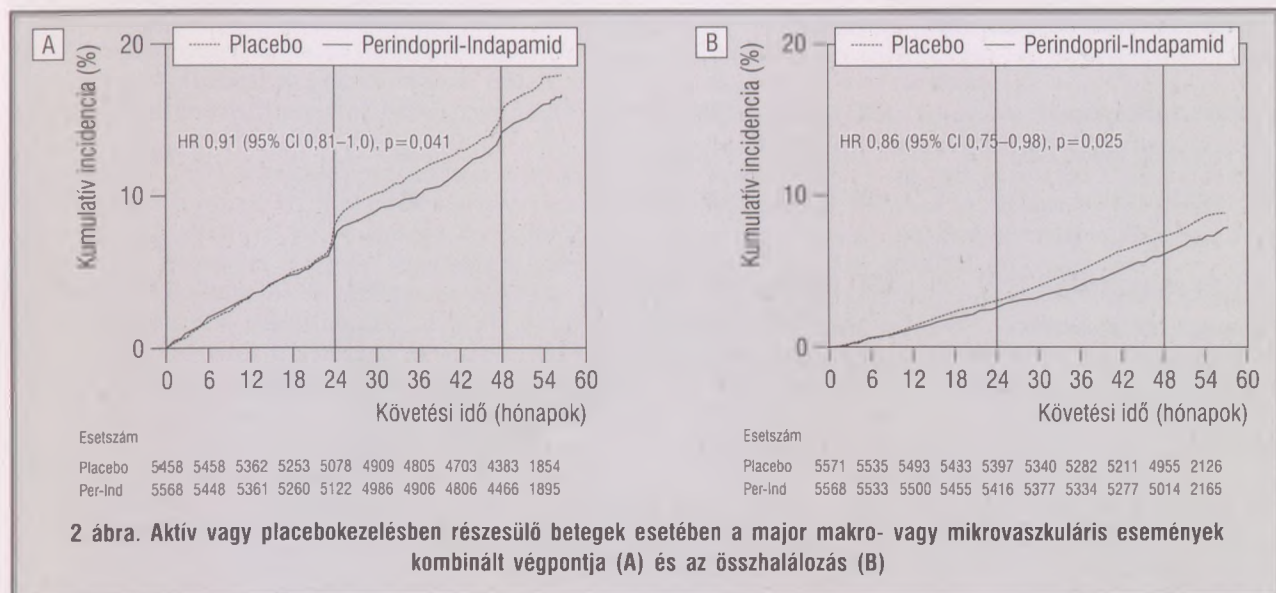
Az aktív kezelés az összes veseszövődmény 21%-os csökkenését eredményezte (95% CI 15–27%;  $p<0,0001$ ),



1. ábra. Átlagos szisztolés és diasztolés vérnyomás a vizsgálat során  
 $\Delta$ =átlagos különbség a randomizált csoportok között a követési időszakban; R=randomizáció  
 Per-ind = perindopril-indapamid

melynek háttérében döntően a kevesebb újonnan keletkező microalbuminuria volt az aktívan kezelt csoportban (19,6% vs. 23,6%; RRR 21%; 95% CI 14–27%;  $p<0,0001$ ; 3. ábra). Retinopathia vonatkozásában nem volt különbség a két csoport között (3. ábra).

Az ADVANCE vizsgálatban a perindopril és indapamid fix kombinációjának rutinszerű alkalmazása 2-es típusú diabeteses betegekben csökkentette a halálozást és a major makro- és mikrovaszkuláris események előfordulását. Aktív kezelés mellett szignifikánsan csökkent a coronaria- és renális események száma is,



2. ábra. Aktív vagy placebokezelésben részesülő betegek esetében a major makro- vagy mikrovaszkuláris események kombinált végpontja (A) és az összalózás (B)

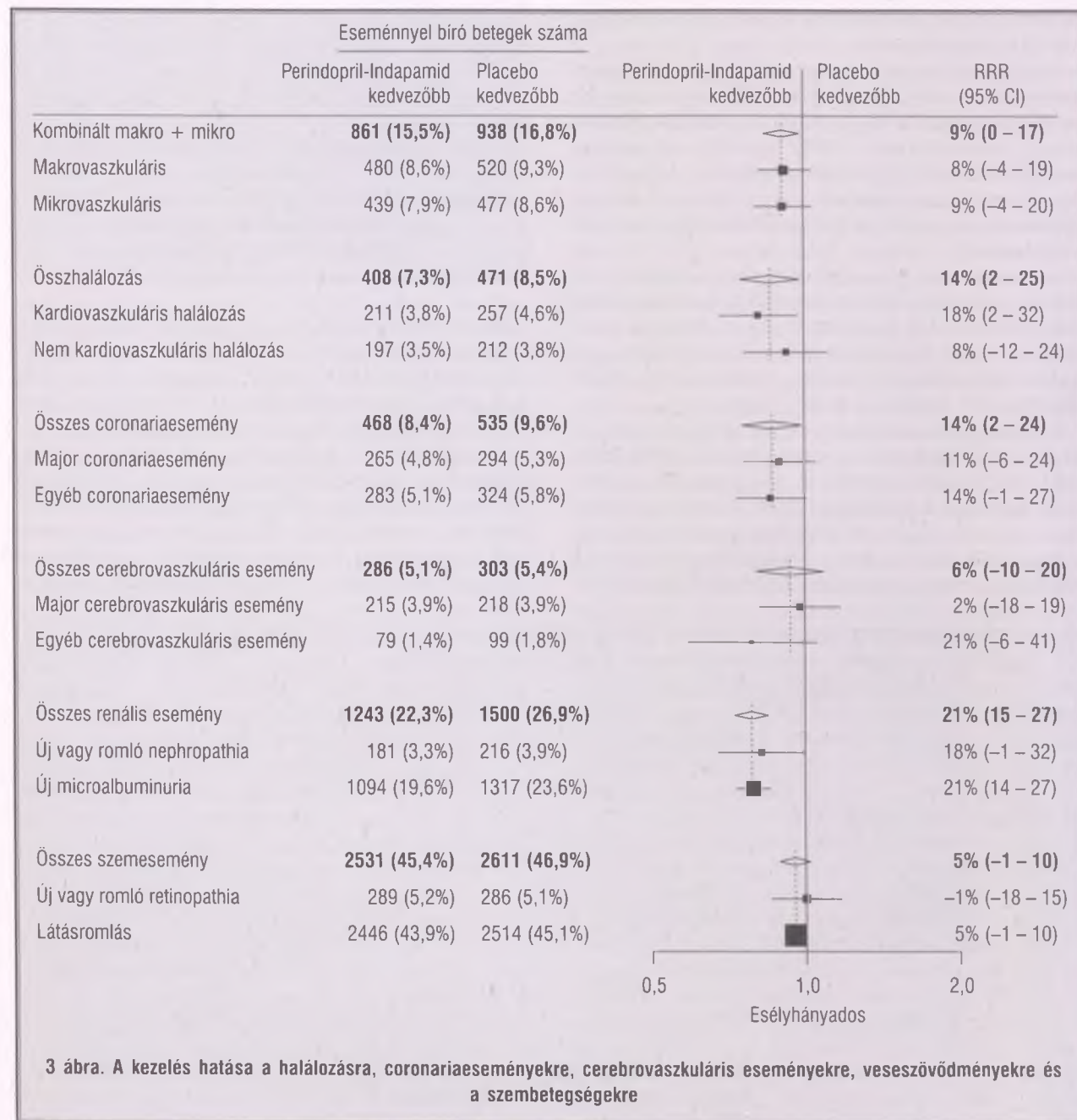
azonban nem csökkent az összes cerebrovaszkuláris esemény és diabeteses szemelváltozás előfordulása. Ezeket az eredményeket egyébként aktívan kezelt betegcsoportban sikerült elérni: a vizsgálat végén a betegek több mint háromnegyede részesült a vizsgálati gyógyszeren kívül antihipertenzív kezelésben, és a betegek több mint 90%-a kapott valamilyen antidiabetikumot. A perindopril-indapamid kombináció hatása független volt a kezdeti vérnyomástól, HbA<sub>1c</sub>-értéktől, életkortól, nemtől vagy anamnesztikus érbetegségtől.

Az átlagosan 4,3 éves követési idő alatt a major makro- vagy mikrovaszkuláris események előfordulását 16,8%-ról 15,5%-ra csökkentette a perindopril-inda-

mid kezelés, ami azt jelenti, hogy minden 66 kezelt beteg közül egy beteg legalább egy major vaszkuláris eseményét lehetne megelőzni öt éves kezeléssel.

Az érszövődmények csökkentésében döntő része volt annak, hogy aktív kezelés hatására a szív- és érrendszeri halálozás kockázata 18%-kal csökkent.

Az ADVANCE vizsgálatban 20%-kal kevesebb betegben alakult ki microalbuminuria perindopril-inda-  
pamid kezelés mellett, mint a placebo csoportban. Ez összecseng azzal a korábbi észleléssel, hogy placebóval vagy kalciumantagonistával összehasonlítva az ACEI-k hatásosan előzik meg a microalbuminuria kialakulását.<sup>14</sup> Az ACEI-kezelésről azt is igazolták, hogy mérsék-





li a macroalbuminuria stádiumába való progressziót.<sup>14</sup> Az új vagy rosszabbodó nephropathia incidenciájának aktív kezelés mellett észlelt csökkenése az ADVANCE vizsgálatban, bár határérték-szignifikanciájú, megfelel a korábbi irodalmi adatoknak. A nephropathia progressziójának lassítása azért is lényeges, mert előrehaladott veseelégtelenségben a szív- és érrendszeri kockázat, a hirtelen halál előfordulásának kockázata is jelentősen nő.<sup>2,6</sup> Az ACEI-kezelés a kardiovaszkuláris és a renális kockázat csökkentésében egyidejűleg lehet hatásos.

A vizsgálat eredményei szerint 79 beteg 5 éves perindopril-indapamid kezelésével egy diabeteses beteg halála lenne megelőzhető. Jelenleg mintegy 246 millió cukorbeteg van a földön.<sup>5</sup> Ha az összes betegnek csupán a felét, 123 millió beteget kezelnénk perindopril-indapamid kombinációval az ADVANCE vizsgálatban alkalmazott módon, akkor az elkövetkező öt évben ezzel 1,55 millió haláleset lenne megelőzhető. Ez évi 311000 megelőzhető halálesetet jelent.

A perindopril-indapamid kombináció szerepe a diabeteses betegek érszövődményeinek csökkentésében igen meggyőző az ADVANCE tanulmány alapján. Nehéz azonban elvonatkoztatni a két csoport közötti, átlagosan 5,6/2,2 Hgmm-es, szignifikáns ( $p < 0,001$ ) vérnyomáskülönbségtől, hiszen az érrendszeri kockázat csökkenésének egy részét ez annak ellenére magyarázhatja, hogy a hypertonia nem volt bevonási kritérium a vizsgálat során. Mégis, a bevont betegek 68, ill. 69%-a kezelt hypertóniás volt, és az antihypertenzív kezelés ellenére a vizsgálat kezdetén átlagvérnyomásuk 145/81 Hgmm volt. Az ESH/ESC 2007-es ajánlása értelmében a diabeteses betegek célvérnyomás-értéke  $< 130/80$  Hgmm, és az antihypertenzív gyógyszeres kezelés már a magas-normális vérnyomástartományban elkezdendő.<sup>15</sup> A vizsgálat betegeinek döntő többségében tehát a mai ajánlás szerint a vérnyomáscsökkentő kezelés javasolható lenne. A vizsgálat végére az aktív kezelési ágban az átlagvérnyomás 136/73 Hgmm volt. Ilyen betegpopulációban hasonló tanulmányokban ehhez hasonló célvérnyomás-értéket korábban nem sikerült elérni. A tanulmányban alkalmazott kezelés hatásos eszköz lehet a diabetes világméretű terjedése hatásainak mérséklésére.

A vizsgálat tehát mindenképpen felhívja a gyakorló orvos figyelmét arra, hogy a javasolt célvérnyomás-értékek elérhetők, és ezzel az érrendszeri szövődmények száma és a diabeteses betegek halálozása is jelentős mértékben csökkenthető. A vérnyomáscsökkentés hatásos eszköze a perindopril-indapamid kombináció. Az ADVANCE vizsgálatban a betegek kevesebb mint fele részesült sztatinkezelésben, és alig több mint 60%-a thrombocytáaggregáció-gátló kezelésben. A hatékony vérnyomáscsökkentő kezelés mellett a sztatin- és aspirinkezelés szélesebb körben történő alkalmazása is további haladást (i. „advance”) jelenthet a cukorbetegkeg érrendszeri kockázatának csökkentésében.

## Irodalom

1. **Advance Collaborative Group:** Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; **Published online September 2, 2007 DOI:** 10.1016/S0140-6736(07)61303-8.
2. **Anavekar NS, McMurray JJ, Velazquez EJ:** Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2004; **351:** 1285-1295.
3. **Borch-Johnsen K, Kreiner S:** Proteinuria: Value as a predictor of cardiovascular mortality in insulin dependent diabetes mellitus. *BMJ Clin Res Ed* 1987; **294:** 1651-1654.
4. **Centers for Disease Control and Prevention (CDC):** Incidence of end-stage renal disease among persons with diabetes – United States, 1990-2002. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2005; **54:** 1097-1100.
5. *Diabetes Atlas; 3rd Edition; IDF, 2006.*
6. **Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY:** Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004; **351:** 1296-305.
7. **Grundey SM, Benjamin IJ, Burke GL, Chait A, Eckel RH, Howard BV:** Diabetes and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 1999; **100:** 1134-1146.
8. **Heart Protection Study Collaborative Group:** MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; **361:** 2005-2016.
9. **Klein R:** Hyperglycemia and microvascular and macrovascular and macrovascular disease in diabetes. *Diabetes Care* 1995; **18:** 258-268.
10. **Laasko M, Lehto S:** Epidemiology of macrovascular disease in diabetes. *Diabetes Rev* 1997; **5:** 294-315.
11. **Segura J, Ruilope LM, Zanchetti A:** On the importance of estimating renal function for cardiovascular risk assessment. *J Hypertens* 2004; **22:** 1635-1639.
12. **Sowers JR, Epstein M:** Diabetes mellitus and associated hypertension, vascular disease, and nephropathy. An update. *Hypertension* 1995; **26:** 869-879.
13. **Stern N, Marcus Y:** Hypertension in diabetes: the role of the vasculature. *Curr Hypertens Rep* 2004; **6:** 90-97.
14. **Strippoli GFM, Craig MC, Schena FP, Craig JC:** Role of blood pressure targets and specific antihypertensive agents used to prevent diabetic nephropathy and delay its progression. *J Am Soc Nephrol* 2006; **17:** S153-55.
15. **The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC):** 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *Journal of Hypertension* 2007; **25:** 1105-1187.
16. **UK Prospective Diabetes Study Group:** Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998; **317(7160):** 703-713 (Erratum in: *BMJ* 1999; 318: 29).

17. **UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group:** Intensive blood-glucose control with sulfonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; **352**: 837-853.
18. **Wild S, Roglic G, Green A:** Global prevalence of diabetes: estimate for 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004; **27**: 1047-1053.
19. **Yip J, Mattock M, Morocutti A, Sethi M, Trevisan R, Verbeti G:** Insulin resistance in insulin-dependent diabetic patients with microalbuminuria. *Lancet* 1993; **342**: 883-887.

Levelezési cím: Dr. Csiky Botond  
Pécsi Tudományegyetem, ÁOK, II. Belgyógyászati Klinika és Nefrológiai Centrum  
7624 Pécs, Pacsirta u. 1.  
E-mail: botond.csiky@gmail.com



Servier  
Cardiovascular

**ARMIX® KOMB**  
JOBB VÉRYOMÁSKONTROLL

**ARMIX® 4-8 mg**

perindopril

naponta 1x

Biztonságot ad

# Nem jelent veszélyt a Braunwald-ciklus



## HA VAN, AMI MEGVÉD

**Rövidített alkalmazási előírás**

ARMIX KOMB tableta 30x 1,25 mg indapamid, 4,00 mg perindopril-terc-butilamin tablettánként. ATC kód: CO9BA04. Terápiás javallatok: Esszenciális hypertonia kezelésére, azoknak a betegeknek, akiknek a perindopril önmagában nem volt elegendő a vérnyomás beállítására. Hatásmechanizmus: A két hatóanyag (perindopril és indapamid) együttes alkalmazásakor additív vérnyomáscsökkentő hatás érvényesül. Adagolás és alkalmazás: Adagja naponta egyszer egy tablettát Armix Komb, lehetőleg reggel, étkezés előtt. Amennyiben lehetséges, ajánlott a hatásos adagot az egyes összetevőkkel - perindoprilal - egyénre szabottan beállítani. Ha klinikailag indokolt, a perindopril monoterápiáról Armix Komb tablettára való áttérés megfontolható. Súlyos veseelégtelenség esetén (ha a kreatinin clearance <30 ml/min), a készítmény alkalmazása ellenjavallt. Mérsékelt súlyos veseelégtelenség esetén (ha a kreatinin clearance 30-60 ml/min), a maximális dózis naponta egy Armix Komb tablettát. Ha a kreatinin clearance 60 ml/min, vagy nagyobb, az adagot nem szükséges módosítani. A kezelés során rendszeresen ellenőrizni kell a szérum kreatinin és kálium értéket. Gyermekekben az Armix Komb nem alkalmazható mivel a hatóanyagokra és tolerálhatóságra vonatkozóan sem monoterápiában, sem kombinációban nincs elegendő klinikai tapasztalat. A készítmény ACE-gátlót tartalmaz, ezért alkalmazása terhesség és szoptatás alatt ellenjavallt. Nem ajánlott kombináció: Litium. Nemkívánatos hatások, mellékhatások: a perindopril a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer gátlása révén csökkenti az indapamid által okozott hypokalaemiát. Az Armix Komb-bal kezelt betegek 4%-nál észlelték hypokalaemiát (kálium szint <3,4 mmol/l). Orvosi rendelvényre kiadható gyógyszerkészítmény. (V) 30 °C alatt tárolandó. A forgalombahozatali engedély jogosultja és száma: Les Laboratoires Servier, OGYI-T-20187/01. Az alkalmazási előírás ellenőrzésének dátuma: 2006. július 28. A közfinanszírozás alapjául elfogadott ára: 2160 Ft, a támogatás összege: 1469 Ft, a térítési díj: 691 Ft. Az árak 2007. július 1-től érvényesek. A mindenkor aktuális árakkal kapcsolatos bővebb információkat az OEP honlapján - www.oep.hu - található.

Alkalmazás előtt tanulmányozza a teljes alkalmazási előírást!

ARMIX® tableta 30x 4 mg ill. 8 mg tableta 4,00 mg ill. 8,00 mg perindopril tablettánként. ATC kód: CO9AA04. Terápiás javallatok: Hypertonia, Szívelégtelenség. Kardiovaszkuláris történések rizikójának csökkentése myocardialis infarktuson és/vagy revaszkularizáción átesett, egyensúlyban lévő koszorúérbetegek esetében. Adagolás és alkalmazás: Hypertonia: A kezdő adag naponta egyszer (reggel) 4 mg ARMIX®. Ha a vérnyomáscsökkentés nem kielégítő, a dózis egy hónap után napi egyszer 8 mg-ra emelhető. Szívelégtelenség: Az ajánlott kezdő dózis napi 2 mg, amit 1-2 hét elteltével napi egyszeri 4 mg ARMIX®-re lehet emelni. Az ARMIX® kezelés megkezdése előtt a diuretikum adagját csökkenteni kell. Kardiovaszkuláris történések rizikójának csökkentése: Az ARMIX® kezdő dózisa napi 4 mg az első két hétben, majd ez napi 8 mg-ra emelhető a vesefunkció függvényében. Idős betegek kezdő dózisa napi egyszer 2 mg az első héten, ezt követően emelhető az adag napi 8 mg-ra, a vesefunkció függvényében. Veseelégtelenség: Az adagolást a veseelégtelenség mértékéhez kell igazítani. A perindoprilát dialízis clearance-e 70 ml/min. Májködés: Nincs szükség dózismódosításra. Gyermekekben a hatékonyságra/tolerálhatóságra vonatkozóan kellő tapasztalat hiányában nem alkalmazható. ARMIX® tablettát szedése étkezés előtt javasolt. Ellenjavallatok: A készítmény bármely összetevőjével vagy egyéb ACE-gátlóval szembeni túlérzékenység a körleózményben. Angioneurotikus oedema a körleózményben. Terhesség vagy szoptatás. Mellékhatások: gyakoriak (1/10 - 1/100) köhögés, fulladás, hányinger, hányás, hasi fájdalom, dyspepsia, hasmenés, székrekedés, bőrkiütés, viszketés, fejfájás, szédülés, fáradtság, anorexia, szédülés, fuldolás, látászavar, izomgörcs, paraesthesia, hypotonia. Csomagolás 30 db tablettát. Kiadhatóság: III/1 csoport. Orvosi rendelvényre kiadható gyógyszerkészítmény. (V) 30 °C alatt tárolandó. A forgalombahozatali engedély jogosultja és száma: Les Laboratoires Servier, OGYI-T-9179/01 (Armix 4 mg tabl.) és OGYI-T-9180 (Armix 8 mg tabl.). Armix 4 mg közfinanszírozás alapjául elfogadott ára: 1697 Ft, a támogatás összege: 1203 Ft, a térítési díj: 494 Ft. Armix 8 mg közfinanszírozás alapjául elfogadott ára: 2633 Ft, a támogatás összege: 2234 Ft, a térítési díj: 399 Ft. Az árak 2007. július 1-től érvényesek. A mindenkor aktuális árakkal kapcsolatos bővebb információkat az OEP honlapján - www.oep.hu - található.

\* Az ASCOT-vizsgálat egy többcentrumos, prospektív, randomizált, 19257 hipertóniában szenvedő beteg részvételével. Az amlodipin + perindopril kezelési ágban nagyobb mértékben csökkent a CV végpontok kockázata, valamint ezen az ágon a betegek vérnyomása a vizsgálat teljes időtartama alatt alacsonyabb volt az atenolol + bendroflumethazid terápiához képest. A vizsgálat második évétől a betegek többsége perindoprilra is kapott. \*\* Nem térszkenyezett indikáció. 1. Dahlöf B et al. The Lancet 2005;366 (9489):895-906. 2. EUROPA investigators. The EUROPA Study. Lancet 2003;362:782-788. 3. Berthel K et al. Blood Press. 2004;13:7-13. 4. Cleland et al. Eur Heart Failure 2005;7(6):1070-5



Részletesebb információ: Servier Hungária Kft. 1062 Budapest, Váci út 1-3. Telefon: (06-1)238-7799, Fax: (06-1)238-7966

# DIAPREL® MR

gliclazide 30mg

2-4 tableta

## a legjobb formában



- ✓ Hatékony<sup>1</sup>
- ✓ Biztonságos<sup>1</sup>
- ✓ Pancreas szelektív<sup>2</sup>
- ✓ Béta-sejt protektív<sup>3</sup>

1. Scherthner 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. KimotoK, 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:** 2-es típusú nem inzulindependens diabetes mellitus (NIDDM) kezelése felnőttek esetében, amennyiben az diétával, testmozgással és súlycsökkentéssel nem tartható egyensúlyban. **Adagolás:** A Diaprel® MR retard tableta napi adagja 1-4 tableta, azaz 30-120 mg; ezt naponta egyszerre, szétrágás nélkül lehetőség szerint a reggeli elfogyasztásakor kell bevenni. **Kezdő adag.** A javasolt kezdő adag 30 mg. Ha a vércukorszint kontrollja nem megfelelő, az adag fokozatosan napi 60, 90 vagy 120 mg-ra növelhető. **Ellenjavallatok:** Gliklaziddal, egyéb szulfonilurea-származékokkal, vagy a készítmény segédanyagaival szembeni túlérzékenység; 1-es típusú diabetes, diabeteses pre-kóma és kóma, diabeteses ketoacidosis, súlyos vese- vagy májelégtelenség, mikonazol kezelés, szoptatás időszaka. **Gyógyszerkölcsonhatások:** Nem engedélyezett kombinációk Mikonazol (szisztémás készítményként vagy szájüregi folyamatok kezelésére javallt gélként): fokozza a gliklazid vércukorszint-csökkentő hatását, hypoglykaemiás tüneteket, ill. hypoglykaemiás kómát is előidézhet. **Nem javallt kombinációk** Fenilbutazon (szisztémásan adva): fokozza a szulfonilureák hypoglykemizáló hatását, (kiszorítja a szulfonilureákat plazmafehérje-kötésükből és/vagy csökkenti eliminációjukat.) Ajánlatos más, gyógyszerkölcsonhatásokat ritkábban okozó gyulladásgátlót alkalmazni. **Nem kívánatos hatások, mellékhatások:** **Hypoglykaemia** Minden szulfonilurea, így a Diaprel® MR retard tableta is okozhat hypoglykaemiát, különösen nem rendszeres időközönkénti étkezés esetén vagy ha étkezések kimaradnak. **Gastrointesztinális zavarok:** hasi fájdalmak, hányinger, hányás, emésztési zavarok, hasmenés és székrekedés. Ezek a mellékhatások megelőzhetőek, illetve gyakoriságuk csökkenthető ha a beteg a gliklazidot reggeli közben veszi be. **Farmakodinamiás tulajdonságok:** A gliklazid vércukorszint-csökkentő hatású orális antidiabetikum, melyet N-atomot és endociklikus kötést tartalmazó heterociklusos gyűrűje különböztet meg a többi szulfonilurea-származéktól. A gliklazid a hasnyálmirigyben található Langerhans-szigetek  $\beta$ -sejtjeinek inzulinszekrécióját serkentve csökkenti a vér glükózsintjét. A postprandiális inzulin- és C-peptid-elválasztás gliklazid adása után észlelhető fokozódása 2 éves kezelés után is kimutatható. Ezen metabolikus hatásokon túlmenően a gliklazid haemovasculáris hatásokkal is rendelkezik. **Csomagolás:** 60 db tableta bliszterben, faltkartonban. **Megjegyzés:** + (egy keresztes) **Kiadhatóság:** II./1. csoport Orvosi rendelvényre kiadható gyógyszerkészítmények (V) Az alkalmazási előírás OGYI-eng. száma: 8011/55/05 Kf. **Alapjúl elf.ár: 1695 Ft, tám.összege: 932 Ft, térítési díj: 763 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.



# A C-REAKTÍV PROTEIN ÉS A CUKORBETEGSÉG

Dr. Sármán Beatrix,<sup>(1)</sup> Dr. Pusztai Péter,<sup>(1)</sup> Bakos Franciska oh., Dr. Somogyi Anikó,<sup>(1)</sup> Dr. Tulassay Zsolt<sup>(1,2)</sup>

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

(2) Magyar Tudományos Akadémia – Semmelweis Egyetem Gasztroenterológiai és Endokrinológiai Kutatócsoport, Budapest

**ÖSSZEFOGLALÁS:** Cukorbetegekben a szív- és érrendszeri (CV) szövődmények kialakulása a halálozás leggyakoribb oka. Diabetesben az érlemezésedés fiatalabb életkorban jelentkezik és lefolyása súlyosabb, mint a nem cukorbeteg egyéneknél. Több vizsgálat eredménye igazolta, hogy a krónikus gyulladás alapvető szerepet játszik az érlemezésedés kialakulásában. A C-reaktív protein (CRP) olyan, a szérumból kimutatható akut fázis fehérje, amelynek növekedett koncentrációja a szervezetben zajló gyulladásos folyamatra utal. Klinikai vizsgálatok igazolták, hogy a CRP-szint mérsékelt növekedése – igen érzékeny módszerrel mérve – jelzi a szervezetben zajló krónikus gyulladást, de utal a CV betegségek kialakulásának nagyobb kockázatára is. Növekedett hs-CRP-koncentráció mellett az inzulinrezisztencia kialakulásának és a cukorbetegség kifejlődésének kockázata is fokozott. A közlemény a CRP-szint jelentőségét és lehetséges szerepét tekinti át a szív- és érrendszeri betegségek és a cukorbetegség kialakulásában.

**Kulcsszavak:** C-reaktív protein, diabetes mellitus, krónikus gyulladás, atherosclerosis, szív- és érrendszeri betegség

Sármán B, Pusztai P, Bakos F, Somogyi A, Tulassay Zs: C-REACTIVE PROTEIN AND ITS ROLE IN DIABETES MELLITUS

**SUMMARY:** In diabetes mellitus cardiovascular disease (CV) is a major cause of morbidity and mortality. Vascular disease in diabetes develops at younger age and it is more severe than in non-diabetic subjects. Several studies have confirmed that chronic inflammation plays a key role in the development of atherosclerosis. C-reactive protein (CRP) is an acute phase protein increased in inflammatory states. Recent evidences suggest, that mild elevation of CRP concentration – measured by high sensitive assay – is not only a marker of chronic inflammation, but predicts future CV disease. Elevation of hs-CRP is also associated with an increased risk of insulin resistance and diabetes development. This review summarizes the importance of hs-CRP concentration and its possible role in atherogenesis and diabetes mellitus.

**Key words:** C-reactiv protein, diabetes mellitus, chronic inflammation, atherosclerosis, cardiovascular disease

Magy Belorv Arch. 2007; 60. 513–522.

A gyulladás a szervezet védekező válasza károsító hatásokra (1. táblázat). A gyulladásos válasz részeként különböző mediátorok, citokinek és ún. akut fázis fehérjék szabadulnak fel. Az akut gyulladás a szervezetet védi, azonban krónikussá válása betegség okozója lehet.

A gyulladás szerepe az érlemezésedés kialakulásában évtizedek óta vizsgálat tárgya.

Az eddigi kutatási eredmények arra utalnak, hogy a gyulladás az érlemezésedés minden lépésében szerepet játszhat: az endothel kóros működésének kialakulásában, a monocyták felhalmozódásában és aktivációjában, a lipidek felhalmozásában, az angiogenesisben, a thrombosisban és a komplementaktivációban is.

Nem ismert azonban az, hogy a krónikus gyulladás és az érlemezésedés közti kapcsolatot az érfal gyulladása, a szérumban lévő gyulladásos tényezők okozzák, vagy a két tényező együttes hatása érvényesül-e.

Nem ismert a gyulladás és egyéb kockázati tényezők érlemezésedésre gyakorolt együttthatása sem. A vakcináció, illetve az antimikrobás kezelés humán vizsgálatokban ellentmondásos eredményeket hozott.<sup>6,20,26,40</sup>

## C-reaktív protein

A C-reaktív proteint (CRP) 1930-ban Tillet és Franxer fedezte fel. A CRP akut fázis fehérje, amely a szervezet gyulladásos állapotáról tájékoztat.

A CRP elnevezés a fehérje *Streptococcus pneumoniae* C poliszacharidjához kötődő képességéből született. A CRP kalcium jelenlétében specifikusan kötődik a kórokozók poliszacharidjaihoz, aktiválja a klasszikus komplementutat és opsonizálja a ligandokat phagocitosisra.<sup>6,17,40</sup>

### 1. táblázat. A gyulladási válasz főbb lépései<sup>17,31</sup>

- vazodilatáció
- növekedett érpermeabilitás
- gyulladási sejtek felhalmozódása az érintett területen
- gyulladási mediátorok felszabadulása (vazoaktív aminok, prosztanoidok, reaktív oxigéngyökök)
- citokinek felszabadulása (pl. macrophagokból IL-1 és IL-6)

A CRP-t májsejtek termelik gyulladási citokinek, elsősorban IL-6 hatására. Újabb adatok szerint azonban más szervekben is (pl. szív, vese, adipocyták, atheroscleroticus plakk... stb.) is képződhet CRP.<sup>24,40,41</sup>

Akut gyulladásban a CRP szintje 6 órán belül kezd növekedni, és koncentrációja 8 óránként megkétszereződhet. Csúcsértékét kb. 50 óra múlva éri el.<sup>17,40</sup>

### Nagy érzékenységű CRP (hs-CRP: high sensitivity CRP)

A hs-CRP elnevezés olyan új módszert jelent, amellyel a CRP-szint kisebb koncentrációban is biztonsággal

mérhető a hagyományos assay-khez képest. A standard CRP assay csak az akut gyulladás igazolására és monitorozására alkalmas. A nagy érzékenységű assay kidolgozásával a CRP-szint sokkal kisebb tartományban is megbízhatóan mérhető, ezért a szubklinikus, ill. krónikus gyulladási folyamatok is kimutathatóak, nem csak a sepsis.<sup>20,40</sup>

### A CRP lehetséges szerepe az atherosclerosis kialakulásában

A hs-CRP egyrészt a krónikus gyulladás jelzője, de közvetlen módon is hozzájárulhat az érlemezés kialakulásához (2. táblázat).

### A CRP szerepe cukorbetegségben

Cukorbetegségben az érlemezés korábban és súlyosabb formában jelentkezik, mint a nem cukorbetegségben. A magas vércukorszint egyedül azonban nem magyarázza a szív- és érrendszeri betegségek gyakoribb és súlyosabb előfordulását.

A klinikai vizsgálatok eredményei szerint a hs-CRP növekedett szintje a kardiovaszkuláris (CV) betegségek kialakulásának nagyobb kockázatát jelentheti, de szere-

### 2. táblázat. A CRP hatása az artériákra és lehetséges szerepe az érlemezés kialakulásában

A CRP:

Endothel káros működése	<ul style="list-style-type: none"><li>• humán endothelsejtekben növeli az adhéziós molekulák sejt felszíni expresszióját: ICAM-1, E-szelektin, VCAM</li><li>• humán aortaendothel-sejtekben csökkenti az eNOS expresszióját és aktivitását</li><li>• csökkenti eNOS-aktivitás miatt csökken a vazodilatátor NO mennyisége, megváltozhat az értónus</li><li>• csökkenti a prosztaciklin-aktiváz aktivitását, és a prosztaciklintermelést</li><li>• az érfal simaizomsejtjein az angiotenzin-1-receptor fokozott regulációját okozza</li><li>• serkenti a simaizomsejtek migrációját és proliferációját</li><li>• humán aortaendothel-sejtkultúrához CRP-t adva a LOX-1 fokozottá válik:<ol style="list-style-type: none"><li>1. az oxidált LDL-t az endothelsejtek a LOX-1-receptoron keresztül veszik fel</li><li>2. az oxidált LDL-LOX-1 kötődés a szuperoxid gyökök képződését fokozza, és aktiválja az NF-kappaB rendszert</li><li>3. a LOX-1 serkenti a monocytakötődést az endothelsejtekhez</li></ol></li></ul>
Monocyták, lipid-akkumuláció, plakkformáció	<ul style="list-style-type: none"><li>• kimutatható az atheroscleroticus plakkban</li><li>• az MCP-1-termelést fokozza</li><li>• aktiválja a komplementrendszer klasszikus útját, serkenti proinflammatorikus molekulák termelését és súlyosbítja a gyulladást</li><li>• a plakkban kötődhet a lipoproteinekhez, módosult lipoproteinekhez, és aktiválhatja a komplementrendszert</li><li>• natív LDL-molekulához kötődve a monocyták felveszik, így szerepe van a habos sejtek kialakulásában</li></ul>
Plakk-ruptúra, thrombosis	<ul style="list-style-type: none"><li>• humán aortaendothel-sejtkultúrában növelte a fibrinolízis gátló PAI-1 szintjét, szerepe van az atherothrombosis kialakulásában</li><li>• humán CRP transzgenikus egérben az érsérülés fokozott thrombosis-készséggel társult</li></ul>

ICAM-1: intercelluláris sejtadhéziós molekula-1 (intercellular cell adhesion molecule), VCAM: endothel sejtadhéziós molekula (vascular cell adhesion molecule), eNOS: endothelialis nitrogén-monoxid-szintáz, NO: nitrogén-monoxid, LDL: kis denzitású lipoprotein (low density lipoprotein), LOX-1: lecitin-like LDL-receptor-1, NF: nukleáris faktor, MCP-1: monocyták kemotaktikus kemokin-1 (monocyták chemoattractant chemokine-1), PAI-1: plazminogénaktivátor-inhibitor-1<sup>7,9,19,20,25,35,37,38,39,40</sup>

pet játszhat az inzulinrezisztencia és a cukorbetegség kifejlődésében is.<sup>4,12,16,18,23,27,30,31,34</sup>

### 1. A CRP az érszövődmények jelzője lehet

A krónikus gyulladás meghatározó szerepet játszik az érlemezés kialakulásában. *Danesh és mtsai* hét prospektív vizsgálat eredményeit elemezték és összefüggést találtak a növekedett hs-CRP-szint, az ischaemiás stroke, a perifériás érbetegség és a coronariabetegség kialakulásának nagyobb kockázata között.<sup>8</sup>

*Blake és mtsai* összefüggést találtak a magas vérnyomás és a hs-CRP szintje között. Vizsgálatukban a növekedett hs-CRP-szint és a hipertonia együttes jelenléte a szív- és érrendszeri kockázatot additív módon növelte.<sup>3</sup>

A FRISC II vizsgálatban akut coronaria szindrómában a korai, invazív beavatkozás azokban a betegekben volt a legeredményesebb, akikben a gyulladásos markerek koncentrációja nagyobb volt.<sup>36</sup>

Myocardialis infarctusban a sejtnecrosis stimulálja a hs-CRP-termelést és szintje párhuzamosan nő a necrosis súlyosságával. A hs-CRP csúcsertékét az infarctus után kb. 2 nappal éri el. Az infarctus lezajlása után 2 héttel mért növekedett hs-CRP-szint viszont krónikus gyulladásra utalhat és a reinfarctus nagyobb kockázatot jelent.<sup>22</sup>

A hs-CRP a szív- és érrendszeri betegség (CV) erősebb, független jelzője lehet, mint az LDL-koleszterin-szint.<sup>23,40</sup>

A klinikai vizsgálatok eredményei szerint a CRP 1,0 mg/l alatt csökkent, 1,0–3,0 mg/l között közepes, 3,0 mg/l felett pedig fokozott szív- és érrendszeri kockázatot jelent. A 10 mg/l feletti CRP-érték a kardiovaszkuláris kockázat szempontjából aspecifikus, nem informatív.<sup>3,23</sup>

### 2. A CRP szerepe inzulinrezisztenciában és 2-es típusú cukorbetegségben

A krónikus szubklinikus gyulladás fontos szerepet játszhat az inzulinrezisztencia, a 2-es típusú cukorbetegség és az érszövődmények kialakulásában, és felgyorsíthatja az érlemezés folyamatát (1. ábra).

A csökkent inzulinérzékenység fokozza a gyulladásos aktivitást, a gyulladás azonban károsan befolyásolhatja az inzulin hatását, így circulus vitiosus alakulhat ki.

A TNF-alfa, amely szintén gyulladásos marker:<sup>23</sup>

- a májban gyengíti az inzulin cukortermelésre kifejtett gátló hatását;

- serkenti a máj triglicerid- és zsírsavtermelését;
- gátolja az inzulinfüggő cukorfelvételt.

Ezek a folyamatok együttesen hozzájárulhatnak az inzulinrezisztencia kialakulásához krónikus gyulladásban.

A hs-CRP-szint növekedése pozitív összefüggést mutat az inzulinrezisztencia, a 2-es típusú cukorbetegség jelenlétével és számos más a metabolikus szindrómában kimutatott kóros tényezővel is.

A növekedett hs-CRP-szint fokozza az inzulinrezisztencia kialakulásának kockázatát függetlenül az egyéb (pl. elhízás) kockázati tényezőktől.<sup>11,21</sup>

A WOSCOPS (West of Scotland Coronary Prevention Study) vizsgálat post-hoc tanulmányában kimutatták, hogy a hs-CRP-szint a cukorbetegség kialakulásának önálló, a többi rizikótényezőtől független kockázati faktora.<sup>12</sup>

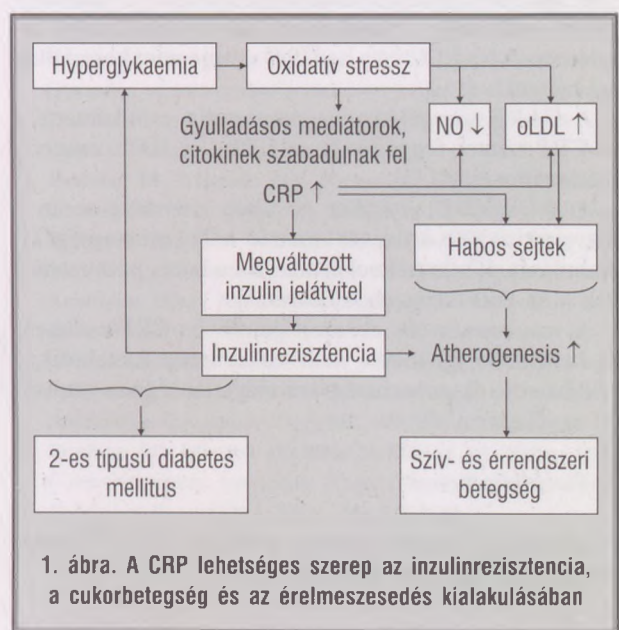
Az IRAS (Insulin Resistance Atherosclerosis Study) vizsgálatban az 5 éves követési időszak alatt a cukorbetegség és a kiindulási hs-CRP-szintek között szoros összefüggést találtak a szerzők.<sup>11</sup>

A SAHS (San Antonio Heart Study) vizsgálatba bevont személyek közül azokban volt a legnagyobb a cukorbetegség kialakulásának kockázata, akikben a kezdeti hs-CRP-koncentráció növekedett volt.<sup>15</sup>

*Tajiri és mtsai* növekedett hs-CRP-szintet találtak 2-es típusú japán cukorbetegben (n=413) az egészséges kontrollcsoport értékeihez viszonyítva. A szerzők összefüggést találtak a logaritmikus hs-CRP-érték és a testtömegindex (BMI: body mass index), az arteria carotis intima-média vastagsága, a HbA<sub>1c</sub>, a cukorbetegség fennállásának ideje és a trigliceridszintek között. Megfigyelésük szerint a hs-CRP-koncentrációt a gondos anyagcserekontroll csökkentette, amely a szénhidrátháztartás javulása mellett a betegek testsúlycsökkenésének lehet a következménye.<sup>33</sup>

### Elhízás és gyulladás

A zsírszövet mennyiségének – elsősorban a viszcerális zsírszövet – gyarapodása növeli a gyulladásos citokinek koncentrációját. Az elhízás szubklinikus gyulladást eredményez és hozzájárulhat az érlemezés kialakulásához, különösen metabolikus szindrómában,



1. ábra. A CRP lehetséges szerepe az inzulinrezisztencia, a cukorbetegség és az érlemezés kialakulásában

függetlenül attól, hogy inzulinrezisztencia és dyslipidaemia jelen van-e.<sup>10</sup>

A hs-CRP összefügg az elhízás indirekt markereivel, mint pl. a BMI-vel.<sup>40</sup>

### 3. A CRP szerepe 1-es típusú cukorbetegségben

Az 1-es típusú cukorbetegség elsősorban autoimmun gyulladás következtében, a béta-sejtek pusztulása miatt alakul ki.

*Chase és mtsai* növekedett hs-CRP-szintet találtak olyan gyermekekben, akikben egy vagy több szigetsejt-ellenes antitest már jelen volt, de a cukorbetegség még nem alakult ki. Eredményeikből azt a következtetést vonták le, hogy a növekedett hs-CRP-szint előre jelezheti az 1-es típusú cukorbetegség kialakulásának kockázatát a veszélyeztetett betegcsoportokban.<sup>4</sup>

1-es típusú cukorbetegségben a hs-CRP-szint alakulásáról kevés adat van. Több szerző növekedett hs-CRP-szintekről számol be ebben a betegcsoportban.<sup>18,30</sup> *Kilpatrick és mtsai* összefüggést találtak a hs-CRP-szint és az életkor, a női nem, a BMI, és a HbA<sub>1c</sub>-érték között.<sup>18</sup>

A növekedett hs-CRP-szint magyarázata és jelentősége még nem tisztázott 1-es típusú cukorbetegségben.

## A kezelés lehetőségei

### 1. Sztatinok

Számos eredmény utal arra, hogy a sztatinok csökkentik a hs-CRP-szintet.<sup>1</sup>

*Ridker és mtsai* a PROVE IT.TIMI vizsgálat adatait elemezték. A szerzők azt találták, hogy a hs-CRP-szint csökkentése a CV események kialakulásának kockázatát ugyanolyan arányban mérsékelte, mint az 1,8 mmol/l-nél alacsonyabb LDL-koleszterin-szint. Ez a hatás független attól, hogy a beteg részesül-e lipidcsökkentő kezelésben.<sup>28</sup> Az LDL és a hs-CRP szintje nem korreláltak egymással.

A CARE vizsgálatban a pravastatin csökkentette a hs-CRP-szintet függetlenül az LDL- és HDL-koncentráció változásától.<sup>29</sup>

A WOSCOPS vizsgálat post-hoc elemzése során a pravastatin 30%-kal csökkentette a cukorbetegség kialakulásának relatív kockázatát. Ez a hatás párhuzamos volt a hs-CRP-szint alakulásával.<sup>12</sup>

A rosuvastatin és az atorvastatin hs-CRP-csökkentő hatását is igazolták nem cukorbeteg metabolikus szindrómás és cukorbeteg szívélgtelenségben szenvedő egyéneknél.<sup>2,32</sup>

### 2. Tiazolidindionok

A glitazonok a peroxiszoma proliferátor aktivált receptor gamma agonistái a nukleólusban.

A glitazonok hatására javul az endothel kóros működése cukorbetegségben, csökken a gyulladásos markerek szintje és a reaktív oxigénradikálok (ROS: reactive oxygen species) mennyisége.

2-es típusú cukorbetegségben *Haffner és mtsai* rosiglitazon adása mellett a hs-CRP-szint jelentős csökkenéséről számolnak be.<sup>13</sup> *Chu és mtsai* szerint a glitazonkezelés akár 30%-kal csökkentheti a hs-CRP-szintet ebben a betegcsoportban.<sup>5</sup>

### 3. Életmódváltozás/fogyás

A cukorbetegség megelőző programban (Diabetes Prevention Program Study) az életmód-változtatás (testsúlycsökkentés, testmozgás, étkezési szokások változása) hatására csökkent a hs-CRP szintje is.<sup>14</sup>

Elhízott, inzulinrezisztens nőkben a fogyással párhuzamosan nőtt inzulinérzékenységük és csökkent a hs-CRP-koncentráció.<sup>10</sup>

### 4. Metformin

A metformin károsodott glukóztoleranciában és 2-es típusú cukorbetegségben is csökkenti a hs-CRP szintjét.<sup>5,14</sup>

## Összefoglalás

Cukorbetegségben a szív- és érrendszeri betegségek korábban és súlyosabb formában jelentkeznek, mint a nem cukorbeteg egyéneknél. Az elmúlt évek kutatási eredményei egyre több adatot szolgáltatnak arról, hogy az érrelmeszesedés kialakulásában a krónikus gyulladás fontos szerepet játszik.

A hs-CRP a krónikus gyulladás érzékeny jelzője lehet. Klinikai vizsgálatok igazolták, hogy növekedett hs-CRP-szint mellett nő a szív- és érrendszeri betegségek kialakulásának kockázata. Újabb eredmények azt is kimutatták, hogy a növekedett hs-CRP-szint, az inzulinrezisztencia és a cukorbetegség kialakulása között is szoros kapcsolat lehet.

További vizsgálatok szükségesek ahhoz, hogy a hs-CRP helyét pontosan meghatározzuk a CV betegségek és a preadiabetes állapotok szűrésében. Nem ismert, hogy a hs-CRP-szint csökkentése hosszú távon hogyan befolyásolja e kórállapotok alakulását. Az eddigi adatok azt mutatják, hogy a növekedett hs-CRP-szint mellett fokozott a cukorbetegség és a szív- és érrendszeri betegségek kialakulásának kockázata, ezért erre a betegcsoportra a kezelőorvosnak különösen figyelnie kell.

## Köszönetnyilvánítás

A munka a 448/2006 ETT pályázat és a Magyar Diabetes Társaság segítségével valósult meg.



## Irodalom

1. **Balk EM, Lau J, Goudas LC, Jordan HS, Kupelnick B, Kim LU, Karas RH:** Effects of statins on nonlipid serum markers associated with cardiovascular disease: a systematic review. *Ann Intern Med* 2003; **139**: 670-682.
2. **Betteridge J, Gibson M; ANDROMEDA Study Investigators:** Effects of rosuvastatin and atorvastatin on LDL-C and CRP levels in patients with type II diabetes ANDROMEDA results. *Atheroscler* 2004; (Suppl 5): 107, Abstract M 464.
3. **Blake GJ, Rifai N, Buring JE, Ridker PM:** Blood pressure, C-reactive protein, and risk of future cardiovascular events. *Circulation* 2003; **108**: 2993-2999.
4. **Chase HS, Cooper S, Osberg I, Stene LC, Barriga K, Norris J, Eisenbarth GS, Rewers M:** Elevated C-Reactive Protein Levels in the Development of Type 1 Diabetes. *Diabetes* 2004; **53**: 2569-2573.
5. **Chu NV, Kong AP, Kim DD, Armstrong D, Baxi S, Deutsch R, Caulfield M, Mudaliar SR, Reitz R, Henry RR, Reaven PD:** Differential effects of metformin and troglitazone on cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002; **25**: 542-549.
6. **du Clos TW:** Function of C-reactive protein. *Ann Med* 2000; **32**: 274-278.
7. **Danenberg HD, Szalai AJ, Swaminathan RV, Peng L, Chen Z, Seifert P, Fay WP, Simon DI, Edelman ER:** Increased thrombosis after arterial injury in human C-reactive protein-transgenic mice. *Circulation* 2003; **108**: 512-515.
8. **Danesh J, Collins R, Appleby P, Peto R:** Association of fibrinogen, C-reactive protein, albumin, or leukocyte count with coronary heart disease: meta-analyses of prospective studies. *JAMA* 1998; **279**: 1477-1482.
9. **Devaraj S, Kumaresan PR, Jialal I:** Effect of C-reactive protein on chemokine expression in human aortic endothelial cells. *J Mol Cell Cardiol* 2004; **36**: 405-410.
10. **Esposito K, Pontillo A, Di Palo C, Giugliano G, Masella M, Marfella R, Giugliano D:** Effect of weight loss and lifestyle changes on vascular inflammatory markers in obese women: a randomized trial. *JAMA* 2003; **289**: 1799-1804.
11. **Festa A, D'Agostino R Jr, Tracy RP, Haffner SM:** Elevated levels of acute-phase proteins and plasminogen activator inhibitor-1 predict the development of type 2 diabetes: the insulin resistance atherosclerosis study. *Diabetes* 2002; **51**: 1131-1137.
12. **Freeman DJ, Norrie J, Caslake MJ, Gaw A, Ford I, Lowe GD, O'Reilly DS, Packard CJ, Sattar N; West of Scotland Coronary Prevention Study:** C-reactive protein is an independent predictor of risk for the development of diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Diabetes* 2002; **51**: 1596-1600.
13. **Haffner S, Greenberg AS, Weston WM, Chen H, Williams K, Freed MI:** Effect of rosiglitazone treatment on nontraditional markers of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2002; **106**: 679-684.
14. **Haffner S, Temprosa M, Crandall J, Fowler S, Goldberg R, Horton E, Marcovina S, Mather K, Orchard T, Ratner R, Barrett-Connor E; Diabetes Prevention Program Research Group:** Intensive lifestyle intervention or metformin on inflammation and coagulation in participants with impaired glucose tolerance. *Diabetes* 2005; **54**: 1566-1572.
15. **Haffner SM, Mykkanen L, Festa A, Burke JP, Stern MP:** Insulin-resistant prediabetic subjects have more atherogenic risk factors than insulin-sensitive prediabetic subjects: implications for preventing coronary heart disease during the prediabetic state. *Circulation* 2000; **101**: 975-980.
16. **Haffner SM:** The metabolic syndrome: inflammation, diabetes mellitus, and cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2006; **97**: 3A-11A.
17. <http://www.haps.nsw.gov.au/> C Reactive Protein
18. **Kilpatrick ES, Keevil BG, Jagger C, Spooner RJ, Small M:** Determinants of raised C-reactive protein concentration in type 1 diabetes. *Q J Med* 2000; **93**: 231-236.
19. **Li L, Roumeliotis N, Sawamura T, Renier G:** C-reactive protein enhances lox-1 expression in human aortic endothelial cells: relevance of lox-1 to C-reactive protein-induced endothelial dysfunction. *Circ Res* 2004; **95**: 877-883.
20. **de Maat MP, Trion A:** C-reactive protein as a risk factor versus risk marker. *Curr Opin Lipidol* 2004; **15**: 651-657.
21. **McLaughlin T, Abbasi F, Lamendola C, Liang L, Reaven G, Schaaf P, Reaven P:** Differentiation between obesity and insulin resistance in the association with C-reactive protein. *Circulation* 2002; **106**: 2908-2912.
22. **Morrow DA, Rifai N, Antman EM, Weiner DL, McCabe CH, Cannon CP, Braunwald E:** C-reactive protein is a potent predictor of mortality independently of and in combination with troponin T in acute coronary syndromes: a TIMI 11a Substudy. *Thrombolysis in myocardial infarction. J Am Coll Cardiol* 1998; **31**: 1460-1465.
23. **Nesto R:** C-reactive protein, its role in inflammation, type 2 diabetes and cardiovascular disease, and the effects of insulin-sensitizing treatment with thiazolidinediones. *Diabet Med* 2004; **21**: 810-817.
24. **Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, Nakamura T, Nishida M, Kumada M, Okamoto Y, Ohashi K, Nagaretani H, Kishida K, Nishizawa H, Maeda N, Kobayashi H, Hiraoka H, Matsuzawa Y:** Reciprocal association of C-reactive protein with adiponectin in blood stream and adipose tissue. *Circulation* 2003; **107**: 671-674.
25. **Pasceri V, Cheng JS, Willerson JT, Yeh ET:** Modulation of C-reactive protein-mediated monocyte chemoattractant protein-1 induction in human endothelial cells by anti-atherosclerosis drugs. *Circulation* 2001; **103**: 2531-2534.
26. **Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO 3rd, Criqui M, Fadl YY, Fortmann SP, Hong Y, Myers GL, Rifai N, Smith SC Jr, Taubert K, Tracy RP, Vinicor F; Centers for Disease Control and Prevention; American Heart Association:** 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.
27. **Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, Buring JE, Ridker PM:** C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2001; **286**: 327-334.

28. **Ridker PM, Cannon CP, Morrow D, Rifai N, Rose LM, McCabe CH, Pfeffer MA, Braunwald E:** Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 (PROVE IT-TIMI 22) Investigators: C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *N Engl J Med* 2005; **352**: 20-28.
29. **Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, Sacks FM, Moyer LA, Goldman S, Flaker GC, Braunwald E:** Inflammation, pravastatin, and the risk of coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. *Circulation* 1998; **98**: 839-844.
30. **Schalkwijk CG, Poland DCW, van Dijk W, Kok A, Emeis JJ, Drager AM, Doni A, van Hinsbergh VWM, Stehouwer CDA:** Plasma concentration of C-reactive protein is increased in type 1 diabetic patients without clinical macroangiopathy and correlates with markers of endothelial dysfunction: evidence for chronic inflammation. *Diabetologia* 1999; **42**: 351-357.
31. **Sjoholm A, Nystrom T:** Endothelial inflammation in insulin resistance. *Lancet* 2005; **365**: 610-612.
32. **Stalenhoef AF, Wilpshaar W, Rose H, Sager P:** Effect of rosuvastatin and atorvastatin on LDL-C and CRP levels in patients with the metabolic syndrome results from the COMETS study. *Atheroscler* 2005; (Suppl 6): 79, Abstract W12-P-071.
33. **Tajiri Y, Mimura K, Umeda F:** High-sensitivity C-reactive protein in Japanese patients with type 2 diabetes. *Obes Res* 2005; **13**: 1810-1816.
34. **Thorand B, Lowel H, Schneider A, Kolb H, Meisinger C, Frohlich M, Koenig W:** C-reactive protein as a predictor for incident diabetes mellitus among middle-aged men: results from the MONICA Augsburg cohort study, 1984-1998. *Arch Intern Med* 2003; **163**: 93-99.
35. **Torzewski J, Torzewski M, Bowyer DE, Frohlich M, Koenig W, Waltenberger J, Fitzsimmons C, Hombach V:** C-reactive protein frequently colocalizes with the terminal complement complex in the intima of early atherosclerotic lesions of human coronary arteries. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; **18**: 1386-1392.
36. **Toss H, Lindahl B, Siegbahn A, Wallentin L:** Prognostic influence of increased fibrinogen and C-reactive protein levels in unstable coronary artery disease. Frisc Study Group. Fragmin during instability in coronary artery disease. *Circulation* 1997; **96**: 4204-4210.
37. **Venugopal SK, Devaraj S, Jialal I:** C-reactive protein decreases prostacyclin release from human aortic endothelial cells. *Circulation* 2003; **108**: 1676-1678.
38. **Venugopal SK, Devaraj S, Yuhanna I, Shaul P, Jialal I:** Demonstration that C-reactive protein decreases eNOS expression and bioactivity in human aortic endothelial cells. *Circulation* 2002; **106**: 1439-1441.
39. **Wang CH, Li SH, Weisel RD, Fedak PW, Dumont AS, Szmítko P, Li RK, Mickle DA, Verma S:** C-reactive protein upregulates angiotensin type 1 receptors in vascular smooth muscle. *Circulation* 2003; **107**: 1783-1790.
40. **Wilson AM, Ryan MC, Boyle AJ:** The novel role of C-reactive protein in cardiovascular disease: risk marker or pathogen. *Int J Cardiol* 2006; **26**: 291-297.
41. **Yasojima K, Schwab C, McGeer EG, McGeer PL:** Generation of C-reactive protein and complement components in atherosclerotic plaques. *Am J Pathol* 2001; **158**: 1039-1051.

Levelezési cím: Dr. Sárman Beatrix  
 Semmelweis Egyetem, ÁOK, II. Belgyógyászati Klinika  
 1088 Budapest, Szentkirályi u. 46.  
 E-mail: sarbea@bel2.sote.hu

# A COELIAKIA KIHÍVÁSA NAPJAINKBAN

Dr. Múzes Györgyi, Dr. Tulassay Zsolt

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. Belgyógyászati Klinika – MTA-SE Molekuláris Medicina Kutatócsoport, Budapest

**ÖSSZEFOGLALÁS:** A coeliakia a vékonybél multifaktoriális háttérű idült gyulladásoz betegség, melyet genetikailag fogékony egyénekben a gluténnal szembeni állandósult immunreakció okoz. Az egyik leggyakoribb genetikai háttérű betegség. A bélben zajló immunmediált gyulladásoz és autoimmun történések patomechanizmusa még nem egyértelműen tisztázott, de az immunválasz adaptív és természetes ága egyaránt érintett. A betegség klasszikus megjelenési formája egyre ritkábban észlelhető, és napjainkban a coeliakia inkább multiszisztémás kórképre emlékeztet, semmint elsődleges gyomor-bél rendszeri megbetegedésre. A szerteágazó klinikum alapján igazolása diagnosztikus kihívás.

**Kulcsszavak:** coeliakia, glutén, természetes és adaptív immunitás, klinikai megjelenés

Múzes G, Tulassay Z: CURRENT CHALLENGE OF CELIAC DISEASE

**SUMMARY:** Celiac disease is a multifactorial chronic inflammatory small-bowel disorder induced by a permanent immune reaction to dietary gluten in genetically susceptible individuals. It is one of the most common genetically based diseases. The pathogenesis of the intestinal immune-mediated inflammatory and autoimmune events is not completely clear, but both the adaptive and innate branches of the immune response are involved. The classic mode of presentation has become less common and currently celiac disease more resembles a multisystem disorder rather than a primary gastrointestinal disease. The varied clinical presentations make the diagnosis challenging.

**Key words:** celiac disease, gluten, innate and adaptive immunity, clinical presentation

Magy Belorv Arch. 2007; 60. 519–522.

## Definíció/epidemiológia

A coeliakia (gluténszenzitív enteropathia, idiopathiás sprue) a (proximális) vékonybél multifaktoriális háttérű, részben autoimmun patomechanizmusú idült gyulladásoz betegsége, melyet – genetikailag fogékony egyédekben, környezeti (trigger) faktorként – többnyire a búza gluténje vált ki.<sup>15</sup> Ugyanakkor egyéb exogén tényezők, így elsősorban vírusinfekciók vagy a dohányzás provokatív szerepe is felvethető. Csecsemőkorban a (protektív) anyatejes táplálás időtartama, a tehéntejet, nemkülönben a glutént tartalmazó étrend (korai) bevezetése egyaránt hatással lehet a kórkép kialakulására. A megbetegedést ételallergiaként vagy étel-intoleranciaként is említik. Lehetséges klinikai megnyilvánulásai rendkívül változatosak: bár a „primer lézió” egyértelműen intesztinális, a betegség általában multiszisztémás (extraintesztinális) érintettség formájában jelentkezik. Jellegzetes társulási hajlama egyéb (szervspecifikus és szisztémás) immunpatológiai kórképekkel szintén a coeliakia autoimmun természetét hangsúlyozza.<sup>15</sup> Világszerte, gyermek- és felnőttkorban egyaránt előfordul (a nő/férfi arány kb. 2–3:1). Az évtizedeken át ritka, főleg gyermekkorinak minősített kórkép napjainkban az egyik leggyakoribb genetikai háttérű betegség, mely a populáció akár 0,7–

1,25%-át is érintheti. Az „új” esetek több mint 65%-a felnőttkori, és kb. 15–20%-uk 60 év feletti.<sup>13</sup>

## Etiológia/patogenezis

I. *Immungenetika.* A coeliakia jellemzően poligénes természetű kórforma: általában szoros HLA-DQ2 (DQA1\*05/DQB1\*02) vagy HLA-DQ8 (DQA1\*0301/DQB1\*0302) asszociáció igazolható.<sup>9</sup> A HLA-DQ2 a betegek >95%-ában jelen van, míg az átlagnépesség körében csak kb. 40%-ban fordul elő. A gyulladás kialakulásához azonban a jellegzetes HLA-allél önmagában többnyire nem elégséges, mert nem a HLA gének tekinthetők a legfőbb provokáló faktoroknak. A betegség manifesztációjával valódi összefüggést elsősorban bizonyos non-HLA-molekulák genetikai polimorfizmusa mutat.<sup>9</sup> Fogékonysági régiókat főként az 5q31-33, a 2q, a 11q, a 15q, és a 19p13 kromoszómákon valószínűsítettek.

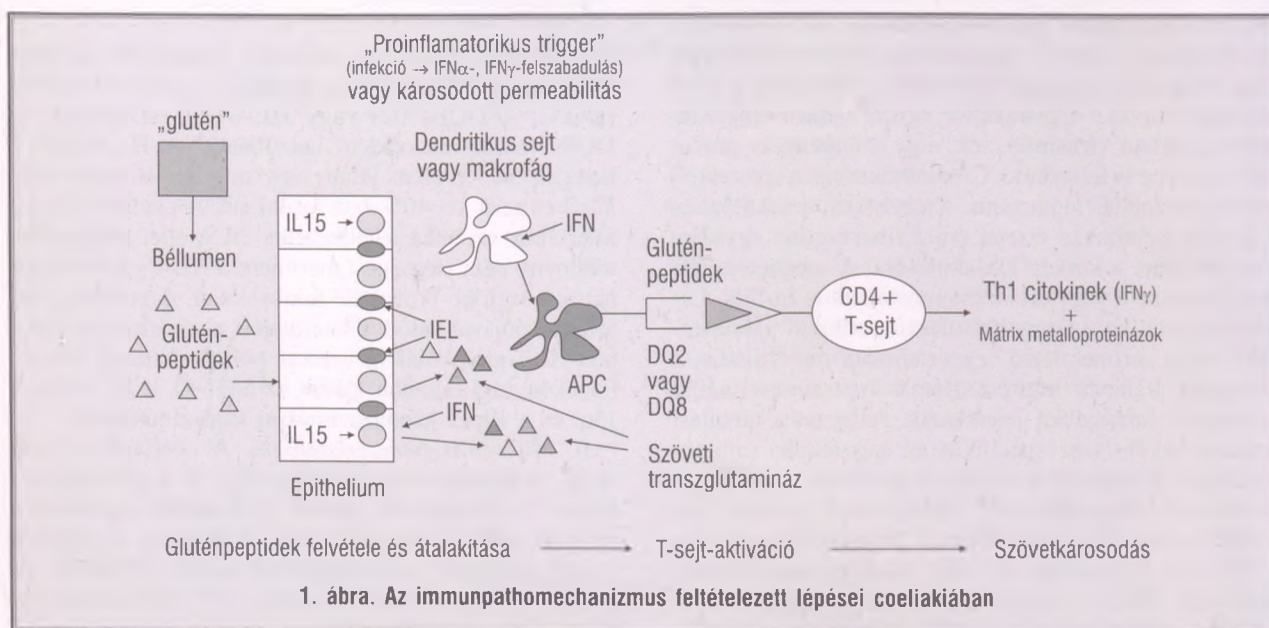
II. *Mukozális immunpatológia.* A coeliakia kórtani alapja a gluténre adott immunválasz és a következményes – a vékonybelet érintő – elhúzódoz gyulladásoz reakció, mely során a lamina propriát és az epithelt – idült jelleggel – mononukleáris sejtek infiltrálják, és a folyamat végső soron a mucosa mélyreható szerkezeti átalakulását eredményezi.<sup>8</sup>

1. Az *adaptív immunitás rendellenességei*. A coeliakia T-sejt-mediált kórkép, immunológiai háttere a gluténnal szembeni toleráns állapot permanens kisiklása: a lamina propriában specifikus, glutén ( $\alpha$ -gliadin)-reaktív (memória/Th1 fenotípusú, döntően IFN- $\gamma$ -t és TNF- $\alpha$ -t termelő) T-lymphocytaklónok igazolhatók.<sup>8,9</sup> A glutén (prolinban és glutaminban különösen gazdag) búzafehérje, melynek alkohololdékony, mindeddig legjobban tanulmányozott frakciója a gliadin. Nagy prolintartalmának köszönhetően a fehérje különösen ellenálló a bélben zajló proteolitikus folyamatokkal szemben. Coeliakiában valamennyi gluténfehérje (az ún. gluténinek), sőt más gabonafélék, így az árpából származó hordeinek, valamint a rozseredetű szekalinok is toxikusak lehetnek. Maga a glutén a szöveti transzglutamináz (tTG) szubsztrátja: az enzim a pozitív töltésű glutamint negatív töltésű glutaminsav-maradékká deamidálja, és a CD4+ T-sejtek többnyire ezt a – transzlációt követően – módosult, immundomináns peptidet (mint neoantigén-epitopot) ismerik fel.<sup>9,15</sup> A negatív töltésű gluténfragment nagy affinitással kötődik az APC (elsősorban a dendritikus) sejteken expresszálandó, pozitív töltésű HLA-DQ2/DQ8 molekulákhoz. A lamina propriában és a mezenterialis nyirokcsomókban a glutén a tTG-vel stabil enzim-szubsztrát komplexet alkot, mely a tTG-specifikus B-sejtek felszíni immunglobulinjaihoz kapcsolódik. Az endocitózist követően – a megfelelő MHC II molekulákhoz kötődő – deamidált gluténpeptideket felismerő reaktív T-sejtek a T/B lymphocyt kooperációján autoantitestek képződését segítik elő.<sup>14,15</sup>

2. *Autoantitestek*. Coeliakiás egyének szérumból számos ellenanyag (IgA/IgG-anti-gliadin [AGA], IgA-anti-retikulin/fibronektin, IgA/IgG-anti-endomysium [EMA]) igazolható. Betegség-specifikusnak elsősorban a szöveti transzglutamináz (mint az elsődleges endomizialis célstruktúra) elleni autoantitest (IgA/IgG-anti-

tTG) minősül.<sup>1,9</sup> Az IgA-EMA szenzitivitása kb. 90%, specifikitása 99%, míg az IgA-anti-tTG esetében mindkettő 94–97%-os. Az anti-retikulin antitestek targetként szintén a tTG-t ismerik fel.<sup>10</sup> Gluténmentes diéta mellett az ellenanyag-titer jelentősen csökken, tehát a B-sejt-aktiváció a mindenkori antigénprezentáció függvénye.<sup>15</sup> A tTG többnyire intracelluláris lokalizációjú, ubiquiter enzim: release-ét, expresszióját a sejtek károsodása (pl. mechanikai sérülés, infekció, gyulladás, apoptózis) idézi elő.<sup>9,15</sup> Mivel a Ca-dependens tTG által katalizált reakció az aktív TGF- $\beta$ -molekula képződéséhez is szükséges, anti-tTG antitestek jelenlétében a citokin aktivációja indirekt úton gátlódhat, és így lokális immunreguláló, gyulladáscsökkentő hatásai egyaránt zavart szenvednek.<sup>9,14,15</sup>

3. *A természetes (natív) immunrendszer jelentősége*. Az immunválasz az epitheliumban is zajlik: a coeliakia jellemző, de nem specifikus hisztológiai eltérése az intraepiteliális lymphocytosis (IEL), mely CD8+ és  $\gamma\delta$ T-sejtekből áll. Kiemelt jelentőségét a betegség lehetséges súlyos szövődményei, így a refrakter sprue vagy az enteropathia-asszociált T-sejtes lymphoma is aláhúzza. A glutén – mint stresszprotein – jelenlétében az epithelsejtek IL-15-öt termelnek, ami coeliakiában az IEL fontos növekedési faktora, és a MAP kináz-rendszer indukciója révén egyben az (autoreaktív) IEL-NK-receptor (NKG2D, CD94) expresszióját is eredményezi.<sup>9,15</sup> Az NK-receptorok az epithelsejtek felszínén – a szintén a proinflammatorikus IL-15 hatására – megjelenő nemklasszikus HLA-molekulákat (HLA-E) és stresszproteineket (MICA-B) ismerik fel, ezáltal a CD8+ T-, az NK- és a  $\gamma\delta$ T-sejtek direkt citotoxicitása a boholyepithel pusztulásához vezet.<sup>9,15</sup> Tehát a coeliakia immunológiai történéseinek komplex folyamatában az adaptív mellett a natív immunrendszer is lényegi szerepet játszik, és a kettőjük közötti funkcionális kapcsolat kisiklása meg-



határozó lehet a betegség kialakulásában.<sup>8</sup> A patomechanizmus feltételezett lépéseit az 1. ábra összegzi.

### Klinikai megjelenés/diagnózis

A coeliakia osztályozása elvben a fellelhető gyomor-bél rendszeri eltérések alapján történik.<sup>1,13</sup> Részben a vékonybél jelentékeny funkcionális rezervkapacitása magyarázhatja, hogy a betegek tekintélyes hányada panaszmentes, és gyakran hiányzik a típusos malabsorptio tünetegyüttese. A klasszikus, aktív, szimptomás betegségre (az esetek <50%-a) jellemző a profúz diarrhoea, többnyire malabsorptióval (vas, folsav, Ca, B<sub>12</sub>-, D-, E-, K-vitamin), következményes hiányszindrómával, valamint hasi diszkomforttal, teltségérzettel, esetleg görcsös fájdalommal kísértén. Endoszkópia során többnyire redőszegény, atrophias, fogazott mucosa látszik.<sup>6,7</sup> A leggyakoribb az atípusos megjelenés, amikor érdemi gasztrointesztinális panaszok általában nincsenek, ellenben extraintesztinális manifesztációk uralják a klinikumot. Az ún. néma (silent), aszimptomás forma esetében – bár a szövettan és a szerológia egyaránt kórjelző – szintén hiányoznak a gyomor-bél rendszeri tünetek. A latens (potenciális) coeliakia olyan állapotot jelez, ahol a szövettan aktuálisan ép mucosára utal, de autoantitest kimutatható, és a beteg anamnézisében korábbi aktív betegség szerepel (vagy az a jövőben ki fog alakulni). Refrakternek pedig az a coeliakiás beteg tekinthető, aki nem (vagy már nem) reagál a gluténmentes diétára. A fenti, változatos megjelenési spektrum alapján a coeliakia a valóságban még napjainkban is messze aluldiagnosztizált („jéghegy”-elmélet).<sup>13</sup>

Nagy betegség rizikójának főleg a definitív betegek elsőfokú rokonai tekinthetők, körükben a coeliakia-prevalencia kb. 10%-os, de még a másodfokú rokonok esetében is 2,6–5,5%-nyi.<sup>7,13</sup> A betegség feltűnően, az átlagnál 3–10-szer gyakrabban szövődik bizonyos (szervspecifikus) autoimmun kórképekkel (pl. I-es típusú diabetes mellitus, Basedow-kór, primer myxoedema, Hashimoto-thyreoiditis, Addison-kór, autoimmun hepatitis/cholangitis, primer biliaris cirrhosis), valamint szelektív IgA-hiánnyal.<sup>2,7,13</sup> A coeliakia rizikója a Down-, Turner- és Williams-szindrómás betegek körében is magasabb.

A szubklinikus megjelenési formák közül gyermekekben az alacsony növekedés vagy a késői pubertás egyaránt a coeliakia következménye lehet. Felnőttkorban a betegség nem specifikus, általános tüneteként fogyás, idült fáradtság, letargia jelentkezhet, míg a nem specifikus gasztrointesztinális érintettség jeleként hányás, diszpepsiás panaszok, refluxbetegség, irritabilis bél szindróma, esetleg recidív akut pancreatitis is felléphet. A laboratóriumi eltérések között hyper(macro)amylasaemia, kóros transzaminázértékek, esetleg hypocholesterinaemia is fellelhető. A csontanyagcsere rendellenességei közül a tisztázatlan hátterű osteomalacia vagy osteoporosis gyakran coeliakiás eredetű. Az ún. idiopathiás vashiányos anaemia esetében is számolni

kell a betegség lehetséges fennállásával. A reproduktív rendszert érintően a coeliakia amenorrhoeát, infertilitást vagy rekurráló abortuszokat eredményezhet.

Az aszimptomás formákat elsősorban az extraintesztinális megnyilvánulások jellemzik.<sup>1,12</sup> Különösen kórjelző bőrmanifesztáció a dermatitis herpetiformis (de a betegséget alopecia, ill. stomatitis aphthosa vagy a fogzománc rendellenességei is kísérhetik). Gyakori a szeronegatív, oligoarticularis, alkalmanként sacroileitisszel is kísért arthritis: az ízületi gyulladás – gyermek- és felnőttkorban egyaránt – akár az első tünet is lehet. Egyes tanulmányok szerint a betegek közel 26%-ában fordul elő. A lehetséges idegrendszeri eltérések közül főleg perifériás (sensoros) neuropathia, cerebelláris ataxia, migrain, és epilepsia társulásával lehet számolni. Az idiopathiás ataxiás betegek között kb. 12–15%-ban jelentkezhet hisztológiailag igazolható coeliakia. A többnyire okcipitális kalcifikációval (is) kísért epilepsia általában gyermekkorban kerül felismerésre. A szisztémás autoimmun kórképek közül elsősorban Sjögren-szindróma fordul elő gyakrabban, de egyéb betegség-asszociációkat is leírtak, mint pl. rheumatoid arthritis, juvenilis rheumatoid arthritis, SLE, scleroderma, poly/dermatomyositis, MCTD vagy vasculitisek szimultán előfordulását.<sup>3</sup> Amint az feltételezhető, nemcsak bizonyos autoimmun betegségek mutatkozhatnak coeliakiás betegekben, de maga a coeliakia is komplikálhat különböző szervspecifikus (pl. colitis ulcerosa, PBC) és szisztémás (pl. Sjögren-szindróma poly/dermatomyositis, SLE) autoimmun kórképeket.<sup>3</sup> A magyarázat részben a hajlamosító, közös genetikai (HLA-haplotípus) háttérben kereshető, de egyes feltételezések szerint a coeliakia önmagában predisponáló tényező lehet.<sup>6</sup> Általában minél hosszabb a gluténexpozíció, annál nagyobb a valószínűsége a társuló autoimmun kórkép felléptének. Mivel azonban a coeliakia viszonylag gyakori, az sem zárható ki, hogy az egyes kórképek asszociációja csupán véletlenszerű.<sup>3,12</sup> (Ritkábban ugyan, de coeliakiában idiopathiás dilatatív cardiomyopathia, autoimmun myocarditis, autoimmun haemolyticus anaemia, ITP, ill. myasthenia gravis párhuzamos megjelenéséről is közöltek eseteket.)

A diagnózis általában a jellegzetes, vékonybelet érintő (de nem specifikus!) szövettani elváltozások (mint „arany szabály”), valamint a gluténmentes étrend jótékony hatása alapján fogalmazható meg.<sup>1,7,13</sup> A legelfogadottabb hisztológiai osztályozás a mikroszkópos eltérések súlyosságán alapul: Marsh I.: az infiltratív típus (lymphocytás enteritis: 100 epithelsejtre >30 IEL jut), Marsh II.: a hyperplasiás forma (lymphocytás enteritis + crypta-hyperplasia), Marsh III.: az atrophias lézió (az előzőek + boholyatrophia; III/a.: részleges, III/b.: szubtotális, III/c.: totális), ill. Marsh IV.: a hypoplasiás csoport (irreverzibilis, atrophias szöveti elváltozás).<sup>7</sup> Némely tanulmány szerint azonban a boholyatrophia mértéke nem igazán korrelál az aktuális klinikai megjelenési formával!<sup>4</sup> A pozitív immunszerológia megerősítheti a betegség diagnózisát, de annak nem sine

qua non-ja. (Az EMA titere többnyire párhuzamosan változik a mucosalézió fokával). Szelektív IgA-hiányos betegekben előtérbe kerül az IgG-izotípusú antitestek diagnosztikus jelentősége.<sup>11</sup> És bár ritkán, de ún. szeronegatív coeliakia előfordulásával is számolni lehet.<sup>7</sup> Kétes esetben további lehetőség a HLA-tipizálás, hiszen a DQ2/DQ8 haplotípus negatívítása elvben kizárja a coeliakia fennállását.<sup>9</sup>

Differenciáldiagnosztikai szempontból számos egyéb kórkép is megnyilvánulhat enteropathia formájában, így pl. az infektív gastroenteritis, a giardiasis, a kollagén-sprue (melyek kapcsán az IEL száma többnyire emelkedett), valamint az általában normális IEL-számmal kísért eosinophil gastroenteritis, tbc, Whipple-kór, laktóztolerancia, ischaemiás enteritis, Crohn-betegség, hypo(a)gammaglobulinaemia, autoimmun enteropathia, intesztinális lymphoma, vagy pl. a HIV-infekció.<sup>1,5,12</sup>

### Kezelés/prognózis

A betegség kezelésében alapelv a provokáló noxa kiiktatása az étrendből, vagyis az élethosszig alkalmazandó gluténmentes diéta, melyhez nélkülözhetetlen a betegek hatékony, aktív és tudatos együttműködése. Az oki mellett a tüneti terápia a lehetséges hiánytünetek komplex korrigálására irányul.<sup>13</sup>

Refrakter sprue a betegek kb. 1–5%-ában fordul elő. A valódi „refrakter” coeliakia tulajdonképpen kizárólagos diagnózis, amennyiben a felszívódási zavart okozó egyéb kórállapotok (valószínű) elvetésén alapul.<sup>5,6</sup> Egyesek az expandáló IEL-immunfenotípus alapján két alcsoportot különítenek el:

I. normális fenotípusú, poliklonális TCR-génátrendeződést mutató lymphocyták jelenlétekor a betegek többnyire reagálnak (kombinált) immunszuppresszív kezelésre, míg

II. az IEL-homeostasis kisiklása (vagyis a klonalitás megjelenése) lymphoma (főként enteropathia-asszociált T-sejtes lymphoma, EATL) előfutára lehet, mely a korai fázisban ulceratív jejunitisként mutatkozhat.<sup>5</sup> EATL a betegek kb. 7–10%-ában fejlődik ki. Az I. csoport esetében remisszióindukció céljából kortikoszteroid javasolt (főleg szájon át, kezdetben átlag napi 40–60 mg-os prednisolondózisban), míg a remisszió fenntartására elsősorban azathioprin.<sup>1</sup> Cyclosporin, tacrolimus és infliximab alkalmazásával is történtek – egyelőre még limitált – terápiás próbálkozások.<sup>1,5</sup> A jövő kezelési stratégiáját illetően pedig – az immunpatogenezisben játszott kiemelt jelentősége miatt – valószínűleg az IL-15-öt blokkoló monoklonális antitesteké lesz a vezető szerep.

Coeliakiában a mortalitási ráta az átlagosnál 1,9–3,8-szor magasabb, főként a malabsorptióban is szenvedők, valamint a speciális diétát elutasítók érintettek.<sup>6</sup> A magasabb halálozási arány – a refrakter sprue mellett – elsősorban a potenciálisan kialakuló szolid malignus daganatokra (mint a vékonybél – akár 80-szor gyakoribb – adenocarcinómája, vagy az oesophagus és az

oropharynx laphámrákja), és a különféle non-Hodgkin-lymphomákra (T/B sejt, gasztrointesztinális/exteintesztinális) vezethető vissza.<sup>1,5</sup> A szolid malignomák tekintetében a gluténmentes diéta önmagában is preventív lehet, azonban NHL esetleges kialakulására nincs érdemi hatással.

### Irodalom

1. **American Gastroenterological Association (AGA) Institute:** Technical review on the diagnosis and management of celiac disease. *Gastroenterology* 2006; **131**: 1981-2002.
2. **Arató A, Körner A, Veres G, Dezsői A, Újpal I, Madácsy L:** Frequency of coeliac disease in Hungarian children with type 1 diabetes mellitus. *Eur J Pediatr* 2003; **162**: 1-5.
3. **Bizzaro N, Villalta D, Tonutti E, Tampona M, Bassetti D, Tozzoli R:** Association of celiac disease with connective tissue diseases and autoimmune diseases of the digestive tract. *Autoimmun Rev* 2003; **2**: 358-363.
4. **Brar P, Kwon GY, Egbuna II, Holleran S, Ramakrishnan R, Bhagat G, Green PHR:** Lack of correlation of degree of villous atrophy with severity of clinical presentation of coeliac disease. *Dig Liver Dis* 2007; **39**: 26-29.
5. **Daum S, Cellier C, Mulder CJJ:** Refractory coeliac disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005; **19**: 413-424.
6. **Green PHR, Jabri B:** Coeliac disease. *Lancet* 2003; **362**: 383-391.
7. **Green PHR, Rostami K, Marsh MN:** Diagnosis of coeliac disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005; **19**: 389-400.
8. **Kagnoff MF:** Overview and pathogenesis of celiac disease. *Gastroenterology* 2005; **128**: S10-S18.
9. **Konig F, Schuppan D, Cerf-Bensussan N, Sollid LM:** Pathomechanisms in celiac disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005; **19**: 373-387.
10. **Korponay-Szabó IR, Sulkanen S, Halttunen T, Maurano F, Rossi M, Mazzrella G, Laurila K, Troncone R, Maki M:** Tissue transglutaminase is the target in both rodent and primate tissues for celiac disease-specific autoantibodies. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; **31**: 520-527.
11. **Korponay-Szabó IR, Dahlbom I, Laurila K, Koskinen S, Woolley N, Partanen J, Kovács JB, Maki M, Hansson T:** Elevation of IgG antibodies against tissue transglutaminase as a diagnostic tool for coeliac disease in selective IgA deficiency. *Gut* 2003; **52**: 1567-1571.
12. **Lee SK, Green PHR:** Celiac sprue. *Curr Opin Rheumatol* 2006; **18**: 101-107.
13. **Mulder CJJ, Cellier C:** Coeliac disease: changing views. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005; **19**: 313-321.
14. **Periolo N, Chernavsky AC:** Coeliac disease. *Autoimmun Rev* 2006; **5**: 202-208.
15. **Sollid LM, Jabri B:** Is celiac disease an autoimmune disorder? *Curr Opin Immunol* 2005; **17**: 595-600.

Levelezési cím: Dr. Múzes Györgyi  
Simmelweis Egyetem, ÁOK, II. Belgyógyászati Klinika  
1088 Budapest, Szentkirályi u. 46.  
E-mail: muzes@bel2.sote.hu

# ALKALMAS-E AZ NT-PROBNP A PITVARFIBRILLÁCIÓ SIKERES KARDIOVERZIÓJA UTÁN A TARTÓS SINUSRITMUS FENNMARADÁSÁNAK ELŐREJELZÉSÉRE?

Dr. Pozsonyi Zoltán,<sup>(1)</sup> Dr. Förhécz Zsolt,<sup>(1)</sup> Dr. Keltai Katalin,<sup>(1)</sup> Dr. Prohászka Zoltán,<sup>(1)</sup>  
Dr. Lengyel Mária,<sup>(2)</sup> Dr. Jánoskúti Livia<sup>(1)</sup>

(1) Semmelweis Egyetem, III. Belgyógyászati Klinika, Budapest

(2) Gottsegen György Országos Kardiológiai Intézet, Budapest

**ÖSSZEFOGLALÁS:** Krónikus pitvarfibrillációban (PF) szívelégtelenség nélkül is jelentősen emelkedett B-típusú natriuretikus (BNP) szinteket mértek. A szerzők megvizsgálták, hogy sikeres elektromos kardioverzió (ECV) előtt és egy nappal utána mért NT-proBNP-szintek jelzik-e a sinusritmus rövid (30 nap) és hosszú távú (egy év) fennmaradását. Nonvalvuláris PF miatt sikeres ECV-n átesett 65 beteget (medián életkor 75 [66–88] év) a beavatkozás után egy hónappal, illetve egy évvel két csoportba osztottak aszerint, hogy tartották-e a sinusritmust, vagy ismét pitvarfibrilláltak. Az NT-proBNP-szintet ECV előtt közvetlenül, illetve azt követően egy és 30 nappal határozták meg. A 30. napon 15 betegnek volt pitvarfibrillációja. E betegek alap NT-proBNP-szintje (1151 [587–2652] pg/ml) és első napi NT-proBNP (579 [359–2120]) szintje nem különbözött szignifikánsan a sinusritmusban lévő betegek azonos időpontban levett értékeitől (alap NT-proBNP 1756 [918–4300] pg/ml, első napi NT-proBNP 645 [331–1459] pg/ml ( $p=0,36$ ,  $p=0,91$ )). Egy évvel az ECV után 18 betegnél észleltek pitvarfibrillációt. E betegek alap NT-proBNP-szintje és első napi NT-proBNP-szintje sem különbözött szignifikánsan a tartósan sinusritmusban maradtak értékeitől ( $p=0,42$ ,  $p=0,73$ ). A szerzők arra a következtetésre jutottak, hogy az idős, nonvalvuláris PF-ban, gyakran egyéb kardiovaszkuláris betegségben és szívelégtelenségben is szenvedő betegek körében, sem a kiindulási, sem a korai posztcardioverziós NT-proBNP-szint nem alkalmas a rövid és hosszú távú sinusritmus fennmaradásának előrejelzésére.

**Kulcsszavak:** kardioverzió, natriuretikus peptid, pitvarfibrilláció

Pozsonyi Z Förhécz Zs, Keltai, Prohászka Z, Lengyel M, Jánoskúti L: IS NT-PRO BNP A USEFUL MARKER FOR THE LONG TERM MAINTENANCE OF SINUS RHYTHM AFTER SUCCESSFUL ELECTRIC CARDIOVERSION?

**SUMMARY:** Elevated B-type natriuretic peptide (BNP) levels had been measured in chronic atrial fibrillation without heart failure. The aim of this study was to assess, whether the N terminal-proBNP, measured before and one day after successful direct current cardioversion (DC) predicts the short term (30 days) and long term (one year) maintenance of sinus rhythm. 65 patients with nonvalvular AF (median age 75 [66–88] year) were divided into two groups according to the rhythm after 30 days and 1 year following successful DC. NT-proBNP levels were measured before and after 1 and 30 days of DC. 15 patients had AF 30 days after DC. There was no difference in either baseline or day 1 levels of NT-proBNP between those who remained in sinus rhythm (1756 [918–4300] and 645 [331–1459] pg/ml) or had recurrent AF (1151 [587–2657] and 579 [359–2120] pg/ml) 30 days following DC ( $p=0.36$  and  $p=0.91$ ). 18 patients had AF recurrence after 1 year of DC. Neither baseline, nor 1 day NT-proBNP levels of them (1182 [632–2657] and 608 [385–1672] pg/ml) differed significantly from the levels of patients continued to be in sinus rhythm (761 [918–4300] and 645 [331–1459] pg/ml) at the same time ( $p=0.42$  and  $p=0.73$ ). It was concluded that in a group of elderly patients with nonvalvular AF, with frequent cardiovascular comorbidity and heart failure neither the baseline, nor the decreased early postcardioversion NT-proBNP level can predict short term and long term sinus rhythm maintenance after successful DC.

**Key words:** cardioversion; natriuretic peptides; atrial fibrillation

Magy Belorv Arch. 2007; 60. 523–529.

1. táblázat. Az NT-proBNP normálértékei véradók között a Roche Diagnostics adatai alapján.  
Intra- és interassay variációs koefficiens: 1,8, illetve 2,4%

	<50 év	Véradók száma	50–66 év	Véradók száma
Nők	155 pg/ml	887	222 pg/ml	248
Férfiak	84 pg/ml	1381	194 pg/ml	432

Sok adat igazolja már, hogy a plazma NT-proBNP-szintjének mérése mind a járóbetegek körében, mind sürgősségi körülmények között segít a szívelégtelenség diagnosztizálásában. Az NT-proBNP szintjének mérésével igen jól azonosíthatók a bal kamrai diszfunkcióban szenvedő betegek, így ennek mérése elfogadottá vált a klinikai gyakorlatban.<sup>6,8-10,18,19,23,25-27,45</sup>

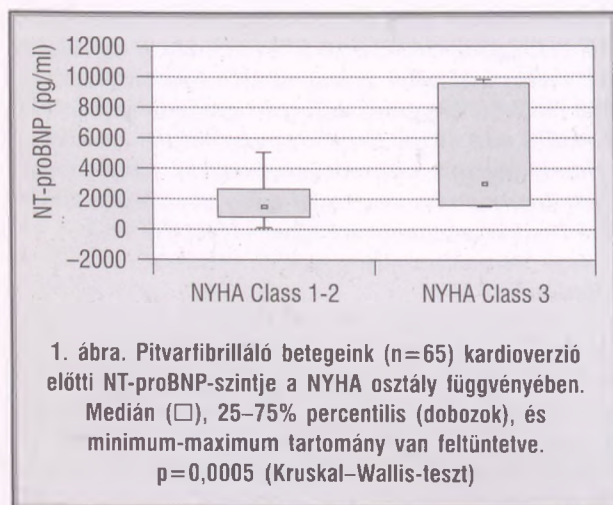
A klinikus számára a pitvarfibrilláció (PF) a leggyakoribb ritmuszavar. Krónikus PF-ban szívelégtelenség jelenléte nélkül is emelkedett BNP-szinteket mértek.<sup>35</sup> A sinusritmus helyreállítása kardioverzió<sup>17,28,39,40,44</sup> vagy Maze-műtét<sup>1</sup> segítségével a BNP-szint csökkenését eredményezi. A PF miatt végzett kardioverzió előtti BNP-szint értékéről a sinusritmus rövid távú<sup>2</sup> és hosszabb távú<sup>24</sup> fennmaradásának előrejelzésére csak kevés adat van az irodalomban.

Prospektív vizsgálatunkban pitvarfibrilláló betegek sikeres elektromos kardioverziója (ECV) előtt, illetve másnapján mért NT-proBNP-szint prediktív értékét kívántuk meghatározni a sinusritmus (SR) rövid (30 nap), illetve hosszú távú (egy év) fennmaradásának tekintetében.

## Betegek és módszerek

### Betegek

Két napnál régebben fennálló PF-ban szenvedő, terápiás antikoagulációban nem részesült 65 beteget (38 nő, medián kor 75 [66–88] év) választottunk be a vizsgálatba, akiket egy éven át követtünk



sikeres ECV után. 47 betegnél a PF 30 napnál rövidebb ideje, 18 betegnél 30 napnál hosszabb ideje állt fenn. A háttérben álló betegséget az anamnézis, a fizikális vizsgálat, illetve az echokardiográfias vizsgálat alapján állapítottuk meg. A betegek 74%-ának magasvérnyomás-betegsége, 30%-ának ischaemiás szívbetegsége volt. Szívelégtelenségük fokát a klinikum alapján a New York Heart Association klasszifikáció szerint osztályoztuk. 4-es stádiumban lévő beteg nem volt.

Az ECV-t megelőzően és másnap, illetve 30 nappal és egy évvel később 12 elvezetési EKG készült. ECV után valamennyi beteg antiarrhythmias kezelésben részesült. Betegeinket a ritmus alapján két csoportba osztottuk, aszerint, hogy a 30. napon, illetve egy év után SR-ban voltak-e, vagy ismét pitvarfibrilláltak.

### Echokardiográfia

A beleegyező nyilatkozat aláírása után a betegek transthoracalis echokardiográfias vizsgálaton estek át. Az ECV előtt a bal pitvari, illetve bal pitvari fülcsé thrombus kizárására transoesophagealis echokardiográfias vizsgálat is történt. Hewlett-Packard Sonos 2500-as géppel végeztük a vizsgálatokat, 2,5 MHz-es (transthoracalis), illetve 5 MHz-es (transoesophagealis) transzducerrel. A bal kamrai ejekciós frakciót (EF) ECV előtt és az azt követő első és 30. napon a Quinones-módszerrel számítottuk ki.

A transoesophagealis vizsgálat alkalmával, 5 ütésből átlagolva; megmértük az anterográd bal pitvari fülcsé áramlási sebességet, valamint a szisztolés és diasztolés pulmonális vénás áramlási sebességet. Kiszámoltuk a pulmonális szisztolés és diasztolés áramlási sebesség hányadosát.

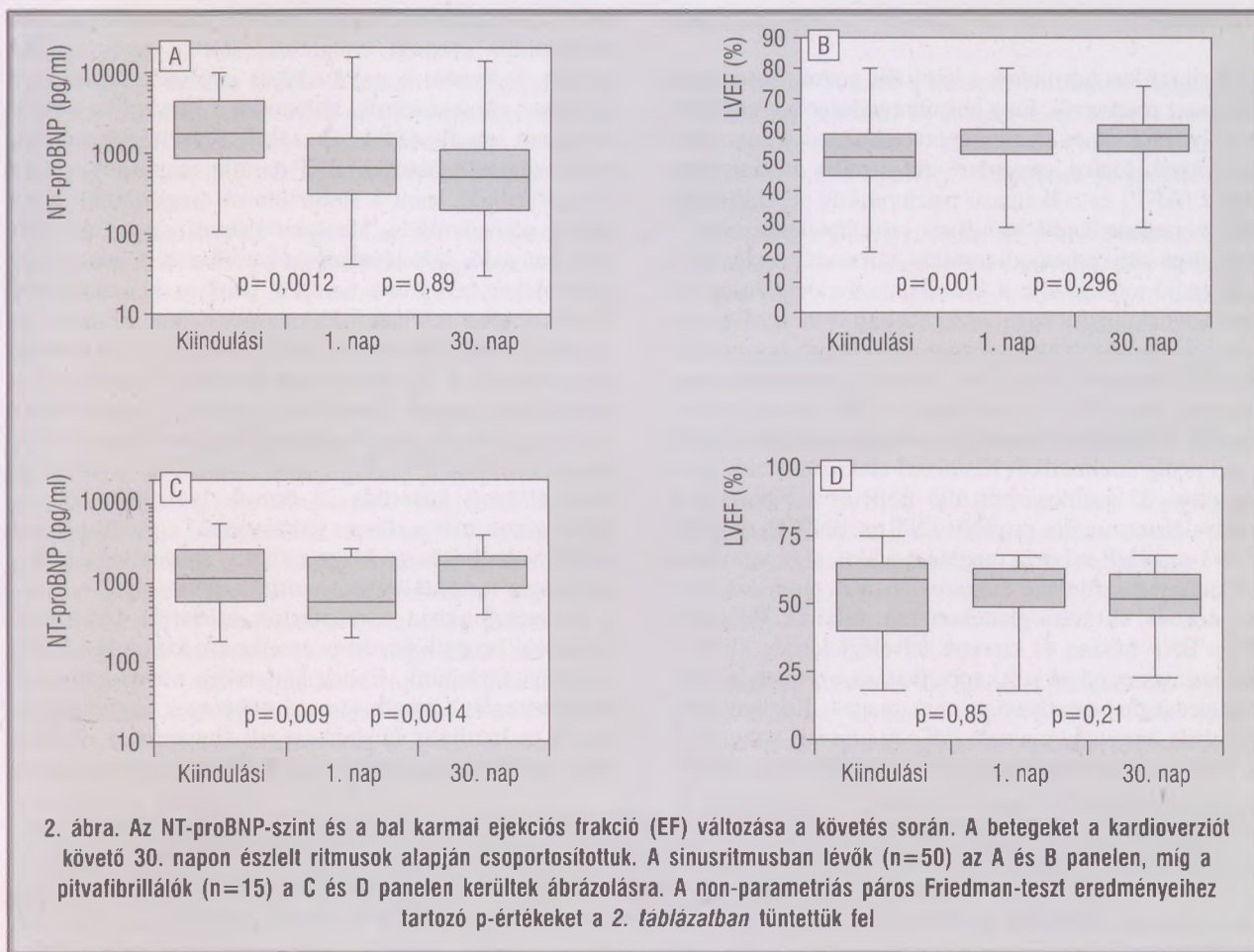
### NT-proBNP-mérés

Az ECV előtt, másnap, illetve a 30. napon vért vettünk a NT-proBNP-szintjének meghatározására. Közvetlenül vérvétel után a vért centrifugáltuk, majd a plazmát  $-80^{\circ}\text{C}$ -ra fagyasztottuk le. Felengedés után a plazma NT-proBNP-szintjét a kereskedelembe kapható Elecsys proBNP sandwich immunoassay (Roche Diagnostics, pg/ml) technikával mértük. Kontrollként Elecsys PreciControl proBNP 1 és 2-t használtunk (1. táblázat).

### Statistikai számítás

A statisztikai analízist az alábbi programokkal végeztük: GraphPad Prism V 3.00 for Windows software (GraphPad Software, San Diego, CA, USA, www.graphpad.com.) és Statistica (StatSoft, Tulsa OK, USA, www.statsoft.com). Az adatokat medián érték, interkvartilis megoszlás és a betegek száma szerint (százalékos értékek) tüntettük fel. A kategóriák közötti variabilitást khi-teszttel, a csoportok





közötti különbségeket non-parametriás tesztekkel (Mann-Whitney-, Kruskal-Wallis- vagy Friedman-teszt) értékeltük. A különböző értékek közötti összefüggéseket Spearman-féle rangkorrelációs együtthatóval értékeltük. Kétoldalas p-értéket számoltunk, 0,05-nél kisebb p-értéket tekintettük szignifikánsnak.

## Eredmények

A NYHA 1-2 stádiumú szívelégtelen betegeink NT-proBNP-szintje szignifikánsan alacsonyabb volt a NYHA 3 stádiumú szívelégtelen betegek értékeinél ( $p=0,0005$ ) (1. ábra).

Az összes beteg SR-ban volt az ECV utáni első nap. A kiindulási értékekkel összehasonlítva szignifikáns NT-proBNP-esést észleltünk az első napon (kiindulási NT-proBNP=1752 [827–3021], NT-proBNP az első napon=644 [331–1509] pg/ml,  $p=0,00003$ ) (2. ábra A, C).

A 2. táblázat a kiindulási NT-proBNP-értékeket mutatja a 30. napon, ill. az egy év után észlelt ritmus függvényben.

A ritmus alapján a 30. napon és az egy év után felosztott csoportok kiindulási jellemzői és NT-proBNP értékei között csak a PF fennállási idejében észleltünk szignifikáns különbséget.

A 30. napon, ill. egy év múlva PF-ba visszaesett betegek posztcardioverziós első napi NT-proBNP-szintjei (579 [359–2120] és 608 [385–1672] pg/ml) nem különböztek szignifikánsan az ugyanezen időpontokban SR-ban lévő betegek NT-proBNP-szintjeitől (645 [331–1459] és 645 [331–1459] pg/ml,  $p=0,9$  és  $p=0,73$ ).

A 2. ábra az NT-proBNP-szint és a bal kamrai EF-ban bekövetkező változásokat mutatja a követés során, a ritmus szerint csoportosított betegek körében. Sikeres ECV után az első napon az NT-proBNP-szint a későbbi esetlegesen visszatérő ritmuszavartól függetlenül csökkent (2/A ábra  $p=0,0012$  és C  $p=0,009$ ). A 30. napon az NT-proBNP szignifikánsan emelkedett azokban, akik ismét pitvarfibrilláltak (2/C ábra  $p=0,0014$ ), míg a SR-t tartók körében nem volt további változás az NT-proBNP tekintetében (2/A ábra  $p=0,89$ ).

A szérum NT-proBNP-szintjét döntően a ritmus és nem a bal kamrai EF befolyásolta. A 30. napon pitvarfibrilláló csoportban a kardioverzió után az első napon sinusritmusban észlelt NT-proBNP-szintcsökkenést, majd a 30. napon a pitvarfibrilláció visszatértekor mért szignifikáns NT-proBNP-szintemelkedést nem kísérte párhuzamosan érdemi változás e betegek EF-jában (2. ábra B, D).

## Megbeszélés

A natriuretikus hormonok a kardiális endokrin rendszer jól ismert résztvevői. Ez a hormonrendszer a vérnyomás szabályozásában és a volumenhomeosztázis fenntartásában játszik fontos szerepet.<sup>21</sup> Az atriális natriuretikus peptid (ANP) és a B-típusú natriuretikus peptid (BNP) szintje megemelkedik pangásos szívelégtelenségben,<sup>5,30</sup> különösen súlyos hemodinamikai károsodás esetén.<sup>3,21,43</sup> Egyben jó előrejelzője a krónikus szívelégtelenség kimenetelének,<sup>11</sup> amit hazai vizsgálatban is megerősítettek már.<sup>38</sup> Ez a szívelégtelenséggel összefüggő hormonális aktiváció hasznos lehet a bal kamrai diszfunkció korai diagnózisában.<sup>20</sup> A B-típusú natriuretikus peptid preprohormon formájában képződik, melyből proBNP alakul, végül pedig enzimatikusan hasítással alakul ki a biológiailag inaktív N-terminális proBNP (NT-proBNP).<sup>13</sup> A BNP- és NT-proBNP-szintek meghatározását a tünetmentes bal kamrai diszfunkció diagnózisában és prognózisában hasznosnak és költséghatékonyan találták.<sup>7,10,16,23,25,46</sup> Bár a BNP haszna és szerepe szívelégtelenség kimutatásában egyre növekszik, specificitása azonban a szívelégtelenségre vonatkozóan nem magas. Közlemények igazolják, hogy a kor, a nem,<sup>31,42</sup> a bal pitvari volumen,<sup>31</sup> az elhízás,<sup>41</sup> szívizom-hypoxia<sup>14,15</sup> is befolyásolja a BNP-

szintet. Kimutatták, hogy humorális tényezők, mint az endoteliális eredetű endotelin,<sup>4</sup> illetve citokinek<sup>22,36</sup> szintén serkentik a natriuretikus peptid szintézisét. Bizonyos ritmuszavarok, különösen a PF szintén a BNP kifejezett emelkedését okozzák.<sup>35</sup> Szívelégtelenségben nem szenvedő betegek BNP-szintje magasabb volt a pitvarfibrilláló, mint a sinusritmusú csoportban.<sup>19</sup> Krónikus, nonvalvuláris, alacsony kamrafrekvenciájú PF-ban szenvedő, szívelégtelenség klinikai és echokardiográfias jeleit nélkülöző betegek körében is emelkedett BNP-szinteket találtak.<sup>17</sup> Paroxysmalis lone PF-ban, SR idején is magasabb volt a BNP-szint, mint a kontrollcsoportban.<sup>12</sup> A SR helyreállítása növekvő funkcionális kapacitással, javuló tünetekkel, és a BNP csökkenésével jár együtt. Ez az eredmény mind paroxysmalis,<sup>39,44</sup> mind krónikus<sup>17,28,44</sup> PF esetén igazolható volt a SR helyreállítását követően 24 órával. Igazolták, hogy a BNP-szintje már a sikeres kardioverzió után 40 perccel esik,<sup>40</sup> valamint hogy Maze-műtéten átesettek és a SR-t 6 hónapig tartók körében is esik a BNP-szint.<sup>1</sup>

Vizsgálatunkban a megtartott szisztolés balkamrafunkciójú betegek között is emelkedett kiindulási BNP-szinteket észleltünk. Ennek hátterében a ritmuszavaron kívül betegeink magas kora, a nőbetegek nagyobb aránya és a kardiális társbetegségek (hypertonia, ischaemiás szívbetegség) gyakorisága állhat. A miokardiális

2. táblázat. Vizsgálatunkban részt vevő betegek kiindulási jellemzői az elektromos kardioverzió után a 30. napon, illetve egy év után észlelt ritmus függvényében. A számok medián érték (interkvartilis szórással), illetve a betegszámokat jelentik. A p-értékek a khi-négyzet teszt és a nem parametriás t-teszt (Mann-Whitney) értékei

	SR a 30. napon n=50	PF a 30. napon n=15	p-érték	SR egy év után n=47	PF egy év után n=18	p-érték
Kor (év)	74 (67–80)	78 (59–83)	0,64	74 (63–81)	76 (68–80)	0,91
Nem (N/F)	29/21	9/6	0,89	26/21	12/6	0,69
Magas vérnyomás i/n	38/12	11/4	0,83	35/12	14/4	0,78
Ischaemiás szívbetegség i/n	15/35	4/11	0,80	13/34	6/12	0,65
PF fennállási ideje (2–30 nap/>30 nap)	39/11	8/7	0,061	37/10	9/9	0,022
Szívfrekvencia 1/min (PF mellett)	110 (89–122)	98 (90–110)	0,38	104 (90–122)	101 (88–117)	0,55
NYHA osztály 1/2/3	32/1/7	11/3/1	0,88	32/8/7	14/3/1	0,578
Bal kamrai ejekciós frakció (%)	51 (45–58)	59 (40–65)	0,22	51 (45–59)	52 (40–62)	0,62
Bal pitvari fülcsse flow (cm/sec)	41 (29–52)	28 (24–40)	0,052	41 (28–51)	31,5 (26–52)	0,399
Pulmonális véna flow S/D arány	0,66 (0,5–0,79)	0,56 (0,51–0,66)	0,24	0,66 (0,5–0,79)	0,58 (0,51–0,71)	0,446
Kreatinin (μmol/l)	94 (82–110)	99 (88–04)	0,86	96 (86–07)	98 (85–19)	0,59
NT-proBNP a kiinduláskor (pg/ml)	1756 (918–4300)	1151 (587–2657)	0,36	1761 (918–4300)	1182 (632–2657)	0,42
ACE-I-t szedő/nem szedő a kiinduláskor	31/19	9/6	1,00	32/15	8/10	0,09

SR: sinusritmus; PF: pitvarfibrilláció; N: nő, F: férfi; i: igen; n: nem; S: szisztolés; D: diasztolés

ischaemiának a BNP gén expresszióját fokozó hatását Goetze és mtsai mutatták ki.<sup>14,15</sup> Sayama a szívizom-hypertrophiát kiváltó kardiovaszkuláris betegségekben, így hypertoniában talált BNP-emelkedést, melyet ezen betegségekben aktiválódott neurohormonális folyamatok BNP gén további aktiválódását eredményező hatásával magyarázott.<sup>34</sup>

Rossi közleményével<sup>32</sup> egyezően mi is szignifikáns korrelációt észleltünk pitvarfibrilláló betegek körében a NYHA stádium és a BNP-szint között. Korábbi közleményekhez<sup>17,28,39,40,44</sup> hasonlóan mi is a BNP-szint jelentős csökkenését észleltük a kardioverzió másnapján. Általunk észlelt új megfigyelés, hogy a követés ideje alatt a ritmus, és nem a bal kamra ejekciós frakciója a BNP-változások fő meghatározó tényezője. Ezen megfigyelésünk a hosszabb távú, egyéves követés tekintetében igazolódtak. Ilyen időtartamra vonatkozó, hasonló megfigyelést az irodalomban nem találtuk. Azon betegek körében, akik a 30. napon ismét pitvarfibrilláltak, az első napi NT-proBNP-esést követően a 30. napon újból NT-proBNP-emelkedést észleltünk, miközben a bal kamrai EF-ban nem történt szignifikáns változás. Az NT-proBNP-szint emelkedése pitvarfibrillációban magyarázható a ritmuszavar okozta diasztolés funkciózavarral, melyet vizsgálatunkban a TEE-vel mért alacsony pulmonális véna szisztolés/diasztolés áramlási sebességráta mutatott.

Kevés adat ismert arra vonatkozóan, hogy a kiindulási BNP-szint jelzi-e a kardioverzióval helyreállított SR tartósságát. Beck-da-Silva alacsonyabb kiindulási BNP-értékeket mért azon betegek körében, akik ECV után 2 héttel SR-ban voltak, mint akik PF-ja kiújult ( $p=0,02$ ).<sup>2</sup> Mabuchi vizsgálatában az ECV előtti magas BNP- és alacsony ANP-szint az egy év után visszatérő PF független előrejelzője volt.<sup>24</sup>

Mabuchi és mtsai vizsgálatával ellentétben azt találtuk, hogy a kiindulási és az ECV másnapján mért NT-proBNP-szint nem jelzi a SR rövid (30 nap) és hosszú távú (egy év) fennmaradását. Mabuchiék 65 betegének átlagéletkora (59,9 év), a csoportban a nők aránya (20%), a hypertonia (30%) és ischaemiás szívbetegség (16%) előfordulása azonban lényegesen alacsonyabb volt, mint az általunk vizsgált betegcsoportban (medián kor: 75 év, nők aránya 40%, hypertonia 74%, ischaemiás szívbeteg 30%). Mindezek a tényezők a BNP-szinteket is befolyásolják, ami magyarázhatja betegeink lényegesen magasabb NT-proBNP-szintjeit (1 év múlva pitvarfibrilláló csoportban a kiindulási NT-proBNP medián 1182 [632–2657] pg/ml, Mabuchiék hasonló csoportjában 182±25,9 pg/ml). Vizsgálatunkban az életkor, a nem és a korhoz társuló gyakori kardiovaszkuláris eltérésekhez társuló magas NT-proBNP-szintek nem bizonyultak alkalmasnak a sinusritmus rövid és hosszú távú fennmaradásának megítélésére.

Véleményünk szerint a kérdés megválaszolásához több, nagyobb esetszámú vizsgálatra van szükség.

## Következtetés

Az NT-proBNP-szint a betegek ritmusától függően jól követhetően változik. Új megfigyelés, hogy a hosszabb távú, egy éves követés alatt elsősorban a ritmus, és nem az EF az NT-proBNP szintjének fő meghatározó tényezője.

Nonvalvularis, perzisztens PF-ban, gyakran egyéb kardiovaszkuláris betegségben szenvedő, idős betegeink körében sem a kiindulási, sem a kardioverzió után első napon mért NT-proBNP-szint nem alkalmas a SR rövid (30 nap) és hosszú távú (egy év) fennmaradásának valószínűsítésére.

## Köszönetnyilvánítás

A munka a 279/2003 sz. ETT pályázat segítségével valósult meg. Az adatok feldolgozásában nyújtott segítségért köszönetet mondunk dr. Róka Anikónak.

## Irodalom

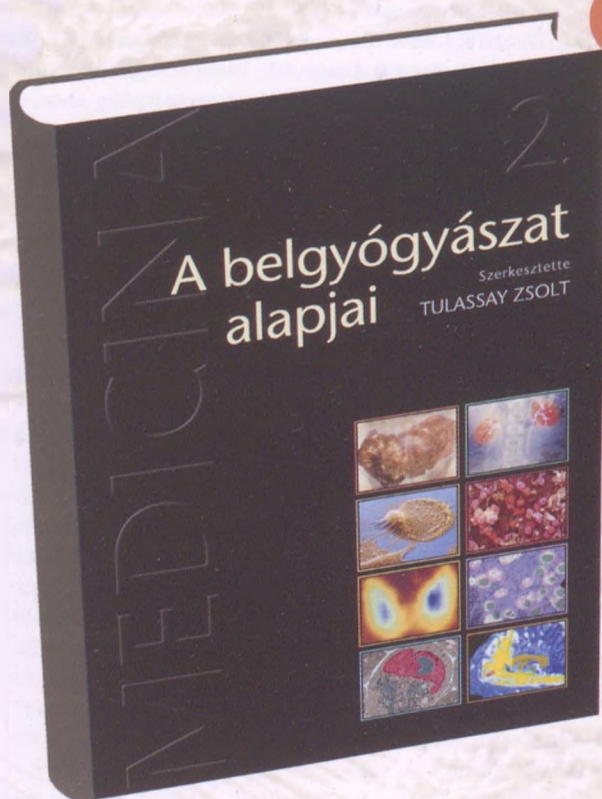
1. Albage A, Kenneback G, Linden J, Berglund H: Improved neurohormonal markers of ventricular function after restoring sinus rhythm by Maze procedure. *Annals of Thoracic Surgery* 2003; **75**: 790-795.
2. Beck-da-Silva L, deBold A, Fraser M, Williams K, Haddad H: Brain natriuretic peptide predicts successful cardioversion in patients with atrial fibrillation and maintenance of sinus rhythm. *Can J Cardiol* 2004; **20**(12): 1245-1248.
3. Benedict CR, Johnstone DE, Weiner DH, Bourassa MG, Bittner V, Kay R, Kirlin P, Greenberg B, Kohn RM, Nicklas JM: Relation of neurohumoral activation to clinical variables and degree of ventricular dysfunction: a report from the registry of studies of left ventricular dysfunction. SOLVD Investigators. *J Am Coll Cardiol* 1994; **23**: 1410-1420.
4. Bruneau BG, deBold AJ: Selective changes in natriuretic peptide and early response gene expression in isolated rat atria following stimulation by stretch or endothelin-1. *Cardiovasc Res* 1994; **28**: 1519-1525.
5. Burnett JC, Kao PC, Hu DC, Hesser DW, Heublein D, Granger JP, Oppenorth TJ, Reeder GS: Atrial natriuretic peptide elevation in congestive heart failure in the human. *Science* 1986; **231**: 1145-1147.
6. Choy AM, Darbar D, Lang CC, Pringle TH, McNeill GP, Kennedy NS, Struthers AD: Detection of left ventricular dysfunction after acute myocardial infarction: comparison of clinical, echocardiographic and neurohormonal methods. *Brit Heart J* 1994; **72**: 16-22.
7. Costello-Boerrgter LC, Redfield MM, Rodeheffer RJ: NT-proBNP is superior to BNP in the detection of left ventricular systolic dysfunction in the community (abstract) *Circulation* 2004; **110**( suppl 3): III-368. Abstract 1755.
8. Cowie MR, Struthers AD, Wood DA, Coats AJ, Thompson SG, Poole-Wilson PA, Sutton GC: Value of natriuretic peptide in assessment of patients with possible new heart failure in primary care. *Lancet* 1997; **350**: 1349-1353.

9. **Dao Q, Krishnaswamy P, Kazanegra R, Harrison A, Amirnovin R, Lenert L, Clopton P, Alberto J, Hlavin P:** Utility of B type natriuretic peptide in the diagnosis of congestive heart failure in an urgent-care setting. *J Am Coll Cardiol* 2001; **37**: 379-385.
10. **Davis M, Espiner E, Richards G, Billings J, Town I, Neill A, Drennan C, Richards M, Turner J, Yandle T:** Plasma brain natriuretic peptide in assessment of acute dyspnoea. *Lancet* 1994; **343**: 440-444.
11. **Dickstein K, Aarsland T, Hall C:** Plasma N-terminal atrial natriuretic factor: a predictor of survival in patients with congestive heart failure. *J Card Fail* 1997; **3**: 83-89.
12. **Ellinor PT, Low AF, Patton KK, Shea MA, Macrae CA:** Discordant natriuretic peptide and brain natriuretic peptide levels in lone atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2005; **45**(1): 82-86.
13. **Goetze JP:** Biochemistry of proB type natriuretic peptide – derived peptides: the endocrin heart revisited. *Clin Chem* 2004; **50**: 1503-1510.
14. **Goetze JP, Christoffersen C, Perko M, Arendrup H, Rehfeld JF, Kastrup J, Nielsen LB:** Increased cardiac BNP expression associated with myocardial ischemia. *FASEB J* 2003; **17**: 1105-1107.
15. **Goetze JP, Gore A, Moller CH, Steinbrüchel DA, Rehfeld JF, Nielsen LB:** Acute myocardial hypoxia increases BNP gene expression. *FASEB J* 2004; **18**: 1928-1930.
16. **Heidenreich PA, Gubens MA, Fonarow GC, Konstam MA, Stevenson LW, Shekelle PG:** Cost- effectiveness of screening with B type natriuretic peptide to identify patients with reduced left ventricular ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2004; **43**: 1019-1026.
17. **Jourdain P, Bellorini M, Funck F, Fulla Y, Guillard N, Loiret J, Thebault B, Sadeg N, Desnos M:** Short-term effect of sinus rhythm restoration in patients with lone atrial fibrillation: a hormonal study. *Eur J Heart Fail* 2002; **4**: 263-267.
18. **Kannel WB, Abbott RD, Savage DD, McNamara PM:** Epidemiological features of chronic atrial fibrillation: the Framingham study. *N Engl J Med* 1982; **306**: 1018-1022.
19. **Knudsen CW, Omland T, Clopton P, Westheim A, Wu AH, Duc P, McCord J, Nowak RM, Hollander JE, Storrow AB, Abraham WT, McCullough PA, Maisel A:** Impact of atrial fibrillation on the diagnostic performance of B-type natriuretic peptide concentration in dyspneic patients: an analysis from the breathing not properly multinational study. *J Am Coll Cardiol* 2005; **46**(5): 838-844.
20. **Lermann A, Gibbons RJ, Rodeheffer RJ, Bailey KR, McKinley LJ, Heublein DM, Burnett JC Jr.:** Circulating N-terminal atrial natriuretic peptide as a marker for symptomless left ventricular dysfunction. *Lancet* 1993; **341**: 1105-1109.
21. **Levin ER, Gardner DG, Samson WK:** Natriuretic peptides. *N Engl J Med* 1998; **339**: 321-328.
22. **Ma KK, Ogawa T, deBolt AJ:** Selective upregulation cardiac brain natriuretic peptide at the transcriptional and translational levels by proinflammatory cytokines and by conditioned medium derived from mixed lymphocyte reactions via p38 MAP kinase. *J Mol Cell Cardiol* 2004; **36**: 505-513.
23. **Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Duc P, Omland T, Storrow AB, Abraham WT, Wu AH, Clopton P, Steg PG, Westheim A, Knudsen CW, Perez A, Kazanegra R, Herrmann HC, McCullough PA:** Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med* 2002; **347**: 161-167.
24. **Mabuchi N, Tsutamoto T, Maeda K, Kinoshita M:** Plasma natriuretic peptide as a biological marker of recurrence of atrial fibrillation in patients with mild congestive heart failure. *Jpn Circ J* 2000; **64**: 765-771.
25. **McCullough PA, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Herrmann HC, Steg PG, Duc P, Westheim A, Omland T, Knudsen CW, Storrow AB, Abraham WT, Lamba S, Wu AH, Perez A, Clopton P, Krishnaswamy P:** B-type natriuretic peptide and clinical judgment in emergency diagnosis of heart failure: analysis from Breathing Not Properly (BNP) Multinational Study. *Circulation* 2002; **106**: 416-422.
26. **McDonagh TA, Holmer S, Raymond I, Luchner A, Hildebrandt P, Dargie HJ:** NT-proBNP and diagnosis of heart failure: a pooled analysis of three European epidemiological studies. *Eur J Heart Fail* 2004; **6**(3): 269-273.
27. **McDonagh TA, Robb SD, Murdoch DR, Morton JJ, Ford I, Morrison CE, Tunstall-Pedoe H, McMurray JJ, Dargie HJ:** Biochemical detection of left-ventricular systolic dysfunction. *Lancet* 1998; **351**(9095): 9-13.
28. **Ohta Y, Shimada T, Yoshitomi H, Inoue S, Murakami Y, Shimizu H, Nakamura K, Ohta T, Katoh H, Ishibashi Y:** Drop in plasma brain natriuretic peptide levels after successful direct current cardioversion in chronic atrial fibrillation. *Can J Cardiol* 2001; **17**: 415-420.
29. **Pfister R, Scholz M, Wielckens K, Erdmann E, Schneider CA:** Use of NT-ProBNP in routine testing and comparison to BNP. *Eur J Heart Fail* 2004; **6**: 289-293.
30. **Raine AE, Erne P, Burgisser E, Muller FB, Bolli P, Burkart F, Buhler FR:** Atrial natriuretic peptide and atrial pressure in patients with congestive heart failure. *N Engl J Med* 1986; **315**: 533-537.
31. **Redfield MM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, Mahoney DW, Bailey KR, Burnett JC:** Plasma brain natriuretic peptide concentration: impact of age and gender. *J Am Coll Cardiol* 2002; **40**: 976-982.
32. **Rossi A, Enriquez-Sarano M, Burnett JC, Lerman A, Abel MD, Seward JB :** Natriuretic peptide levels in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2000; **35**: 1256-1262.
33. **Sahn DJ, DeMaria A, Kisslo J, Weyman A:** Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography. Results of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation* 1978; **58**: 1072-1083.
34. **Sayama H, Nakamura Y, Saito N, Kinoshita M:** Why is the concentration of plasma brain natriuretic peptide in elderly patients greater than normal? *Coron Artery Dis* 1999; **10**: 537-540.
35. **Silvet H, Young-Xu Y, Walleigh D, Ravid S:** Brain natriuretic peptide is elevated in outpatients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2003; **92**: 1124-1127.

36. Suga S, Nakao K, Itoh H, Komatsu Y, Ogawa Y, Hama N, Imura H: Endothelial production of C-type natriuretic peptide and its marked augmentation by transforming growth factor-beta: possible existence of vascular natriuretic peptide system. *J Clin Invest* 1992; **90**: 1145-1149.
37. Tabata T, Oki T, Iuchi A, Yamada H, Manabe K, Fukuda K, Abe M, Fukuda N, Ito S: Evaluation of left atrial appendage function by measurement of changes in flow velocity patterns after electrical cardioversion in patients with isolated atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1997; **79**: 615-620.
38. Tomcsányi J, Somló M, Kis E, Rónaszéki A, Radnai B, Habon T, Nagy A, Bódi V, Szakáll I, Mihálcz A, Regős L, Zámolyi K: NT-proBNP level and carvedilol titration in systolic heart failure. *Cardiologia Hungarica* 2006; **36**: 17-25.
39. Tsuchida K, Tanabe K: Influence of paroxysmal atrial fibrillation attack on brain natriuretic peptide secretion. *J Cardiol* 2004; **44**(1): 1-11.
40. Vinch CS, Rashkin J, Logsetty G, Tighe DA, Hill JC, Meyer TE, Rosenthal LS, Aurigemma GP: Brain natriuretic peptide levels fall rapidly after cardioversion of atrial fibrillation to sinus rhythm. *Cardiology* 2004; **102**: 188-193.
41. Wang TJ, Larson MG, Levy D, Benjamin EJ, Leip EP, Wilson PW, Vasan RS: Impact of obesity on plasma natriuretic peptide levels. *Circulation* 2004; **109**: 594-600.
42. Wang TJ, Larson MG, Levy D, Leip EP, Benjamin EJ, Wilson PW, Sutherland P, Omland T, Vasan RS: Impact of age and sex on plasma natriuretic peptide levels in healthy adults. *Am J Cardiol* 2002; **90**: 254-258.
43. Wei CM, Heublein DM, Perrella MA, Lerman A, Rodeheffer RJ, McGregor CG, Edwards WD, Schaff HV, Burnett JC Jr.: Natriuretic peptide system in human heart failure. *Circulation* 1993; **88**: 1004-1009.
44. Wozakowska-Kaplon B: Effect of sinus rhythm restoration on plasma brain natriuretic peptide in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2004; **93**: 1555-1558.
45. Wright SP, Gamble GD, Pearl A, et al.: The use of brain natriuretic peptide in the diagnosis of heart failure in the community: a randomised, controlled, effectiveness study. *J Card Fail* 2002; **8**(Suppl): S13 Abstract 044.
46. Yamamoto K, Burnett JC, Redfield MM: Effect endogenous natriuretic peptide system on ventricular and coronary function in failing heart. *Am J Physiol* 1997; **273** (5,pt2): H2406-H2414.

Levelezési cím: Dr. Pozsonyi Zoltán  
 Semmelweis Egyetem, III. Belgyógyászati Klinika  
 1125 Budapest, Kútvölgyi út 4.  
 E-mail: pzoltan@kut.sote.hu

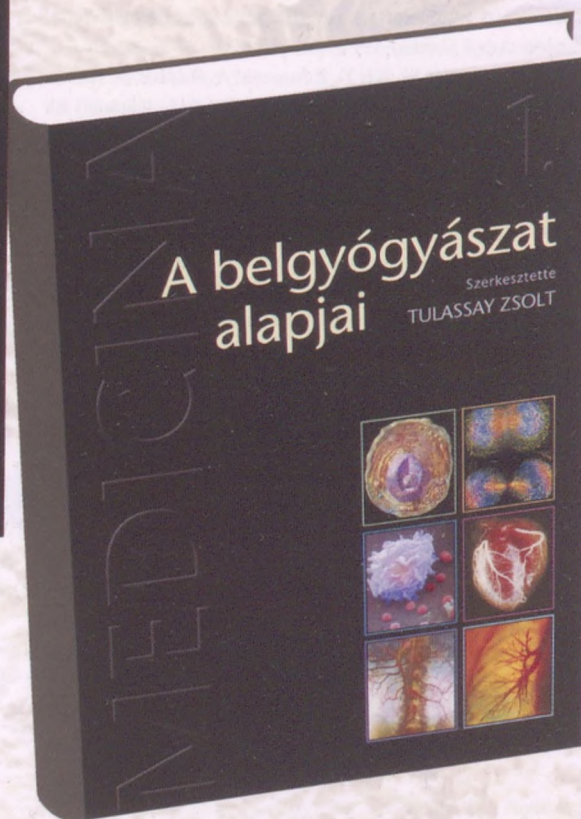
**Megjelent!**



Terjedelem: 1850 oldal

Formátum: A/4

Bolti ár: 26 000 Ft



## A belgyógyászat alapjai 1., 2.

*Szerkesztette: Tulassay Zsolt*

### Medicina könyvesboltok:

1091 Budapest, Üllői út 91/A, tel.: (1) 215 9618, tel./fax: (1) 215 3786,  
e-mail: [medicinakonyvesboltbp@medicinazrt.hu](mailto:medicinakonyvesboltbp@medicinazrt.hu)

1091 Budapest, Üllői út 89/C, tel.: (1) 216 0596

4032 Debrecen, Nagyerdei krt. 98., tel.: (52) 423 855,  
e-mail: [medicinadebr@t-online.hu](mailto:medicinadebr@t-online.hu)

7624 Pécs, Szigeti út 12., tel.: (72) 536 000/1720

6720 Szeged, Tisza L. krt. 48., tel.: (62) 420 418, e-mail: [bolt@medicinaszeged.t-online.hu](mailto:bolt@medicinaszeged.t-online.hu)



**Megrendelhető: [medkiad@euroweb.hu](mailto:medkiad@euroweb.hu)**

# VASTAGBÉL-BETEGSÉGBEN SZENVEDŐK PERIFÉRIÁS VÉRÉNEK mRNS-EXPRESSZIÓS VIZSGÁLATA

Dr. Tóth Kinga,<sup>(1)</sup> Galamb Orsolya,<sup>(1,2)</sup> Dr. Solymosi Norbert,<sup>(1)</sup> Hevér-Pálffy Teodóra,<sup>(1)</sup> Spisák Sándor,<sup>(1)</sup>  
Dr. Sipos Ferenc,<sup>(1)</sup> Dr. Miheller Pál,<sup>(1)</sup> Dr. Müllner Katalin,<sup>(1)</sup> Dr. Molnár Béla,<sup>(1,2)</sup> Dr. Tulassay Zsolt<sup>(1,2)</sup>

(1) Semmelweis Egyetem, II. Belgyógyászati Klinika, Budapest

(2) Magyar Tudományos Akadémia, Klinikai Molekuláris Medicina Munkacsoport, Budapest

**ÖSSZEFOGLALÁS:** Háttér és célok: Ha a perifériás vér génexpressziós analízisére nagy denzitású teljes genom oligonukleotid microarray-t használunk, akkor lehetővé válik a colorectalis betegségek által okozott károsodások felismerése perifériás vérmintákból. Módszerek: 19 colorectalis carcinomás (8 Dukes A, B, 11 Dukes C, D), 11 villosus adenomás, 11 IBD-s (aktív colitis ulcerosás betegtől) és 11 egészséges személytől vett perifériás vérből teljes RNS-t izoláltunk. A mintákat globinredukciót követően amplifikáltuk és biotinnal jelöltük. A génexpressziós profilt HGUI33 Plus 2.0 microarray-vel értékeltük. Előfeldolgozást követően, Kendall-féle rangkorrelációs eljárással kvantifikáltuk az expressziós szint és a betegségstádium közötti összefüggést. Ennek megerősítésére mennyiségi IGFR1 RT-PCR-vizsgálatot végeztünk. Eredmények: Az IBD-s és a normális mintákhoz képest a tumoros mintákban csökkent volt az albumin, a  $\beta$ -1-defenzin, a SWI/SNF kromatinregulátor fehérje jelenléte, többet volt kimutatható (felülregulálódott) a fibroblast növekedési faktor receptor 2 és az ATPáz kódoló ATP11A gén. Az adenomában a carcinomához képest többet volt kimutatható a szinapszin-1, MAX-asszociált gén és csökkent a solute carrier family 34 jelenléte. A többi csoporthoz képest a CRC-ben fokozottan működött a tropomiozin 3, E2F7 transzkripciós faktor és csökkenve működött az EP400N terminal like protein. Összegzés: A szerzők új multivariáns expressziós mintázatokat ismertek fel mRNS-expressziós array-vel a perifériás vérből. Ezek a markerek és ezen technológia segíthet az alternatív (molekuláris alapú) szűrő vizsgálat kifejlesztésében.

**Kulcsszavak:** vastagbélrák, adenoma, IBD, perifériás vér, microarray, génexpresszió

Tóth K, Galamb O, Solymosi N, Hevér-Pálffy T, Spisák S, Sipos F, Miheller P, Müllner K, Molnár B, Tulassay Zs: PERIPHERAL BLOOD GENE EXPRESSION MARKERS OF COLORECTAL DISEASES

**SUMMARY:** Background and Aims: Gene expression analysis of peripheral blood using high-density oligonucleotide microarray can contribute to the determination of distant blood markers of local pathophysiological alterations in colorectal diseases. Methods: Peripheral blood was collected then total RNA was extracted from 19 patients with colorectal cancer (8 Dukes A, B, 11 Dukes C, D), 11 with villous adenoma (>1 cm), 11 with active IBD and 11 healthy normal controls. After  $\beta$ -globin reduction the samples were amplified and biotinylated. The gene expression profile was evaluated by HGUI33 Plus2.0 microarrays. After preprocessing Kendall's rank correlation was performed for quantification of association between the expression level and the disease stages. Then quantitative verification was made by RT-PCR. Results: IBD and normals could be performed using downregulated genes like albumin,  $\beta$ -1 defensin, SWI/SNF related regulator of chromatin, and upregulated fibroblast growth factor receptor 2 and ATP11A, Class VI, type IIA. Carcinoma cases could be classified from adenomas by upregulated synapsin 1, MAX-associated gene and downregulated solute carrier family 34. CRC could be classified from all of the other observed groups by upregulated tropomyosin 3, E2F7 transcription factor and downregulated EP400N terminal like protein. Conclusions: New multivariate expression markers were identified using mRNA while genomic expression arrays and peripheral blood. These markers and technology can help to development the alternative (molecular-based) screening procedures.

**Key words:** colorectal cancer, adenoma, IBD, peripheral blood, microarray, gene expression

Magy Belorv Arch. 2007; 60. 531–539.

## Rövidítések

AD: adenoma;  $\beta$ 2m: béta-2-mikroglobulin; CDC42BPA: CDC42 kötő proteinkináz-alfa; CRC: vastagbélrák (co-

lorectal cancer); cDNS: kiegészítő dezoxiribonukleinsav; E2F7: transzkripciós faktor; EGFR: epidermális növekedési faktor receptor; FAM112A: hipotetikus fehérje; FAM55A: hipotetikus fehérje; FOBT: rejtett

vérzés kimutatása székletből (fecal occult blood test); **GATA2**: GATA-kötő fehérje, vérképző őssejtekben kifejeződő fehérje; **GC**: guanil-cikláz; **IGFRI**: inzulin-szerű növekedési faktor 1; **KRT20**: citokeratin 20; **LOC401497**: hipotetikus fehérje; **MICAL3**: mikrotubulus-asszociált monooxigenáz; **mRNS**: hírvivő (messenger) ribonukleinsav; **P53AIP1**: p53 által szabályozott apoptózist indukáló fehérje; **RT-PCR**: reverz transzkripció polimeráz láncreakció; **TAS2R39**: ízérzékelő receptor; **TTC29**: tetratrikoptid ismétlődő domén 29; **TOP1**: DNS topoizomeráz I

A vérnek szerepe van a központi szervek és a perifériás egységek közti sejtszintű kommunikáció elősegítésében. A periférián zajló folyamatok jeleinek továbbításával a vér hozzájárul a regenerációs folyamatok elindításához.<sup>10</sup> Ezért felvetődik annak a lehetősége, hogy a perifériás vérben található jeleket felismerjük és felhasználjuk. Erre különösen alkalmasak lehetnek a párhuzamosan több paraméter vizsgálatát végző RNS-expressziós chippek.

Az mRNS-expressziós chipvizsgálatok fő célja az RNS kifejeződésin alapuló diagnosztikai mintázatok kidolgozása, kóreléttani háttér adatok felderítése és gyógyszer-célpontok azonosítása.<sup>21,33,47</sup> Ezt a közel-múltban kifejlesztett, akár a teljes genom vizsgálatára alkalmas módszert sikeresen alkalmazták sebészileg eltávolított szövetminták vizsgálatára, diagnosztikájára, emlő- és vastagbélrákok esetén is.<sup>6,8,13,23,38,44-46</sup> Microarray-vel a keringő daganatsejtek kifejeződési profilját is vizsgálták áttétes vastagbélrákos, prosztatá- és emlőrákos betegek vérében.<sup>35</sup>

A perifériás vér mRNS-kifejeződési vizsgálata új-szerű lehetőség. Kezdetben a mononukleáris sejtfrakció vizsgálatát végezték el, majd a vörösvértetek béta-globin-redukciójának lehetőségével sor kerülhetett a teljes vér mRNS-kifejeződési profiljának vizsgálatára. A vesedaganatok,<sup>5,43</sup> neurológiai betegségek,<sup>26,40,41</sup> transzplantációs szövődmények<sup>16,50</sup> diagnosztikájára, előrejelzésére sikeres kezdeti eredményeket közöltek. Vesedaganatos betegek perifériás vérének vizsgálata olyan eredményeket hozott, melyekben a talált génekkel összefüggést mutattak ki a betegség kimenetelét illetően.<sup>5</sup> Microarray vizsgálatokat perifériás teljesvér-mintákból eddig még nem végeztek vastagbélbetegségekben, ebben a formában ezek az első eredmények.

A microarray technika alkalmazása elterjedően van továbbá hematológiai betegségek,<sup>9,15,19,24</sup> kardiológiai betegségek,<sup>4,7,20,29</sup> immunológiai kórképek<sup>1,2,32</sup> kóreléttanának és diagnosztikájának tisztázására is. Számos más irányú próbálkozás is történt, pl. az asztmával,<sup>14</sup> maláriával,<sup>49</sup> krónikus fáradtság szindrómával,<sup>48</sup> vérképző őssejtekkel,<sup>28</sup> súlyos akut légúti szindrómával (SARS),<sup>31</sup> intravénás immunglobulin hatásával,<sup>12</sup> érendotél-sejtkultúra TNF-re való válaszával<sup>34</sup> és perifériás vér leukocitákkal<sup>30</sup> kapcsolatban.

Vastagbél-daganatok előrehaladásának korai felismerése ma még nem tisztázott (1. ábra). A vastagbél-daga-

natok szűrésére próbálkozások történtek az elmúlt években perifériás vérből RNS-, DNS- vagy proteinalapú tesztek kifejlesztésére is. Ezek szenzitivitása, specifitása azonban nem érte el azt a szintet, ami lehetővé tette volna ezen módszerek széleskörű bevezetését. Ennek oka a módszerek kis érzékenysége, mivel gyulladásozó folyamatok esetén pl. álpozitív eredményeket adtak, ill. a csökkent szenzitivitás. Ez utóbbira magyarázatul az szolgálhat, hogy hámspecifikus markerek (citokeratin 19, 20, epiteliális növekedési faktor receptor [EGFR], guanil-cikláz [GC]) a perifériás vér mononukleáris sejtekben is kimutathatók.

A perifériás vér mRNS-kifejeződési profiljának korai vizsgálati kimutatták, hogy a szervspecifikus gének nagy része megjelenik a vérésejtekben. A daganatok előrejelzésére használható gének azonban teljesen új, eddig nem ismert működésű gének lehetnek.

Munkánk során arra a kérdésre kerestük a választ, hogy a vastagbél különböző betegségeiben találunk-e a perifériás vérben diagnosztikus mRNS-expressziós profilokat. További vizsgálati célpont volt, hogy a chiperedmények alapján a korábban használt markerek milyen lehetőséget adnak szűkített mintázat felállítására.

## Anyag és módszerek

### Vizsgált szövetminták

Vizsgálataink során 8 Dukes A, B, 11 Dukes C, D stádiumú, frissen diagnosztizált vastagbél-adenocarcinómában szenvedő, tizenegy 1 cm-nél nagyobb polippal rendelkező, tizenegy aktív IBD-s, tizenegy makroszkóposan és belgyógyászatiilag egészséges beteg perifériás vérért vizsgáltuk meg. Vastagbél-tükrözés előtt 9 ml vénás vért vettünk PAXgene csövekbe. Ezekben a csövekben már előre elhelyezett oldat a sejtes frakciót azonnal elemekre bontja, a sejtkomponenseket stabilizálja, a bontás ellen megvédi a különböző proteáz, DNáz, RNáz enzimek gátlásával. A PAXgene csövekben a vér szobahőmérsékleten több órán keresztül biztosan tárolható és –80 fokon tárolva akár több év után is felhasználható. A betegek a vizsgálatba előzetesen beleegyeztek, a vizsgálathoz a helyi etikai bizottság hozzájárult. A perifériás vérmintákat összegyűjtés után egyszerre dolgoztuk fel.

### A teljes genom mRNS-expressziós analízise perifériás vérmintákból

A fagyasztott vért tartalmazó PAXgene csöveket (PAXgene Blood RNA Tubes, Qiagen, Germantown, ML, USA) szobahőmérsékleten felengedtük, majd RNS-izolálást végeztünk Paxgene RNS-izolációs kittel (PAXgene Blood RNA Kit, Qiagen). Ezután az izolált teljes RNS-t koncentráltuk (GeneChip Blood RNA Concentration Kit, Affymetrix, Santa Clara, CA, USA). Az RNS minőségi ellenőrzését Bioanalyzer kapilláris gélelektroforézissel végeztük (RNA 6000 Pico kit, Agilent, Santa Clara, CA, USA). Az eredményként kapott RNA Integrity Number (RIN) 7,5–9,5 között volt az egyes mintákban, ami intakt RNS-t igazol. A következőben RNS-targetet szintetizáltunk párhuzamosan a béta-globin-redukcióval One-Cycle Target Labeling and Control Reagents kittel (Affymetrix) a gyártó leírása szerint. A jelölés folyamán



történik meg az első szál cDNS szintézise a béta-globin RNS redukcióval párhuzamosan. Ehhez béta-globin-specifikus polinukleotid analógokat használtunk fel (Globin-Reduction PNAs, Applied Biosystems, Foster City, CA, USA). A második szál cDNS szintézise után jött a már dupla szálú cDNS tisztítása, majd a biotin-jelölt cRNS szintézise. A biotin-jelölt cRNS minőségének és mennyiségének ellenőrzése után a fragmentációt és a chipre történő hibridizációt végeztünk el. A tördelt cRNS-t Affymetrix, U 133 plus 2.0 chipre vittük fel. A hibridizáció után a gyártó leírása szerint mosás, festés (Fluidics Station 450 mosó és festő rendszer, sandwich Phycoerythrin staining) és scanelés (Affymetrix GeneChip 3000 detektáló rendszer) történt.

### Bioinformatikai analízis

A gének expressziójának különbségét lineáris modell segítségével vizsgáltuk, a standard hiba stabilizálására Empirikus Bayes-eljárást alkalmaztunk.<sup>36</sup> A nyers p-értékeket az FDR-módszerrel korrigáltuk. A módosított p-érték alapján a géneket sorba rendeztük, ami a TOP5 gének, vagyis a legnagyobb szignifikanciát mutató 5 gén esetében 0,067 volt. Annak vizsgálatára, hogy a TOP gének segítségével létrehozhatók-e olyan csoportok, amelyek a betegcsoportokkal megegyeznek, összevonaláson alapuló hierarchikus klaszterelemzést végeztünk, ami az euklideszi távolságon alapult. Az eredmények vizualizálására hőmérsékletképet (heat mapet) használtunk. A lineáris modellel meghatározott differenciált géneket p-érték szerint sorba rendezve a heat mapen azokat a géneket ábrázoltuk, melyek szemmel láthatóan a betegcsoportoknak megfelelő csoportokat hoznak létre.

A heat mapen a sorok a gének, oszlopok a minták, az egyes kockák színe pedig a gének fokozott (piros), csökkent kifejeződését (zölddel) mutatja. Egy gén túlműködését (felülexpresszállódását) akkor mondhatjuk ki, ha a beteg/normális fluoreszcenciaintenzitás aránya nagyobb, mint 2. Ha ez az érték kisebb, mint 0,5, a gén csökkent működésű.

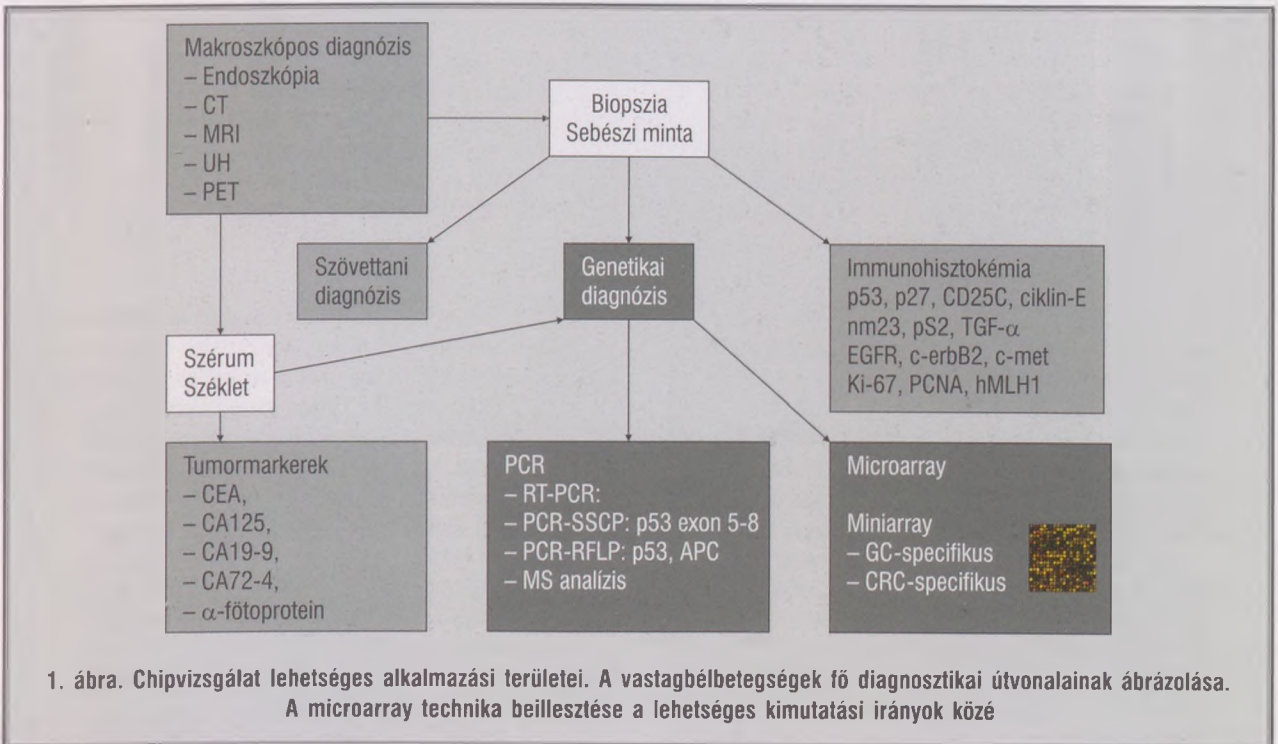
### IGF1R kvantitatív RT-PCR-reakció

Első lépésként az RT-PCR-t (Roche LightCycler) végeztük el (LightCycler h-b2M Housekeeping Gene Set és RNA Master Hybridization Probes kit felhasználásával). A viszonylagos mennyiségi meghatározáshoz a kereskedelmileg beszerezhető béta-2-mikroglobulint (142 bp hosszú fragment) referenciaként és targetgénként az újonnan kijelölt és szintetizált inzulin-szerű növekedési faktor receptor 1-et használtuk (IGF1R) (257 bp hosszú fragment). A következő primer és hibridizációs próbaszekvenciákat alkalmaztuk: IGF1R-fw primer: 5'-gcc-gac-gag-tgg-aga-aat-ctg, IGF1R-as primer: 5'-atg-acc-agg-gcg-tag-ttg-tag-a, IGF1R-FL próba: 5'-ggc-ctt-gga-gat-gag-cag-gat-gtg-g--FL, IGF1R-LC próba: 5'-LC Red 640--gta-gcc-ctc-gat-cac-cgt-gca-gtt-c--PH IGF1R esetén. Az adatok analízisének előkészítésére Excel-t használtunk. A delta-Ct-értékeket (a béta-2-mikroglobulin-háztartási gén kifejeződéséhez viszonyított IGF1R-1-expressziós értékek) a szövettani csoportokhoz rendeltük. A kifejeződési eredmények összehasonlítása a két csoport között (CRC és normál) a Mann-Whitney-teszttel történt.<sup>11</sup>

### Eredmények

#### A vastagbél-daganatos mintákban fokozott és csökkent működésű jelentős gének (Top 5 gének)

A daganatos perifériás vérmintákban fokozott működésűek a normális, gyulladásos és adenomás minták csoportjához képest az alábbi gének: FAM55A, LOC401497, GATA2, CDC42BPA, TTC29. A FAM55A és a LOC401497 két hipotetikus fehérje, amelyek működése még nem tisztázott. A GATA2, a vérképző őssejtekben kifejeződő fehérje. A CDC42BPA, amelynek feltehetően



szerepe lehet a CDC42 által indukált perifériás aktin kialakulásában, elősegíti a citoskeleton átrendeződését. A TTC29 neve tetra trikopeptid ismétlődő domén 29, működése pontosan még nem ismert (2. ábra).

A P53AIP1 – amely működése csökkent a vastagbél daganatokban a többi mintához képest – p53 által szabályozott apoptózist indukáló fehérje. Ebből arra következtethetünk, hogy a daganatokban csökkent az apoptózisindukció. Csökkent kifejeződést mutat a daganatos betegek perifériás vérmintáiban a MICAL3 mikrotubulus-asszociált monooxigenáz, az E2F7 transzkripciósi faktor, a TAS2R39 ízérzékelő receptor és a FAM112A hipotetikus fehérje is (3. ábra).

A p-értékek minden esetben kisebbek voltak, mint 0,001.

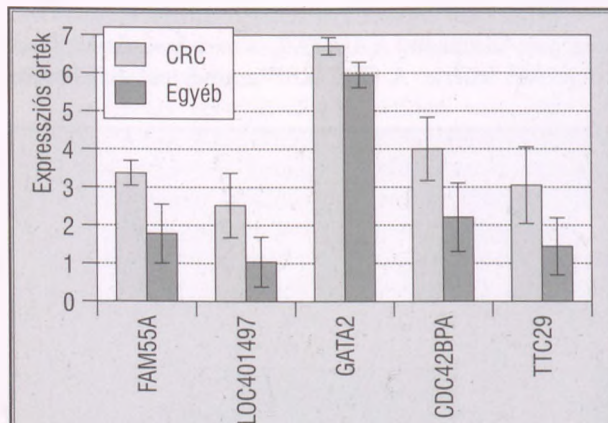
### Clusterelemzés

Eredményeik szemléltetésére két cluster ábrát használtunk (4. és 5. ábra). Az egyik clusterábra (4. ábra) a különböző mintacsoportok expressziós mintázatát mutatja egymáshoz képest. A következő clusteren (5. ábra) a daganatos vérminták és a többi csoport kifejeződési mintázatának különbsége látható. A tumoros esetekben a gének kifejeződése a többi mintához képest eltérő. Daganatos betegek perifériás vérmintáiban fokozott működést mutattak a következő gének: FGFR2 fibroblast növekedési faktor receptor 2, EP400NL N

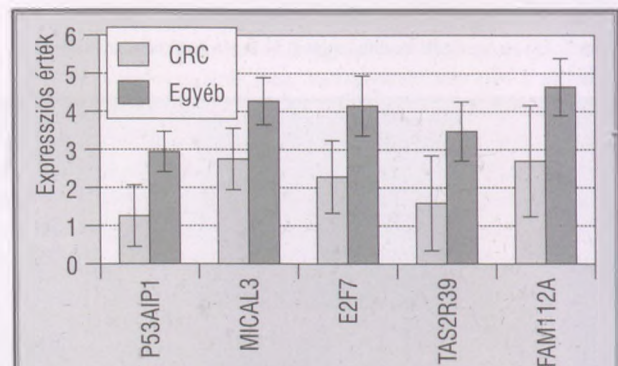
terminál like protein, NUDT4 nudix (nukleozid-difoszfát-kapcsolt X fél)-típusú minta 4, SPRED1 sprouty-related gén, EB13 Epstein-Barr-vírus indukálta gén 3, SLC39A14 cinktranszporter, ATP11A ATPáz kódoló gén, CDC42BPA CDC42-kötő proteinkináz-alfa, NCOA6 sejtmag receptor koaktivátor 6, SMARCB1 kromatinszabályozó fehérje és a SYN1 szinapszin 1. Ezekben a mintákban csökkent a megjelenés a következőknek: P53AIP1 p53 által szabályozott apoptózisindukáló fehérje, TBX2 T-Box nevű DNS-kötő domént tartalmazó gén, DEFBI defenzin béta 1, MGA MAX-asszociált gén, E2F7 transzkripciósi faktor, TPM3 tropomiozin 3, NTF3 neurotrofin 3, COL12A1 XII. típusú kollagén-alfa 1, PIK3C2A 2 osztályú foszfoinozitol-3-kináz alfa és az ALB albumin.

### Kapott eredmények megerősítése

A chipvizsgálatot követően egészséges és daganatos mintákból egylépéses IGFR1 real-time RT-PCR-t végeztünk. Az eredményeket a  $\beta$ -2-mikroglobulin ( $\beta$ 2m) szinthez viszonyítottuk ( $\beta$ -2-mikroglobulin-referencia), az így kapott  $\Delta$ Ct-értékeket átlagoltuk csoportonként (6. ábra). A normális minták eredménye minden esetben csökkent IGFR1-kifejeződést mutatott. A daganatos vérminták többségében fokozott működést találtunk. A daganatos minták  $\Delta$ Ct-értékeinek átlaga:  $6,795 \pm 6,710443353$ . A normális minták  $\Delta$ Ct-értékeinek



2. ábra. Vastagbél daganatokban 5 magas kifejeződést mutató perifériás vér gének. A vízszintes sorban azokat a géneket találjuk, amelyek a leginkább szignifikáns eltérést mutatták a chipes vizsgálatokban. Az y tengelyen a fluoreszcenciaintenzitásból számolt expressziós érték átlaga + szórás (SD) látható. A daganatos betegekben fokozottan kifejeződő gének (világos oszlopok) a többi vizsgálati mintához képest (normális, adenoma, IBD) (sötét oszlopok) a következők: FAM55A: hipotetikus fehérje, LOC401497: hipotetikus fehérje, GATA2: GATA-kötő fehérje 2, CDC42BPA: CDC42 kötés proteinkináz alfa, TTC29: tetra trikopeptid ismétlődő domén 29. A szignifikancia mértéke  $p < 0,001$



3. ábra. Vastagbél daganatokban 5 alacsony kifejeződést mutató perifériás vér gének. A vízszintes sorban azokat a géneket találjuk, amelyek a leginkább szignifikáns eltérést mutatták a chipes vizsgálatokban. Az y tengelyen a fluoreszcenciaintenzitásból számolt expressziós érték átlaga + szórás (SD) látható. Itt a gének a normális, adenoma és IBD csoportban (sötét oszlopok) mutatkoztak fokozottan, mint a daganatos mintákban (világos oszlopok). A leginkább szignifikáns gének: P53AIP1: p53 szabályozott apoptózis indukáló fehérje 1, MICAL3: mikrotubulus-asszociált monooxigenáz, E2F7: E2F transzkripciósi faktor 3, TAS2R39: ízérző receptor, 2 típus, 39. tag, FAM112A: hipotetikus fehérje. A szignifikancia mértéke  $p < 0,001$

átlaga:  $11,09 \pm 3,214358412$ . Ezek az eredmények korrelálnak a chipvizsgálatok eredményeivel.

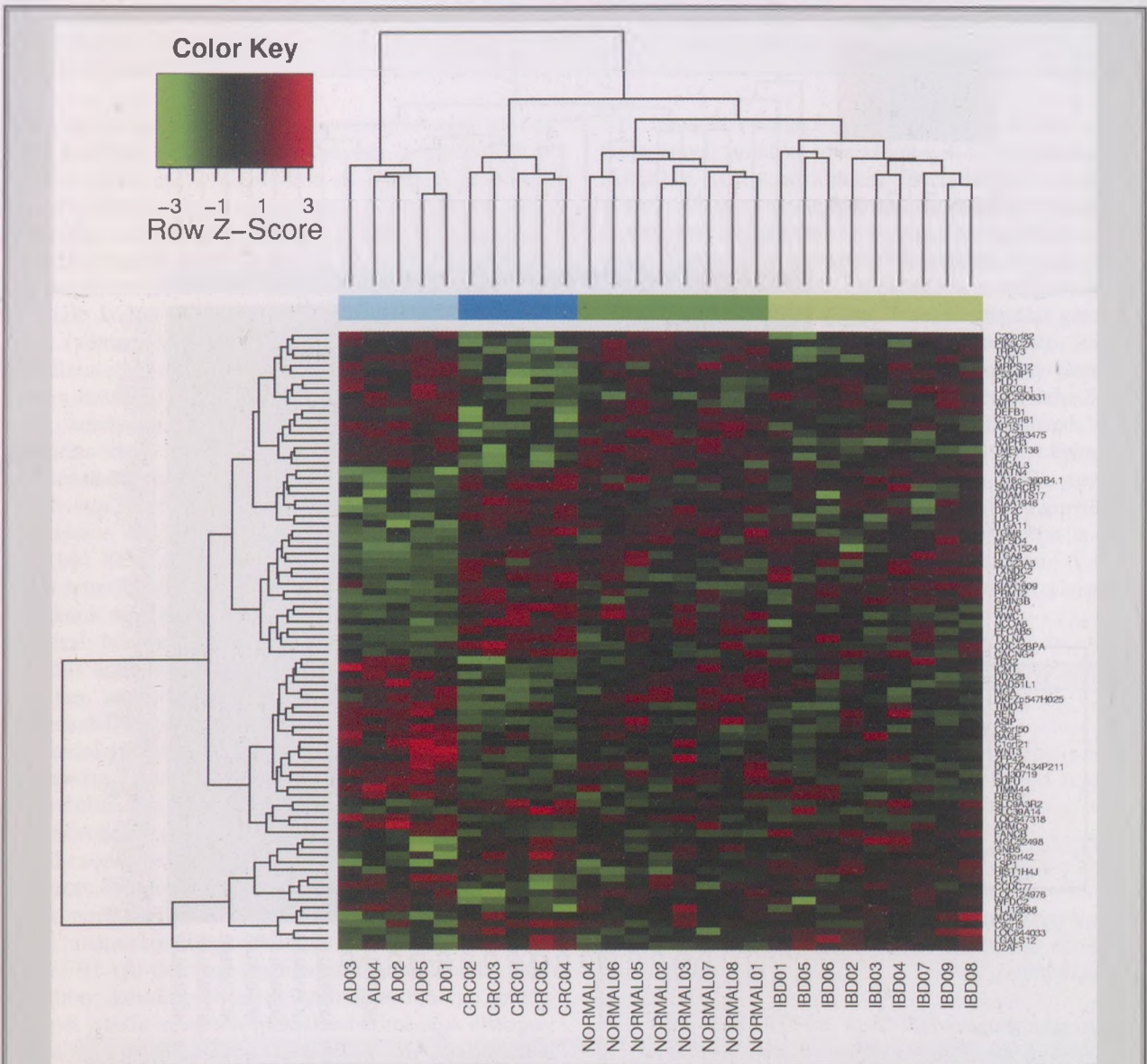
### Megbeszélés

A microarray technikát alkalmazták már hematológiai betegségek, mint például a CML esetében.<sup>24</sup> Itt a kezelés utáni válaszokat vizsgálták a betegeken, 93,4%-os érzékenységgel és 58,3%-os specificitási értékkel. Tüdőerekben lévő magas nyomású betegségben (pulmonális hipertensio) szenvedő beteg és egészséges mintákon

végzett vizsgálatok alkalmával 106 jelentősen eltérően kifejeződő gént találtak ( $p < 0,002$ ).<sup>4</sup>

A vastagbél-daganatos betegek perifériás vérmintáiban talált génexpressziós mintázat egyértelmű eltérést mutat a többi vizsgált csoporthoz képest. Ilyen például a WNT3 WNT géncsaládba tartozó gén, amely fokozott működését találtuk adenomás mintákban. Ez olyan fehérjét kódol, amelyeknek szerepük lehet a WNT-béta-katenin-TCF jelátviteli útvonalban, így a daganatok kialakulását segítheti elő (4. ábra).<sup>18</sup>

A vastagbél-daganatos mintákban fokozottan működtek az alábbiakban felsorolt gének (5. ábra). FGFR2,



4. ábra. Vastagbélbetegségek perifériás gén kifejeződés mintázata, clusteranalízis. Normális (NORMAL01-08), adenoma (AD01-05), IBD (IBD01-09) és daganatos minták (CRC01-05) hőmérsékletterképe. Jobb oldalon a gének nevei, bal oldalon a gének között talált összefüggések, lent és fent a minták csoportosítása látható. A vörös szín a fokozott, a zöld a csökkent kifejeződésű gének eredményeit mutatja



1. táblázat. Betegadatok

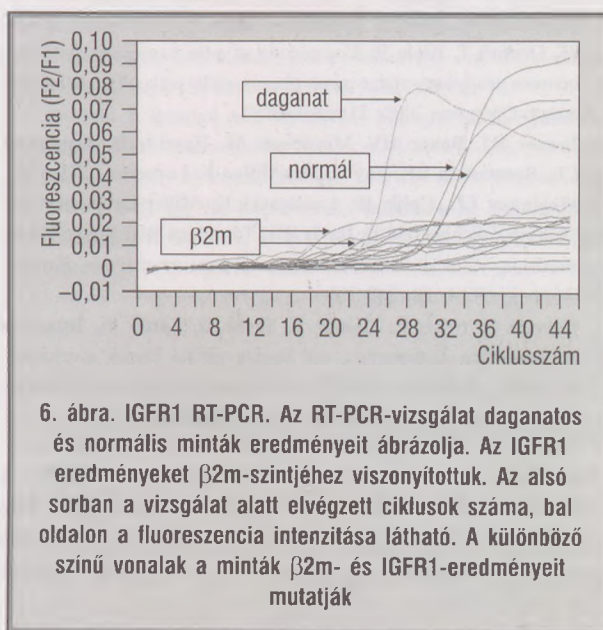
Csoportok	Mintaszám	Kor	Nem	Szövetteni dg
Normál	11	49,818182±13,88393	8 nő, 3 férfi	Ép vékony- és vastagbél nyálkahártya
Aktív IBD	11	34,1±10,73363	2 nő, 9 férfi	Kifejezett aktivitást mutató IBD szöveti képe
Adenoma	11	67,36364±11,65567	5 nő, 6 férfi	Adenoma tubulovillusum részletei a vastagbélnyálkahártyán Polypus adenomatosus súlyos dysplasia jeleivel, invázió gyanújával Polypi coli. Polypectomia facta Adenoma villosum felszínes részletei.
CRC Dukes A, B	8	65, 125±13,66369	5 nő, 3 férfi	Közepesen differenciált adenocarcinoma, Dukes A, B
CRC Dukes C, D	11	64,72727±6,574054	6 nő, 5 férfi	Adenocarcinoma, Dukes C, D

volt kimutatható a daganatos csoportban. A cink különböző enzimek esszenciális kofaktora, megtalálható a fehérje-, nukleinsav-, szénhidrát- és lipidanyagcserében mint a génexpresszió, a növekedés, a kialakulás és a differenciálás szabályozója. Ezáltal a fenti cinktranszporter segíti a sejten belüli forgalmat, új sejtek kialakulását és differenciálódását.<sup>27</sup> Az ATP11A ATPáz kódoló gén, az általa kódolt transzmembrán fehérjének különböző ionok (például kalcium) membránon keresztüli transzportjában van szerepe. A CDC42BPA (CDC42-kötő protein-kináz- $\alpha$ ) a szerin/treonin protein-kináz család tagja, amely szerepet játszik a CDC42 által indukált perifériás aktin kialakításában és a sejtvázas újrendezésének elősegítésében. Az NCOA6 (sejtmagreceptor koaktivátor 6) gén által kódolt fehérje transzkripcionális koaktivátor, amely a sejtmag hormonreceptor hatásait segíti elő. Részt vesz számos hormonfüggő folyamatban, így a retinoid, D<sub>3</sub>-vitamin, pajzsmirigyhormon vagy a szteroidok által közvetítettekben. Néhány transzkripciósfaktorral, hiszton-acetiltransferázzal és metil-transferázzal is kölcsönhatásban van. A SMARCB1 egy SWI/SNF-hez kapcsolt, mátrixasszociált, aktinfüggő kromatinszabályozó fehérje. Mutációja kapcsolatban lehet rosszindulatú harántcsíkközzel-daganatokkal. A SYN1 (szinapszin 1) az axon kialakulásában és a szinapszisok létrejöttében tölt be szerepet.

A következő gének csökkent aktivitásúak a rosszindulatú csoportban (5. ábra). A P53AIP1 p53 által szabályozott apoptózist indukáló fehérjét kódol. A TBX2 T-Box nevű DNS-kötő domént tartalmazó gén termékről feltételezik, hogy elősegíti a daganatképződést.<sup>3</sup> A DEFBI ( $\beta$ 1-defenzin) a neutrofil granulociták által előállított, kórokozóellenes, sejttoxikus fehérje, amely szerepet játszik az epitélsejtek elleni kórokozók elszaporodásának megelőzésében.<sup>42</sup> Az MGA (MAX-asszociált gén) csökkent expressziójú a rosszindulatú csoportban az adenomához képest. Az E2F7 transzkripciósfaktor szerepe fontos a sejtciklus szabályozásában. A TPM3 (tropomioszin 3) elősegíti a sejtek citoskeletális stabilitását. Az NTF3 (neurotrofin 3) az emlősejtekben található, a neuronok életben maradását irányítja. A COL12A1

XII. típusú  $\alpha$ 1-kollagén kapcsolatban van az I. típusú kollagénnel, amelyet már számos szövetben leírtak. A PIK3C2A (C2-t tartalmazó foszfatidilinozitol-kináz) különböző sejtosztódással, onkogéntranszformációval, sejt életben maradással és a sejten belüli fehérjeszállítással kapcsolatos jelátviteli folyamatokban vesz részt. Az albumin, amelynek kifejeződése a daganatos vérmintákban szintén csökkent, a sejtnövekedést gátolja.

Eredményeink összefoglalásául elmondható, hogy a perifériás vér mRNS-expressziós microarray elemzése új diagnosztikai módszer kifejlesztésének lehetőségét nyújthatja. A vizsgálatunkban szignifikánsnak talált top gének eddig nem voltak ismertek. Ismert epiteliális markergének, mint az EGFR, KRT20, TOP1, amelyek korábbi kvantitatív RT-PCR-vizsgálatokban hamis pozitív eredményt adtak, a chipvizsgálatok szerint is kifejeződhetnek nem daganatos betegek vérében.<sup>37,39</sup> Ezért az általunk bemutatott új markerek további vizsgálata indokolt a jövőben.



6. ábra. IGFR1 RT-PCR. Az RT-PCR-vizsgálat daganatos és normális minták eredményeit ábrázolja. Az IGFR1 eredményeket  $\beta$ 2m-szintjéhez viszonyítottuk. Az alsó sorban a vizsgálat alatt elvégzett ciklusok száma, bal oldalon a fluoreszcencia intenzitása látható. A különböző színű vonalak a minták  $\beta$ 2m- és IGFR1-eredményeit mutatják

## Irodalom

1. Barnes MG, Aronow BJ, Luyrink LK, Moroldo MB, Pavlidis P, Passo MH, Grom AA, Hirsch R, Giannini EH, Colbert RA, Glass DN, Thompson SD: Gene expression in juvenile arthritis and spondyloarthritis: pro-angiogenic ELR+ chemokine genes relate to course of arthritis. *Rheumatology* 2004; **43**: 973-979.
2. Bennett L, Palucka AK, Arce E, Cantrell V, Borvak J, Banchereau J, Pascual V: Interferon and granulopoiesis signatures in systemic lupus erythematosus blood. *J Exp Med* 2003; **197**: 711-723.
3. Bilican B, Goding CR: Cell cycle regulation of the T-box transcription factor tbx2. *Exp Cell Res* 2006; **312**: 2358-2366.
4. Bull TM, Coldren CD, Moore M, Sotto-Santiago SM, Pham DV, Nana-Sinkam SP, Voelkel NF, Geraci MW: Gene microarray analysis of peripheral blood cells in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; **170**: 911-919.
5. Burczynski ME, Twine NC, Dukart G, Marshall B, Hidalgo M, Stadler WM, Logan T, Dutcher J, Hudes G, Trepicchio WL, Strahs A, Immermann F, Slonim DK, Dorner AJ: Transcriptional Profiles in Peripheral Blood Mononuclear Cells Prognostic of Clinical Outcomes in Patients with Advanced Renal Cell Carcinoma. *Clin Cancer Res* 2005; **11**: 1181-1189.
6. Chang JC, Wooten EC, Tsimelzon A: Gene expression profiling for the prediction of therapeutic response to docetaxel in patients with breast cancer. *The Lancet* 2003; **362**: 362-369.
7. Chon H, Gaillard CA, van der Meijden BB, Dijkstra HM, Kraaijenhagen RJ, van Leenen D, Holstege FC, Joles JA, Bluysen HA, Koomans HA, Braam B: Broadly altered gene expression in blood leukocytes in essential hypertension is absent during treatment. *Hypertension* 2004; **43**: 947-951.
8. DePrimo SE, Wong LM, Khattry DB, Nicholas SL, Manning WC, Smolich BD, O'Farrell AM, Cherrington JM: Expression profiling of blood samples from an SU5416 Phase III metastatic colorectal cancer clinical trial: a novel strategy for biomarker identification. *BMC Cancer* 2003; **3**: 3.
9. De Vos J, Thykjaer T, Tarte K, Ensslen M, Raynaud P, Requirand G, Pellet F, Pantesco V, Reme T, Jourdan M, Rossi JF, Orntoft T, Klein B: Comparison of gene expression profiling between malignant and normal plasma cells with oligonucleotide arrays. *Oncogene* 2002; **21**: 6848-6857.
10. Feezor RJ, Baker HV, Mindrinos M, Hayden D, Tannahill CL, Brownstein BH, Fay A, MacMillan S, Laramie J, Xiao W, Moldawer LL, Cobb JP, Laudanski K, Miller-Graziano CL, Maier RV, Schoenfeld D, Davis RW, Tompkins RG: Whole blood and leukocyte RNA isolation for gene expression analyses. *Physiol Genomics* 2004; **19**: 247-254.
11. Galamb O, Sipos F, Molnar B, Szoke D, Spisak S, Tulassay Z: Evaluation of malignant and benign gastric biopsy specimens by mRNA expression profile and multivariate statistical methods. *Cytometry B Clin Cytom* 2007; Epub ahead of print
12. Ghielmetti M, Bellis M, Spycher MO, Miescher S, Vergeres G: Gene expression profiling of the effects of intravenous immunoglobulin in human whole blood. *Mol Immunol* 2006; **43**: 939-949.
13. Gonçalves A, Esterni B, Bertucci F, Sauvan R, Chabannon C, Cubizolles M, Bardou VJ, Houvenaegel G, Jacquemier J, Granjeaud S, Meng XY, Fung ET, Birnbaum D, Maraninchi D, Viens P, Borg JP: Postoperative serum proteomic profiles may predict metastatic relapse in high-risk primary breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy. *Oncogene* 2006; **25**: 981-989.
14. Hansel NN, Hilmer SC, Georas SN, Cope LM, Guo J, Irizarry RA, Diette GB: Oligonucleotide-microarray analysis of peripheral-blood lymphocytes in severe asthma. *J Lab Clin Med* 2005; **145**: 263-274.
15. Hofmann WK, de Vos S, Elashoff D, Gschaidmeier H, Hoelzer D, Koeffler HP, Ottmann OG: Relation between resistance of Philadelphia-chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia to the tyrosine kinase inhibitor STI571 and gene-expression profiles: a gene-expression study. *The Lancet* 2002; **359**: 481-486.
16. Horwitz PA, Tsai EJ, Putt ME, Gilmore JM, Lepore JJ, Parmacek MS, Kao AC, Desai SS, Goldberg LR, Brozena SC, Jessup ML, Epstein JA, Cappola TP: Detection of Cardiac Allograft Rejection and Response to Immunosuppressive Therapy With Peripheral Blood Gene Expression. *Circulation* 2004; **110**: 3815-3821.
17. Ingersoll RG, Paznekas WA, Tran AK, Scott AF, Jiang G, Jabs EW: Fibroblast growth factor receptor 2 (FGFR2): genomic sequence and variations. *Cytogenet Cell Genet* 2001; **94**: 121-126.
18. Katoh Y, Katoh M: FGF signaling inhibitor, SPRY4, is evolutionarily conserved target of WNT signaling pathway in progenitor cells. *Int J Mol Med* 2006; **17**: 529-532.
19. Li L, Roden J, Shapiro BE, Wold BJ, Bhatia S, Forman SJ, Bhatia R: Reproducibility, Fidelity, and Discriminant Validity of mRNA Amplification for Microarray Analysis from Primary Hematopoietic Cells. *J of Mol Diagn* 2005; **7**: 48-56.
20. Liew CC: Expressed genome molecular signatures of heart failure. *Clin Chem Lab Med* 2005; **43**: 462-469.
21. Liew CC, Ma J, Tang HC, Zheng R, Dempsey AA: The peripheral blood transcriptome dynamically reflects system wide biology: a potential diagnostic tool. *J Lab Clin Med* 2006; **147**: 126-132.
22. Maaser C, Egan LJ, Birkenbach MP, Eckmann L, Kagnoff MF: Expression of Epstein-Barr virus-induced gene 3 and other interleukin-12-related molecules by human intestinal epithelium. *Immunology* 2004; **112**: 437-445.
23. Martin KJ, Graner E, Li Y, Price LM, Kritzman BM, Fournier MV, Rhei E, Pardee AB: High-sensitivity array analysis of gene expression for the early detection of disseminated breast tumor cells in peripheral blood. *PNAS* 2001; **98**: 2646-2651.
24. McLean LA, Gathmann I, Capdeville R, Polymeropoulos MH, Dressman M: Pharmacogenomic Analysis of Cytogenetic Response in Chronic Myeloid Leukemia Patients Treated with Imatinib. *Clin Cancer Res* 2004; **10**: 155-165.
25. McLennan AG, Cartwright JL, Gasmil L: The human NUDT family of nucleotide hydrolases. Enzymes of diverse substrate specificity. *Adv Exp Med Biol* 2000; **486**: 115-118.
26. Moore DF, Li H, Jeffries N, Wright V, Cooper RA Jr, Elkahoul A, Gelderman MP, Zudaire E, Blevins G, Yu H, Goldin E, Baird AE: Using Peripheral Blood Mononuclear Cells to Determine a Gene Expression Profile of Acute Ischemic Stroke. A Pilot Investigation. *Circulation* 2005; **111**: 212-221.

27. Devirgiliis C, Zalewski PD, Perozzi G, Murgia C: Zinc and its specific transporters as potential targets in airway disease. *Curr Drug Targets* 2006; **7**: 607-627.
28. Ogawa M: Differentiation and proliferation of hematopoietic stem cells. *Blood* 1993; **81**: 2844-2853.
29. Okuda T, Sumiya T, Mizutani K, Tago N, Miyata T, Tanabe T, Kato H, Katsuya T, Higaki J, Ogihara T, Tsujita Y, Iwai N: Analyses of differential gene expression in genetic hypertensive rats by microarray. *Hypertens Res* 2002; **25**: 249-255.
30. Radich JP, Mao M, Stepaniants S, Biery M, Castle J, Ward T, Schimmack G, Kobayashi S, Carleton M, Lampe J, Linsley PS: Individual-specific variation of gene expression in peripheral blood leukocytes. *Genomics* 2004; **83**: 980-988.
31. Reghunathan R, Jayapal M, Hsu LY, Chng HH, Tai D, Leung BP, Melendez AJ: Expression profile of immune response genes in patients with Severe Acute Respiratory Syndrome. *BMC Immunology* 2005; **6**: 2.
32. Rus V, Atamas SP, Shustova V, Luzina IG, Selaru F, Magder LS, Via CS: Expression of cytokine- and chemokine-related genes in peripheral blood mononuclear cells from lupus patients by cDNA array. *Clin Immunol* 2002; **102**: 283-290.
33. Russo G, Zegar C, Giordano A: Advantages and limitations of microarray technology in human cancer. *Oncogene* 2003; **22**: 6497-6507.
34. Shou J, Qian HR, Lin X, Stewart T, Onyia JE, Gelbert LM: Optimization and validation of small quantity RNA profiling for identifying TNF responses in cultured human vascular endothelial cells. *J of Pharm and Toxicol Methods* 2006; **53**: 152-159.
35. Smirnov DA, Zweitzig DR, Foulk BW, Miller MC, Doyle GV, Pienta KJ, Meropol NJ, Weiner LM, Cohen SJ, Moreno JG, Connelly MC, Terstappen LW, O'Hara SM: Global Gene Expression Profiling of Circulating Tumor Cells. *Cancer Res* 2005; **65**: 4993-4997.
36. Smyth GK: Linear models and empirical Bayes methods for assessing differential expression in microarray experiments. *Statistical Applications in Genetics and Molecular Biology* 2004; **3**: Article3.
37. Solmi R, Rosati G, Zanotti S, Lauriola M, Montroni I, del Governatore M, Caira A, Taffurelli M, Santini D, Coppola D, Guidotti L, Carinci P, Strippoli P: Microarray-based identification and RT-PCR test screening for epithelial-specific mRNAs in peripheral blood of patients with colon cancer. *BMC Cancer* 2006; **6**: 250.
38. Sørli T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H, Hastie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Thorsen T, Quist H, Matese JC, Brown PO, Botstein D, Lønning PE, Børresen-Dale AL: Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *PNAS* 2001; **98**: 10869-10874.
39. Spindler KL, Lindebjerg J, Nielsen JN, Olsen DA, Bisgard C, Brandslund I, Jakobsen A: Epidermal growth factor receptor analyses in colorectal cancer: a comparison of methods. *Int J Oncol* 2006; **29**: 1159-1165.
40. Tang Y, Gilbert DL, Glauser TA, Hershey AD, Sharp FR: Blood Gene Expression Profiling of Neurologic Diseases. *Arch Neurol* 2005; **62**: 210-215.
41. Tang Y, Nee AC, Lu A, Ran R, Sharp FR: Blood genomic expression profile for neuronal injury. *J Cereb Blood Flow Metab* 2003; **23**: 310-319.
42. Tollin M, Bergman P, Svenberg T, Jörnval H, Gudmundsson GH, Agerberth B: Antimicrobial peptides in the first line defence of human colon mucosa. *Peptides* 2003; **24**: 523-530.
43. Twine NC, Stover JA, Marshall B, Dukart G, Hidalgo M, Stadler W, Logan T, Dutcher J, Hudes G, Dorner AJ, Slonim DK, Trepicchio WL, Burczynski ME: Disease-associated Expression Profiles in Peripheral Blood Mononuclear Cells from Patients with Advanced Renal Cell Carcinoma. *Cancer Res* 2003; **63**: 6069-6075.
44. van de Vijver MJ, He YD, van't Veer LJ, Dai H, Hart AA, Voskuil DW, Schreiber GJ, Peterse JL, Roberts C, Marton MJ, Parrish M, Atsma D, Witteveen A, Glas A, Delahaye L, van der Velde T, Bartelink H, Rodenhuis S, Rutgers ET, Friend SH, Bernards R: A gene expression signature as a predictor of survival in breast cancer. *N Engl J Med* 2002; **347**: 1999-2009.
45. van 't Veer LJ, Dai H, van de Vijver MJ, He YD, Hart AA, Bernards R, Friend SH: Expression profiling predicts outcome in breast cancer. *Breast Cancer Res* 2003; **5**: 57-58.
46. van 't Veer LJ, Dai H, van de Vijver MJ, He YD, Hart AA, Mao M, Peterse HL, van der Kooy K, Marton MJ, Witteveen AT, Schreiber GJ, Kerkhoven RM, Roberts C, Linsley PS, Bernards R, Friend SH: Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. *Nature* 2002; **415**: 530-536.
47. Wang J, Robinson JF, Khan HM, Carter DE, McKinney J, Miskie BA, Hegele RA: Optimizing RNA extraction yield from whole blood for microarray gene expression analysis. *Clinical Biochemistry* 2004; **37**: 741-744.
48. Whistler T, Unger ER, Nisenbaum R, Vernon SD: Integration of gene expression, clinical, and epidemiologic data to characterize Chronic Fatigue Syndrome. *J Transl Med* 2003; **1**: 10.
49. Ylostalo J, Randall AC, Myers TA, Metzger M, Krogstad DJ, Cogswell FB: Transcriptome Profiles of Host Gene Expression in a Monkey Model of Human Malaria. *J Inf Dis* 2005; **191**: 400-409.
50. Zhang HQ, Lu H, Enosawa S, Takahara S, Sakamoto K, Nakajima T, Saito H, Suzuki S: Microarray analysis of gene expression in peripheral blood mononuclear cells derived from long-surviving renal recipients. *Transplantation Proc* 2002; **34**: 1757-1759.

Levelezési cím: Dr. Tóth Kinga  
 Semmelweis Egyetem, II. Belgyógyászati Klinika  
 1088 Budapest, Szentkirályi u. 46.  
 E-mail: totkinga@yahoo.com

# STRONGYLOIDOSIS ESETE ACROMEGALIÁS BETEGBEN

Dr. Kovács Gábor László,<sup>(1)</sup> Dr. Kucsera István,<sup>(2)</sup> Dr. Kovács László,<sup>(1)</sup> Dr. Görömbey Zoltán,<sup>(1)</sup>  
Dr. Hubina Erika,<sup>(1)</sup> Dr. Szabolcs István,<sup>(1)</sup> Dr. Czirják Sándor,<sup>(3)</sup> Dr. Góth Miklós<sup>(1)</sup>

(1) Országos Gyógyintézeti Központ, Belgyógyászati Osztály Endokrin Szakprofil, Budapest

(2) Országos Epidemiológiai Központ, Parazitológiai Osztály, Budapest

(3) Országos Idegsebészeti Tudományos Intézet, Budapest

**ÖSSZEFOGLALÁS:** Acromegaliát okozó hypophysis-macroadenoma miatt operált, majd perzisztáló acromegalia miatt tartós octreotid LAR kezelésben részesülő 26 éves nőbeteg fogyás, súlyos vashiányos anaemia, továbbá perzisztáló eosinophilia miatt állt rendszeres endokrinológiai ellenőrzés alatt. Részletes átvizsgálása során súlyos gasztrointesztinális vérzésforrás, malignoma, primer vérképzőszervi betegség, autoimmun betegség, illetve igazolt allergiás reakció nem volt kimutatható. A rutin székletvizsgálat nem igazolt bélférgességet, azonban a perzisztáló eosinophilia és a klinikai tünetek miatt ismételt székletvizsgálatot végeztünk, és a célzott vizsgálattal Strongyloides stercoralis bélférgesség igazolódott. A két napon keresztül alkalmazott 200 µg/tskg dózisú ivermectin-kezelésre a beteg állapota lényegesen javult, testsúlya nőtt, az eosinophilia megszűnt. Perzisztáló vashiányos anaemiája metrorrhagiás panaszaiával volt magyarázható. Az esetismertetés célja az, hogy felhívja a figyelmet a tartós eosinophilia hátterében fennálló strongyloidosis lehetőségére. A hypophysisműtétet követően esetlegesen alkalmazott nagyobb dózisú kortikoszteroid-kezelés, illetve egyéb endokrin vagy autoimmun kórkép esetén adott immunszuppresszív dózisú szteroidkezelés akár fatális kimenetelű, disszeminált strongyloidosishoz vezethet. Mindezek alapján endokrin betegségekben észlelt eosinophilia eredetének tisztázása feltétlen szükséges.

**Kulcsszavak:** Strongyloides stercoralis, strongyloidosis, eosinophilia, acromegalia

**Kovács G: STRONGYLOIDES STERCORALIS IN A PATIENT WITH ACROMEGALY**

**SUMMARY:** A 26-year-old female patient suffering from persistent acromegaly, treated with a long acting somatostatin analogue, was observed because of weight loss, iron-deficiency, anaemia and eosinophilia. Systematic gastrointestinal investigation found no malignancy, no primary haematopoietic disease at bone marrow aspiration and no parasitic infection was discovered by the first stool examination. Because of the persisting symptoms, the stool examination was repeated and Strongyloides stercoralis infection was diagnosed. Two day long 200 µg/kg ivermectin treatment was successful, and all the symptoms improved except the anaemia. The latter could be explained by the patient's chronic metrorrhagia. Our case report describes a case of chronic eosinophilia associated with helminthic (Strongyloides stercoralis) infection. Several interventions routinely used in patients with endocrine disease involve the use of glucocorticoids (high dose dexamethason test, corticosteroid treatment following surgery) and the immunosuppressive effect of these can cause a dangerous crisis in strongyloidosis. We suggest investigating the cause of sustained eosinophilia in endocrine patients before endocrine diagnostic or therapeutic interventions.

**Key words:** Strongyloides stercoralis, strongyloidosis, eosinophilia, acromegaly

Magy Belorv Arch. 2007; 60. 540–544.

Az eosinophilia igen fontos, ám gyakran nem kellő hangsúllyal vizsgált eltérés. Jól ismertek ugyan az eosinophiliát okozó kórképek, azonban a kórok egyértelmű tisztázása a belgyógyászati átvizsgálás során gyakran nehézségekbe ütközik, különösen egy ismert és kezelt krónikus betegség fennállása mellett. A diagnózis felállításában kulcsszerepe van a megfelelő laboratóriumi diagnosztikai vizsgálatoknak, azon belül a célzott parazitológiai vizsgálatok elvégzésének, valamint számos társszakma együttműködésének.

## Esetismertetés

A 26 éves, két gyermeket szült, HBsAg-pozitív, erős dohányos nőbeteg mintegy három éve fennálló fejfájásos panaszok, láb- és kézmeret-növekedés, menstruációs zavar és acromegaloid küllem miatt 2003-ban jelentkezett endokrin ambulanciánkon. Az elvégzett hypophysis-MR-vizsgálat intra- és suprasellarisan terjedő hypophysis-macroadenomát igazolt. A biokémiai vizsgálatok megerősítették az aktív acromegalia diagnózisát. A növekedéshormon- (GH-) túltermelés mellett hyperprolactinaemia is igazolódott. A felajánlott hy-



1. táblázat. Parazitológiai vizsgálatok eredményei

A vizsgálat megnevezése	Vizsgálati minta	Eredmény	Értékelés
Schistosoma IgG Western blot (Ldbio)	vérsavó	negatív	
Toxoplasma IgG ELISA (Sanofi Pasteur)	vérsavó	pozitív, 171 IU/ml	A titerek átvészelt Toxoplasma-fertőzésre utalnak
Toxoplasma IgM ELISA (Sanofi Pasteur)	vérsavó	negatív	
Toxocara IgG ELISA (TestLine)	vérsavó	negatív, index <9	
Trichinella IgG ELISA (Novatec)	vérsavó	pozitív	Önmagában nem diagnosztikus
Trichinella mikroprecipitáció	vérsavó	negatív	A trichinellosis szerológiailag nem igazolt
Trichinella IgG Western blot (Ldbio)	vérsavó	negatív	
Echinococcus IgG ELISA (Vircell)	vérsavó	pozitív	Önmagában nem diagnosztikus
Echinococcus indirekt hemagglutináció (Behring)	vérsavó	negatív	Az echinococcosis szerológiailag nem igazolt
Echinococcus IgG Western blot (Ldbio)	vérsavó	negatív	
Giardia intestinalis antigén ELISA (Remel)	széklet	negatív	
Fiziológiás NaCl- és Lugol oldatos Flotáció	széklet	negatív	
Cisztadúsítás	széklet	negatív	
Lárvavándoroltatás	széklet	<i>Strongyloides stercoralis</i>	

pophysisműtétet a beteg kezdetben elutasította, majd – mivel tünetei nem szűntek – 2004-ben paraseptalis, transspenoidalis behatolást követően a hypophysis-macroadenoma eltávolítására került sor az Országos Idegsebészei Tudományos Intézetben.

Posztoperatív vizsgálatai során microcytaer vashiányos anaemiát észleltünk, negatív Weber-székletvizsgálat mellett. Már ekkor észlelhető volt az eosinophiliája, de a klinikai képet a súlyos microcytaer anaemia uralta, ezért orális vaspótlás mellett döntöttünk. A műtétet követő hatodik héten végzett hormonvizsgálatok a GH-szintek enyhe emelkedését mutatták (átlagérték 5,9 ng/ml), amely alapján az acromegalia perzisztálása volt valószínűsíthető. Vaspótlás mellett anaemiája mérséklődött, de az eosinophilia továbbra is megmaradt. A beteg elmondása szerint nyári pollenekre allergiás volt, ezért az eosinophilia okaként ezt véleményeztük.

2005-ben bromocriptin-kezelés mellett perzisztáló acromegalia miatt szomatostatinanalóg-, tartós hatású octreotid-terápiát (20

mg/hó im. injekció) indikáltunk. A kezelés indítása előtt az egy év alatti 6 kg-os fogyásra, anaemiára, valamint a még mindig fennálló eosinophiliára tekintettel részletes átvizsgálást kezdtünk. Gasztroszkópia során grade II. oesophagitis igazolódott, a kolonoszkópia és a mellkasröntgen eltérést nem mutatott. A rutin főregpeté-protoszoon székletvizsgálat negatív eredményt adott. Crista-biopsziával nyert csontvelőkenetben eosinophiliát magyarázó kóros eltérés nem volt kimutatható; esetleges myeloproliferatív betegség kizárására végzett BCR-ABL genetikai vizsgálata is negatív eredménnyel zárult. Egyéb jelentős vérzésforrás hiányában az anaemia okának a metrorrhagiát tartottuk, oesophagitise miatt protonpumpa-gátló kezelést (2×20 mg rabeprazol) kezdtünk, 2 egység választott vér adása, majd további orális vaspótlás mellett. Az eosinophilia hátterében továbbra is a pollen-, illetve ismeretlen eredetű allergiás kórképet véleményeztünk.

2006-ban, féléves octreotid LAR kezelés mellett ismételt ellenőriztük, octreotid LAR adagját a továbbra is emelkedett GH-szintek (átlag 4,52 ng/ml) miatt 30 mg/hó dózisra emeltük. Myeloproliferatív kórkép kizárására FLT3 ITD/D835 vizsgálatra mintát küldtünk, amely azonban ismételt negatív eredményt adott. A további fogyás miatt újabb székletmintát küldtünk az Országos Epidemiológiai Központ Parazitológiai Osztályára. A kéréslapon jeleztük a betegnél fennálló eosinophiliát és a vashiányt. A székletvizsgálat ezúttal *Strongyloides stercoralis* főregfertőzést igazolt, ezen kívül más parazitás fertőzés lehetősége is felvetődött. A szerológiai vizsgálat átvészelt toxoplasmosist mutatott ki, echinococcosis és trichinellosis viszont szerológiailag nem igazolódott (1. táblázat). Célzott kérdésünkre a beteg jelezte, hogy bőre alatt alkalmanként „vándorló kidomborodások” jelentkeznek, amelyeket eddigi vizsgálataink során nem észleltünk. A beteg ezeket az elváltozásokat a menstruációs ciklushoz kötötte. Az alhas bőrén kialakult bőrelváltozások larva migrans típusos képét mutatták (1. ábra). A betegnek 2 napon át összesen 200 µg/tskg (6+6 g) dózisban ivermectin-kezelést adtunk, amely hatására az eosinophilia megszűnt, cutan larva migrans a továbbiakban nem volt észlelhető. Az ivermectin-kezelés közben mellékhatást nem tapasztaltunk. Vaspótlás nélkül azonban továbbra is vashiányos



1. ábra. Cutan larva migrans (kiemelkedő, viszkető elváltozás; mozgási sebesség 10 cm/óra)

anaemia állt fenn. Az anaemia okának továbbra is a súlyos metrorrhagiás tüneteket tartottuk. 2007 elején a beteg acromegaliája az alkalmazott octreotid LAR kezelés eredményeként egyensúlyban van. Teherbe esett, ezért az octreotid LAR kezelést felfüggesztettük, a vaspótló kezelését folytatjuk; eosinophilia nincs (2. táblázat), a testsúlycsökkenés megállt, a kezelést követően elvégzett 3 székletminta vizsgálata nem mutatott ki *Strongyloides stercoralis*.

## Megbeszélés

Az eosinophilia (abszolút eosinophilszám  $>500/\mu\text{l}$ ) számos betegség kísérője lehet, azonban az eosinophilia hátterében fennálló betegség diagnózisa összetett feladat. A 3. táblázat az eosinophiliához kapcsolható leggyakoribb betegségeket szemlélteti. Érdekes megfigyelés, hogy eosinopenia észlelhető kortikoszteroidkezelés, valamint ACTH, adrenalin és inzulin hatására, továbbá Cushing-szindrómában és – ami jelen esetben különösen érdekes – acromegáliában is.<sup>8</sup>

A geohelminth *Strongyloides stercoralis* a Nematoda törzs Strongyloides neméhez tartozó fonálféreg, amely alkalmazkodott az emberben való élősködéssre, strongyloidosist, illetve törpe-fonálférgességet okozva. A fertőzés módja lehet per cutan, per os és autoinfekció. Az autoinfekció, tulajdonképpen szervezetben belüli multiplikáció, lehetővé teszi a humán fertőzöttség sok éven át való fennmaradását és a *S. stercoralis*-nak ez a tulajdonsága, hogy képes a szervezetben belül szaporodni, jelentősen megkülönbözteti a többi embert fertőző féregtől. A fertőzöttség elterjedésének kedveznek a rossz higiénés viszonyok, familiáris halmozódás is előfordul. Nagyobb mértékben vannak a fertőzésnek kitéve azok a személyek, akik foglalkozásuk révén bőrükkel közvetlenül érintkeznek filariform lárvákat tartalmazó földdel. A lárvák a parazitát hordozó beteg székletével jutnak a talajra. A fertőzöttség lefolyása általában tünetmentes vagy enyhe tünetekkel jár. A panaszok klinikai formái a betegben zajló parazita életciklusától függően lehetnek:

2. táblázat. A beteg testsúlyának és a legfontosabb laboratóriumi paramétereinek alakulása a hypophysisműtét, illetve a strongyloidosis diagnózisának időpontjában, továbbá az ivermectin-kezelést követően

Paraméter	2004. 03. 23.	2006. 07. 18.	2007. 01. 11.
Fehérvérsejt (G/l)	6,6	6,5	5,6
Neutrophil (%)	48,6	56,2	65,8
Lymphocytá (%)	32,6	25,2	22,2
Monocytá (%)	4,0	3,9	8,2
Eosinophil (%)	14,5	14,4	3,4
Basophil (%)	0,3	0,3	0,4
MCV (fl)	67,5	89	78
Hemoglobin (g/l)	83	113	97
Vörösvértest (T/l)	4,0	3,85	4,09
Thrombocytá (G/l)	253	197	198
Vas ( $\mu\text{mol/l}$ )	2,9	5,3	4,5
Transzferrin (g/l)	4,4	2,9	4,0
Transzferrin-telítettség (%)	3	7	5
Testsúly (kg) (nem laboratóriumi adat)	74	68	72
	hypophysisműtétje után	strongyloidosis diagnózisakor	ivermectin-kezelés után

3. táblázat. Az eosinophilia leggyakoribb okai

- Gyógyszerhatás jodidok, szalicilat, szulfonamidok, nitrozevegületek
- Parazitás infekciók galandféreg-fertőzések (taeniosis, cysticercosis, echinococcosis), fonálféreg-fertőzések (strongyloidosis, toxocarosis, trichinellosis, ascariosis, trichuriasis, filariosis), mételyfertőzések (schistosomosis, fasciolosis)
- Autoimmun betegségek rheumatoid arthritis, dermatomyositis, periarteritis nodosa,
- Allergiás betegségek asthma bronchiale, angiooedema, ekzema, allergiás vasculitis, pemphigus
- Malignomák Hodgkin-kór, mycosis fungoides, krónikus myeloid leukaemia, carcinomatosis
- Hypereosinophilia szindróma Löffler-szindróma, Löffler-endocarditis, eosinophil sejtes leukaemia

(módosítva: Magyar-Petrányi: A belgyógyászat alapvonalai, Medicina 1986; 1498.)<sup>9</sup>



2. ábra. *Strongyloides stercoralis* rhabditoid lárva (160×)

cutan (korai és késői), intesztinális, pulmonális vagy hiperinfektív. A fertőzést kisebb-nagyobb fokú eosinophilia és növekedett IgE-szint követi. Immunszupprimált betegekben, elsősorban szteroidterápia során nagyszámú fertőzőképes filariform lárva képződhet a béltraktusban és a felgyorsult endogén autoinfekció disszeminált fertőzést (hiperinfekció, overwhelming) okozhat, multiplex

szervi érintettséggel, nagy mortalitással.<sup>4,5</sup> Mérsékelt éghajlaton az akut megbetegedés szezonális jellegű, május-október időszakban jelentkezik.<sup>4,6,9</sup>

Körmeghatározásra legalkalmasabb a friss székletmintából végzett módosított Baermann-féle lárvavándoroltatás. A kimutatott rhabditiform lárvák élénken mozognak (2. ábra). Meghatározásuk a morfológiai sajátosságai alapján történik. Negatív eredmény esetén a székletvizsgálatot többször meg kell ismételni. A szerológiai vizsgálatoknak csekély a gyakorlati értéke.<sup>3,6</sup> Nem komplikált esetekben elsőként javasolt kezelés az ivermectin 0,2 mg/kg/nap két napon át, vagy albendazol 400 mg 2-szer naponta három napon át. Alternatív kezelés: thiabendazol 25 mg/kg két napon át. A strongyloidosis eredményes kezelése gyakran nehéz feladat. Egyszeri terápiás eljárással ritkán sikerül eradikálni a parazitát, különösen a disszeminált esetekben; ilyenkor a kezdő terápiát tovább kell folytatni. Ha az iniciális kezelés nem járt sikerrel, vagy disszeminált strongyloidosisról van szó immunkompromittált betegnél: mebendazol 100 mg naponta 3 héten át, albendazol 400 mg naponta 3 héten át, ivermectin 0,2 mg/kg hetente egyszer, 4 héten át javasolható. Ha a kezeléssel immunkompromittált betegnél nem tudjuk kiírtani a férget: thiabendazol 25 mg/kg 2-szer naponta, minden hónapban egyszer, albendazol 400 mg naponta egyszer, minden hónapban egyszer, ivermectin 0,2 mg/kg ha-

4. táblázat. *Strongyloides stercoralis* előfordulása megyénként 2000–2005-közötti időszakban

Megye, főváros, OEK	<i>Strongyloides stercoralis</i>						Összesen
	2000	2001	2002	2003	2004	2005	
Baranya				1			1
Bács-Kiskun	1			1			2
Békés	1	3	2	2	1		9
Borsod-Abaúj-Zemplén	24	46	56	18	7	12	163
Csongrád	–						
Fejér	–						
Győr-Moson-Sopron	–						
Hajdú-Bihar	–						
Heves							
Jász-Nagykun-Szolnok	–						
Komárom-Esztergom	–						
Nógrád	–						
Pest	–						
Somogy	–		1				1
Szabolcs-Szatmár-Bereg		3		1			4
Tolna	–						
Vas	1	4					5
Veszprém	–						
Zala	–						
Budapest		3					3
OEK	2	1	1	2			6
Összesen	29	60	60	25	8	12	194

vonta egyszer tanácsolt. Thiabendazol a hagyományos gyógyszer, könnyen beszerezhető és a hatékonysága is jó. A mebendazol hatékonysága még hosszabb kezelésnél is kicsi. Az albendazol elérhetőségének javulásával előnyben részesíthető. Az ivermectin talán a leghatékonyabb, de nehezen beszerezhető.<sup>2,4,6</sup>

Hazánkban a *Strongyloides stercoralis* fertőzés a be- és kijelentésre kötelezett betegségek közé tartozik.<sup>10</sup> A bélférges előfordulási gyakoriságában a *Strongyloides stercoralis* az *Enterobius vermicularis*, *Trichuris trichiura* és az *Ascaris lumbricoides* után a negyedik helyen áll. Előfordulási gyakoriságát Magyarországon a 2000–2005-ös időszakban az Országos Epidemiológiai Központ és az ÁNTSZ Megyei Intézetek Parazitológiai Laboratóriumainak jelentései alapján a 4. táblázat szemlélteti. Valószínűleg egyéb laboratóriumokban is diagnosztizáltak *S. stercoralis*-t, tehát a diagnosztizált esetek száma nagyobb is lehet. Figyelembe kell venni továbbá azt is, hogy 2004–2005-ben számos mikrobiológiai-parazitológiai laboratórium kiszervezésre került az ÁNTSZ hálózatából, ezáltal a 2004–2005. évekre vonatkozó adatok már nem tükrözik hűen az országos adatokat, és ezzel magyarázható az esetszám látszólagos csökkenő tendenciája. A strongyloidosis előfordulása tehát hazánkban nem minősíthető ritkának, sőt azt is mondhatnánk, hogy van endémiás területünk is.

Betegünknel nem került sor immunszuppresszív kezelésre, így a fennálló strongyloidosis nem okozott komplikációt. Ugyanakkor hypophysisműtét után a lehetséges centrális hypadrenia kockázata miatt periooperatívén gyakran alkalmaznak nagyobb – nem feltétlenül szubsztitúciós – dózisú kortikoszteroid-kezelést, amely az esetleg fennálló strongyloidosis esetén akár végzetes is lehet. Ugyancsak figyelmet érdemel az, hogy Cushing-szindróma gyanúja esetén elvégzett különböző típusú dexamethason-szuppressziós teszt átmeneti immunszuppressziót okozva előidézhetheti a strongyloidosis disszeminálódását.<sup>11</sup> Mindezek alapján perzisztáló

eosinophilia, továbbá a strongyloidosis lehetőségét is felvető tünetek esetén minden endokrin betegben feltétlenül szükséges a strongyloidosis kimutatására irányuló parazitológiai vizsgálatok elvégzése és a strongyloidosis kizárása.

## Irodalom

1. **Genta RM:** Dysregulation of Strongyloidiasis: a New Hypothesis. Clin Microbiol Rev 1992; **5**: 345-355.
2. **Gilbert DN, Moellering RC, Sande MA:** The Sanford guide to antimicrobial therapy. Antimicrobial Therapy 29th ed. 1999; 93.
3. **Gillespie SH, Hawkey PM:** Medical Parasitology: a practical approach. Oxford University Press 2002; 183-187
4. **Grove DI:** Human strongyloidiasis. Adv Parasit 1996; **38**: 251-309.
5. **Károlyi Zs, Erős N, Kriston R:** A strongyloidiasis bőrtünetei. Orvosi Hetilap 1999; **140**: 191-194.
6. **Kassai T:** Helminológia. Medicina Könyvkiadó Rt., Budapest, 2003; 106-111.
7. **Leighton PM, MacSween HM:** Strongyloides stercoralis: the cause of an urticarial-like eruption of 65 years' duration. Arch Int Med 1990; **150**: 1747-1748.
8. **Magyar I, Burger T, Cserháti I, Gráf F, Kelemen E, Lehoczky D, Péterfy M, Rák K:** A vér és a vérképző szervek betegségei. In: Magyar I, Petrányi Gy (szerk): A belgyógyászat alapvonalai. 11<sup>th</sup> ed. Medicina, Budapest 1986; 1498-1499.
9. **Milošević N, Kucera I, Radulović S, Trnjak Z, Nožić D:** Larva currens – osobena manifestacija strongyloidoze (Larva currens-characteristic manifestations of strongyloidosis). Vojnosanitetski preglad 1995; **52**: 173-177.
10. **Népjóléti Közlöny:** A fertőző betegségek és járványok megelőzése érdekében szükséges járványügyi intézkedésekről szóló 18/1998. (VI.3.) NM rendelet. XLVIII évfolyam **10**: 1431-1432
11. **Thomas MC, Costello SA:** Disseminated strongyloidiasis arising from a single dose of dexamethasone before stereotactic radiosurgery. Int J Clin Pract 1998; **52**: 520-521.

Levelezési cím: Dr. Kovács Gábor László  
Állami Egészségügyi Központ, II. Belgyógyászati Osztály  
1062 Budapest, Podmaniczky utca 109–111.  
E-mail: g.kovacs@freemail.hu

# MELANOSIS COLI. A KÓROS, TERMÉSZETES NYÁLKAHÁRTYAFESTÉK ELŐSEGÍTHETI A KIS MÉRETŰ VASTAGBÉL-ADENOMÁK FELISMERÉSÉT

Dr. Szigeti Nóra,<sup>(1)</sup> Dr. Fábíán György,<sup>(1)</sup> Dr. László Terézia,<sup>(2)</sup> Dr. Wittmann István<sup>(1)</sup>

(1) Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudomány Kar, II. Belgyógyászati Klinika és Nefrológiai Centrum

(2) Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Patológiai Intézet

**ÖSSZEFOGLALÁS:** A *melanosis coli* a vastagbél-nyálkahártya sötétbarna-fekete elszíneződése, melyet legtöbbször antrakinontartalmú hashajtó tartós szedésével hoznak összefüggésbe. A neoplasztikus elváltozások nem festődnek meg, így ezek a képletek kitűnnek az egyenletes sötétbarna-fekete alapból. A szerzők közleményükben egy olyan esetről számolnak be, ahol szűztea-kapszula (*Jiangzhi Tongshu San*) tartós szedését követően történt kolonoszkópos vizsgálat a teljes vastagbéltre kiterjedő, szövettanilag megerősített *melanosis colit* igazolt. Az eset érdekessége, hogy az „*in vivo* nyálkahártyafesték” egy egyébként nehezen észrevehető, high-grade dysplasiát mutató, kicsiny adenomatosus polypust rajzolt körül, és tett könnyebben felismerhetővé.

**Kulcsszavak:** *melanosis, colon, antrakinon*

Szigeti N, Fábíán Gy, László T, Wittmann I: MELANOSIS COLI. THE PATHOLOGICAL ENDOGENOUS MUCOSAL PIGMENTATION MAY HELP IN THE DETECTION OF SMALL NEOPLASTIC LESIONS

**SUMMARY:** *Melanosis coli* is a dark brown or black pseudomelanotic pigmentation of the colon which occurs during the long-term use of laxatives containing anthraquinone. Neoplastic lesions which are compared to the surrounding brown-black mucosa can be easily recognized. The authors report a case of a patient who used a capsule named *Jiangzhi Tongshu San* for a long time and in whom *melanosis coli* developed which was endoscopically detected, then histologically verified. The curiosity of the case is that the "endogenous mucosal pigment" of *melanosis coli* encircled the small adenoma with high-grade dysplasia and therefore it became easily detectable.

**Key words:** *melanosis, colon, anthraquinone*

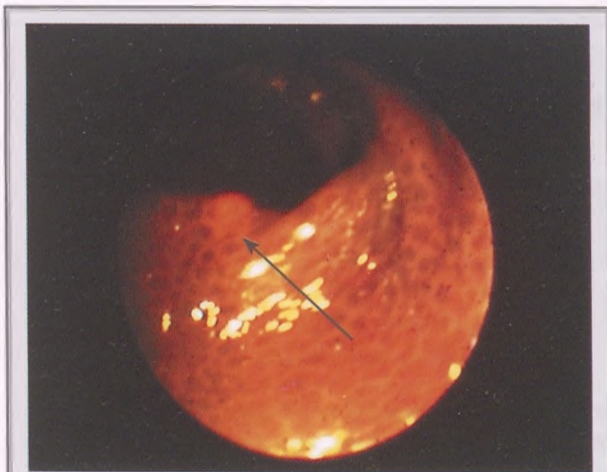
*Magy Belorv Arch. 2007; 60. 545–547.*

A *melanosis coli* gyakori elváltozás, amit legtöbbször antrakinontartalmú hashajtó tartós szedésével hoznak összefüggésbe. A sötétbarna-fekete nyálkahártya-elszíneződés oka a szer által fokozott epiteliális apoptózis; az elhalt sejtek fragmentumaiból létrejött lipofuszcín a macrophagokat megfestve hozza létre a lamina propria elszíneződését,<sup>1,5</sup> emellett a felszívó hámsejtek kóros elváltozása és a submucosus idegrostok degenerációja is megfigyelhető.<sup>2</sup> Ez utóbbi feltehetőleg az idült székrekedés, és nem a hashajtó szedésének következménye.<sup>14</sup> A neoplasztikus elváltozásokban a bazális membrán csökkent átteresztőképessége gátat szab a lipofuszcín lamina propriába való lejutásának, így ezek a képletek kitűnnek az egyenletes sötétbarna-fekete alapból.<sup>11</sup> Korábban felmerült annak lehetősége, hogy a *melanosis coli* praecancerosus elváltozás lenne,<sup>12,13</sup> de komolyabb prospektív és utókövetéses vizsgálatok ezt a feltevést egyértelműen elvetik.<sup>6,9</sup> Munkánkban egy olyan esetről

számolunk be, ahol szűztea-kapszula tartós szedését követően történt kolonoszkópos vizsgálat a teljes vastagbéltre kiterjedő, szövettanilag megerősített *melanosis colit* igazolt. Az eset érdekessége, hogy az „*in vivo* nyálkahártyafesték” egy egyébként nehezen észrevehető, high-grade dysplasiát mutató adenomatosus polypust rajzolt körül, és tett könnyebben felismerhetővé.

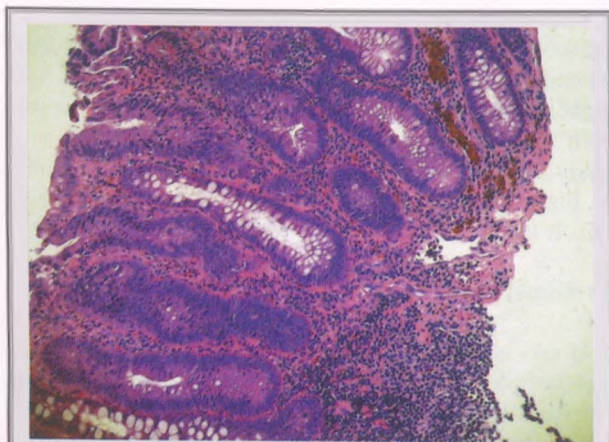
## Esetismertetés

A 71 éves nőbeteg 2001-ben kereste fel először endoszkópos laborunkat kolonoszkópos vizsgálat céljából, mivel családjában több colorectalis neoplasia is előfordult. Vizsgálata során a colon transversum középső harmadából egy 7 mm-es nyeles polypust távolítottunk el polypectomiás hurokkal, melynek szövettani vizsgálata low-grade dysplasiát mutató adenomatosus polypust igazolt, a nyálkahártya ezen kívül mindenütt ép volt. 2002-ben ellenőrző vizsgálatra érkezett, melynek során kóros eltérést nem találtunk, de



1. ábra. Az endoszkópos vizsgálat a colonnyálkahártya diffúz sötétbarna-fekete elszíneződését mutatta, amely a colon transversum aborális harmadában egy 2–3 mm-es polypoid, sápadt képletet „rajzolt körül” (nyíl)

a beteg az előző évben talált eltéréstől és családi anamnézise miatt aggódva a későbbiekben is ellenőrzését kérte, melyre visszahívtuk. Vizsgálatára 2007-ben került sor, melynek során elmondta, hogy 2 éve napi egy szűztea-kapszulát (Jiangzhi Tongshu San, OÉTI sz.: 50060/2099/1999) fogyaszt testsúlycsökkentő szándékkal, és a kapszula mellett naponta 3 alkalommal van hígabb széklete. Egyéb hashajtót, gyógyszert nem szedett, panaszról nem számolt be. Vizsgálata során a teljes vastagbélre kiterjedő, aborál felé egyre élénkebbé váló, diffúz sötétbarna-fekete nyálkahártya-elszíneződést láttunk, ami a colon transversum aborális harmadában egy 2–3 mm-es polypoid, sápadt képletet „rajzolt körül” (1. ábra). Az elváltozásból biopsziás kanállal mintát vettünk, mivel az apró, lapos elváltozás polypectomiás hurokba nem volt jól befogható. A szövettani vizsgálat adenomatosus polypusnak bizonyult high-grade dysplasiával, mely szokatlan az ilyen banális, 2–3 mm-es képletek esetében (2. ábra). A vastagbél többi, sötétbarnán-feketen színezett részéből történt mintavétel

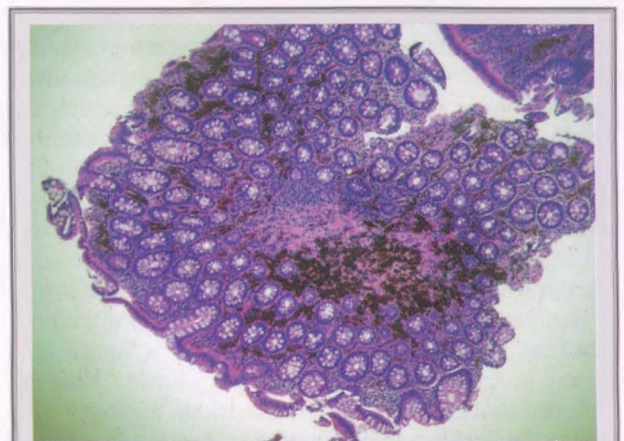


2. ábra. A 2–3 mm-es polypoid képlet szövettani vizsgálata adenomatosus polypust igazolt high-grade dysplasiával. Hematoxilin-eozin festés, 40× nagyítás

melanosis colit igazolt (3. ábra). A beteget az esetleg inkompleten eltávolított, high-grade dysplasiát mutató polypus miatt ellenőrző vizsgálatra visszahívtuk.

### Megbeszélés

A korszerű patológia atyja, R. Virchow 1857-ben használta először a melanosis coli kifejezést a vastagbél-nyálkahártya kóros sötétbarna-fekete pigmentációjának megjelölésére. Valójában pseudomelanosisról van szó, hiszen az elszíneződésért felelős, lamina propriaiban lévő macrophagok lipofuscint tartalmaznak.<sup>1,5</sup> Leggyakrabban a coecum és a rectum területén figyelhető meg az elváltozás (autopsziás megtekintésben 5%, autopsziás mikroszkópos vizsgálatokkal 60%), de a vastagbél akár egészét is érintheti, a vakbélben is előfordulhat.<sup>4</sup> Főként antrakinontartalmú hashajtók (senna, aloe, cascara, frangula, rheum, rhubarb) tartós (legalább 3 hónapos) alkalmazásával kapcsolatban írták le, valamint colitis ulcerosában,<sup>10</sup> de ezen kiváltó okok megléte nélkül is.<sup>4</sup> Úgy jön létre, hogy a hashajtók vagy más anyagok hatására fokozódik az enterocyták apoptózisa. E programozott sejtelhalás során képződő fragmentumokat a szubepiteliális macrophagok bekebelezik, megemésztik, és a megmaradt összetevők képezik a lipofuscint festéket. Az így megfestett macrophagok a szövettani vizsgálatok során kimutathatók a lamina propriaiban, vagy eljuthatnak a submucosába és a regionális nyirokcsomókba is.<sup>3,11</sup> A jelenség visszafordítható; amennyiben a kiváltó hatás megszűnik, a kóros endoszkópos és szövettani kép is normalizálódhat.<sup>1</sup> Balázs és mtsai 1986-ban közölt munkájukban melanosis coliból származó biopsziás minta elektronmikroszkópos vizsgálata során pigmentet tároló macrophagok mellett az abszorptív hámsejtek kóros elváltozásait, valamint a submucosában degenerált idegrostokat találtak. További vizsgálatokat tartottak szükségesnek annak eldöntésére, hogy az idegrostok károsodása a krónikus obstipáció miatt alakult ki, vagy a hashajtók szedésével függhet



3. ábra. Melanosis coli szövettani képe. Hematoxilin-eozin festés, 40× nagyítás

össze.<sup>2</sup> 2006-ban Villanacci és mtsai ezeket a degeneratív eltéréseket inkább az idült székrekedésnek, és nem az antrakinontartalmú hashajtók hatásának tulajdonították.<sup>14</sup> Korábban felmerült annak a lehetősége, hogy a melanosiss coli fokozná a vastagbél-adenomák és -carcinomák kialakulásának valószínűségét.<sup>12,13</sup> Komolyabb prospektív és utókövetéses vizsgálatok azonban ezt a feltevést egyértelműen elvetik.<sup>6,9</sup> Néhány közleményben beszámolnak arról, hogy a sötétbarna-fekete elszíneződés kiemeli a néhány mm-es, egyébként nehezen észrevehető léziók sápadt színét, amelyek ezáltal „az *in vivo* jelenlévő festékekkel” könnyebben felismerhetők.<sup>7,8</sup> Endoszkópos és szövettani vizsgálatok igazolják ugyanis azt, hogy a hyperplastikus polypusokat, az adenomákat és a carcinomákat nem festi meg a melanosiss coli. *Regitnig és Denk* ennek a jelenségnek a részleteit vizsgálták.<sup>11</sup> 2000-ben közölt munkájukban az epiteliális sejtek apoptózisát és az elhalt sejtek fragmentumait vizsgálták adenomával bíró és adenomamentes, normális és melanotikus vastagbél-nyálkahártyán. Azt találták, hogy az adenomák epitéliumában a melanotikus nyálkahártyakéval összevetve lényegesen nagyobb számban voltak jelen az apoptotikus fragmentumok, míg a lamina propriában a helyzet épp fordított volt. Azt a következtetést vonták le, hogy az elhalt sejtek fragmentumai a neoplasztikus epitéliumban maradnak, a bekebelező-szállító macrophagokkal nem érik el a lamina propriát, vagyis nem vesznek részt a melanosiss létrehozásában. A jelenség oka feltehetőleg az, hogy a neoplasztikus képletekben az epiteliális sejtek és a fibroblastok kóros kapcsolatának következtében az epiteliális bazális membránnak csökkent az áteresztőképessége.<sup>11</sup>

Betegünknel a szűztea-kapszula tartós fogyasztása miatt kiterjedt melanosiss coli alakult ki; a kolonoszkópos vizsgálat során a sötétbarna-fekete elszíneződés egy apró polypust rajzolt körül, amelynek szövettani vizsgálta high-grade dysplasiát mutató adenomatosus polypust igazolt.

## Irodalom

1. Ahmed S, Gunaratnam NT: Melanosiss coli. (Images in clinical medicine.) N Engl J Med 2003; **349**: 1349.
2. Balázs M, Toóth É, Kovács Á: Is melanosiss coli a harmless secondary finding? Orv Hetil 1986; **127**: 501-504.

3. Ewing CA, Kalan M, Chucker F, Ozdemirli M: Melanosiss coli involving pericolic lymph nodes associated with the herbal laxative Swiss Kriss: a rare and incidental finding in a patient with colonic adenocarcinoma. Arch Pathol Lab Med 2004; **128**: 565-567.
4. Lestina LS: An unusual case of melanosiss coli. Gastrointest Endosc 2001; **54**: 119-121.
5. Menecier D, Vergeau B: Melanosiss coli? N Engl J Med 2004; **350**: 197.
6. Nascimbeni R, Donato F, Ghirardi M, Mariani P, Villanacci V, Salerni B: Constipation, anthranoid laxatives, melanosiss coli, and colon cancer: a risk assessment using aberrant crypt foci. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2002; **11**: 753-757.
7. Nusko G, Schneider B, Ernst H, Wittekind C, Hahn EG: Melanosiss coli – a harmless pigmentation or a precancerous condition? Z Gastroenterol 1997; **35**: 313-318.
8. Nusko G, Schneider B, Muller G, Kusche J, Hahn EG: Retrospective study on laxative use and melanosiss coli as risk factors for colorectal neoplasia. Pharmacology 1993; **47**: 234-241.
9. Nusko G, Schneider B, Schneider I, Wittekind C, Hahn EG: Anthranoid laxative use is not a risk factor for colorectal neoplasia: results of a prospective case control study. Gut 2000; **46**: 651-655.
10. Pardi DS, Tremaine WJ, Rothenberg HJ, Batts KP: Melanosiss coli in inflammatory bowel disease. J Clin Gastroenterol 1998; **26**: 167-170.
11. Regitnig P, Denk H: Lack of Pseudomelanosiss coli in colonic adenomas suggests different pathways of apoptotic bodies in normal and neoplastic colonic mucosa. Virchows Arch 2000; **436**: 588-594.
12. Siegers CP, von Hertzberg-Lottin E, Otte M, Schneider B: Anthranoid laxative abuse-a risk for colorectal cancer? Gut 1993; **34**: 1099-1101.
13. van Gorkom BAP, Karrenbeld A, van der Sluis T, Koudstaal J, de Vries EGE, Kleibeuker JH: Influence of highly purified senna extract on colonic epithelium. Digestion 2000; **61**: 113-120.
14. Villanacci V, Bassotti G, Cathomas G, Maurer CA, Di Fabio F, Fisogni S, Cadei M, Mazzocchi A, Salerni B: Is pseudomelanosiss coli a marker of colonic neuropathy in severely constipated patients? Histopathology 2006; **49**:132-137.

Levelezési cím: Dr. Szigeti Nóra

Pécsi Tudományegyetem, ÁOK, II. Belgyógyászati Klinika és Nefrológiai Centrum

7624 Pécs, Pacsirta u. 1.

E-mail: nora.szigeti@aok.pte.hu

# AZ OKI KEZELÉS GYÓGYSZERES JELENTŐSÉGE DIABETESSES NEUROPATHIÁBAN



Oki kezelés nélkül az idegrostok myelin hüvelye  
tovább pusztulhat,  
a diabeteses láb állapota progrediálhat  
és legsúlyosabb esetben  
a végtag amputáció sem kerülhető el!

**Wörwag Pharma Kft.**  
1021 Budapest, Húvösvölgyi út 54.



Telefon: (1) 345-7350, Fax: (1) 345-7353  
E-mail: [worwag@mail.datanet.hu](mailto:worwag@mail.datanet.hu)



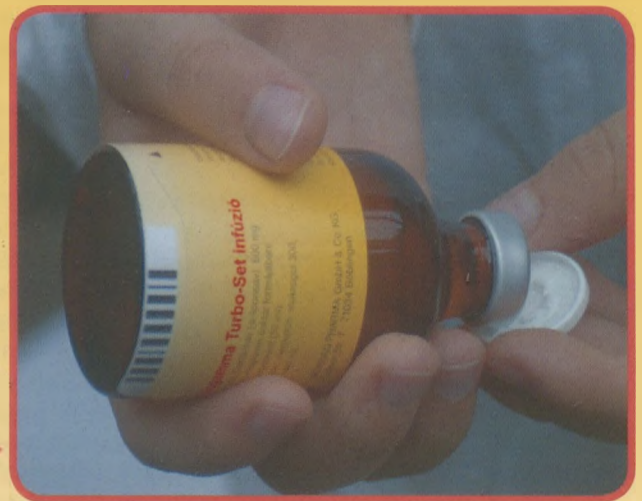
# Thiogamma Turbo-Set®

**Súlyos diabeteses neuropathiák hatékony kezelési formája**

Az Országos Egészségbiztosítási Pénztár 2007. január 1-től kúraszerű ellátás keretében finanszírozza a diabeteses neuropathia Thiogamma infúziós kezelést. (49/2006 (XII.28.) EüM rendelet)

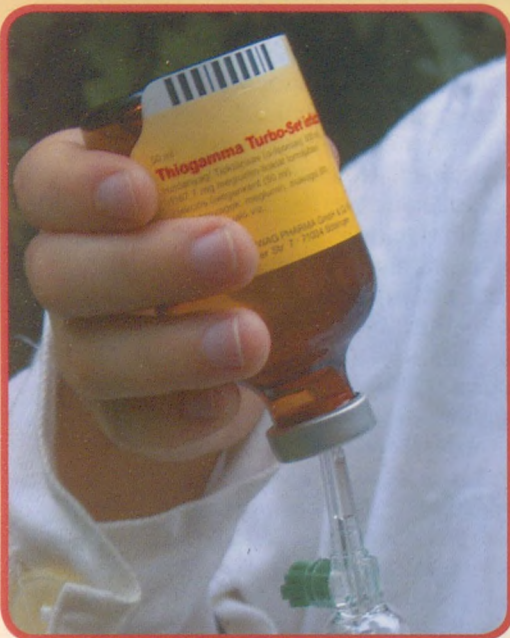


**1. A Thiogamma Turbo-Set infúziót ki vesszük a dobozból**



**2. Azi infúziósüveget tejeről a távolítjuk az émkupakot**

**3. A gumikupakba leszűrjük azi infúziószerelékűt**



**4.**

**Azi infúziószerelékcsatlakoztatjuk a téglájához**

be

Wörwag Pharma Kft.  
1021 Budapest, Húvösvölgyi út 54.



Tel.: (1) 345-7350, Fax: (1) 345-7353  
e-mail: worwag@mail.datanet.hu

## Beszámoló az MGT Endoszkópos Szekciójának 2007. évi Vándorgyűléséről

A Magyar Gasztroenterológiai Társaság legnagyobb szekciójának, az Endoszkópos Szekciónak az idei vándorgyűlésére közel 250 aktív résztvevővel 2007. szeptember 7–8-án Gyulán került sor, *Gurzó* és *Novák* főorvosok szervezésében. A program összeállításakor hangsúlyt fektettek a magas színvonalú továbbképző jellegű előadások mellett arra is, hogy az izgalmas, érdekes esetek, saját eredmények bemutatására is kellő idő maradjon. Pénteken délelőtt 2 és fél órában került sor az első főtéma tárgyalására, ennek során az előadók az endoszkópia diagnosztikus és terápiás lehetőségeinek fejlődését és perspektíváit tekintették át, szervenként haladva. *Witmann Tibor* előadásából kiderült, hogy reprezentatív felmérések szerint a felnőtt lakosság 23%-ának vannak hetente legalább egyszer refluxos panaszai, a betegség klasszifikációja az elmúlt két évtized során többször módosult, ill. kiegészült, előbb a NERD (non-erosiv reflux) fogalmának bevezetésével, utóbbi években pedig az extraoesophagealis szövödmények jelentőségének felismerésével. Érdekes nyomon követni a nem sebészi antireflux manipulációk fejlődését is, ezen a téren a sokszínűség éppen azt jelzi, hogy igazán látványos és tartós sikert egyik újítás sem tudott elérni, sőt van közöttük olyan is (Enterix), aminek az engedélyt már vissza is vonták. Hangsúlyozni kell, hogy szövödményes GERD esetén a hosszú távú eredményesség feltétele a kellő dózisz, tartós PPI-kezelés. A Barrett-metaplasziával kapcsolatban szóba került a montreali konszenzus egyik vitatható pontja, az ún. ESEM (endoscopically suspected esophageal metaplasia) bevezetése, ami a szövettan előtti tágabb kategóriaként félrevezető is lehet. A dysplasia folyamatának fontosabb biomarkerei a COX-2, a ciklin DI, a p53, ki67, s végül az E-cadherin. A felismerésben növekvő szerep vár a kromoendoszkópiára, a nagyító endoszkópra, a narrow band imaging (NBI) alkalmazására, ill. a jövőben majd a konfokális endomikroszkópra. Hangsúlyozni kell a nyelőcső-adenocarcinoma növekvő jelentőségét. Ezzel kapcsolatban volt szó az endoszonográfia fontosságáról is.

A gyomor betegségeinek tárgyalását azzal kezdte az előadó, hogy a rák gyakorisága ugyan csökkent a fejlettségben, de a korai rákok aránya sajnos nem javult, a tápcsatornai vérzések mortalitásában és a peptikus fekélyek előfordulásában az elmúlt két évtizedben némi csökkenés tapasztalható. A technikai fejlődés egyik legfontosabb vívmánya az argonplazma-koaguláció megjelenése, amely non-kontakt vérzéscsillapítás mellett tumoros szűkületek átjárhatóvá tételére, a pangásos gastropathia egyik legsúlyosabb variációjának, az ún. görögdinnye-gyomornak a kezelésére is alkalmas. További terápiás technikai újdonságok is megjelentek az elmúlt években, így az endoloop technikák térhódítása, a ligáció, az endoszkópos mucosareszekció, sőt a legújabb – egyelőre csak a Távol-Keleten alkalmazott – módszer az endoszkópos submucosus dissectio (ESD). Nem mindegy, hogy mucosareszekciónál milyen anyag-

gal emeljük el a nyálkahártyát, a fiziológias sóoldat csak 2 percig marad helyben, a glicerol már 5–6 percet is tud, de a legtartósabb mucos-elemelést a műköny (hidroxipropil-meticellulóz) alkalmazásával tudják elérni, ami 34–36 perc is lehet. Mindehhez a legkülönfélébb kések, kauterek kifejlesztésére volt szükség, így vannak kámpós, kerámiagolyócskával végződő, L alakú, a hossz tengelyre merőleges, háromszög talpú izoláló kések is stb. Az onkológiai palliatív ellátás szerves részévé vált a PEG (perkután endoszkópos gastrostomia). A jövő egyik különleges távlatát jelentheti a – NOTES-nak rövidített – natural orifice transluminal endoscopic surgery, amikor például a gyomor falon keresztül a szabad hasüregbe kilépve végeznek endoszkóp segítségével műtéteket.

A vékonybelekkel kapcsolatos újdonságokról *Papp János* szólt, a tőle megszokott látványossággal és alaposággal. A kapszulás endoszkópiát az FDA 2001-ben engedélyezte, 2007-ig pedig már félmillió ilyen vizsgálat történt. Három összehasonlító tanulmány alapján azt mondhatjuk, hogy a kapszulás endoszkópia találati pontossága nagyjából háromszorosa a vékonybél röntgenvizsgálatának, és mintegy kétszerese a push enteroszkópiának. A vékonybél tradicionális endoszkópos megközelítésének történetét áttekintve szólt a kettős ballon-endoszkópiáról, amellyel hazai tapasztalatot eddig csak ő szerzett. Ezzel a metodikával felülről és alulról egyaránt megközelíthető a vékonybél, a vizsgálat általában 60–90 percig tart, anesztéziában. A teljes vékonybélhuzam áttekintése rendszerint a két irányból végzett vizsgálattal érhető el, ilyenkor az első vizsgálat már elért szakaszt „tetoválással” jelölik. Világszerte eddig kb. 1000 kettős ballon-enteroszkópiát végeztek. A jövő útja az ún. „robocapsule” lehet, a fejlődés perspektívái szinte beláthatatlanok.

A vastagbél tükrözéses vizsgálatairól szóló előadását *Bene László* több ezer éves történelmi visszatekintéssel kezdte, a Talmudtól Avicennán át jutva Desormeaux-ig, aki az endoszkóp kifejezést először használta. Az első kolonoszkópos polypectomiára 1971-ig kellett várnunk. A kihívások és nehézségek elemzésekor szó esett a coecum elérésének látványos fejlődéséről, ami ma már 90% körül van, a szedáció szerepéről, az optimális kihúzási időtartamról, ami inkább 10–12 perc legyen, semmint 6-nál kevesebb, mert az utóbbi esetben a hibák, elnézések aránya látványosan nőhet. Az új endoszkópos technikák tárgyalása során szó volt a változtatható merevségű endoszkópok mellett az „önjáró” és a computerasszisztált vastagbéltükrözésről, valamint a virtuális (CT) kolonográfia újabb eredményeiről. Izgalmasnak ígérkezik *Vucelic* és *mtsai* 2006-os közlése, amelyben ballont használó, de a vizsgálat ügyességétől független, ún. „self-propelling” technikát írtak le, az aer-o-scopot. Az optikai biopszia legmodernebb lehetőségei közül az optikai koherens tomográfiát és a konfokális endomikroszkópiát emelte ki.

Az Oddi-sphincter és az epeutak endoszkópos megközelítésével kapcsolatban *Pap Ákos* hangsúlyozta a terápiás ERCP lehetőségeit, újabb irodalmi adatokat mondott el a sphincter ballonos tágításáról, ezzel kapcsolatban a társuló pancreatitis kivédési lehetőségeiről. Újabb lehetőségként szolt a transpancreaticus sphincterotomiáról, melynek nem rosszabbak a szövődmenyrátái, mint a szokásos pre-cut módszereknek. A daganatok vonatkozásában kiderült, hogy évente 33000 malignus betegség kerül fölismerésre hazánkban, közöttük 1600 pancreastumor és 700 epehólyagrák. Az intrahepatikus cholangiocarcinoma előfordulása is növekvő tendenciát mutat, egyik rizikófaktor a primer szklerotizáló cholangitis, 10 év után az ilyen betegek 7%-ában alakul ki cholangiocarcinoma. Az epeúti palliatív eljárások közül a fémstent a leghatékonyabb, a túlélés válogatott beteganyagban a sebészi eredményekkel vetekszik, új lehetőség a duodenumszűkület enterális stenttel történő megoldása.

*Takács Tamás* a pancreas endoszkópos vonatkozásainak bemutatását történeti áttekintéssel kezdte, emlékeztetve arra, hogy az első ERCP 1968-ban történt, az első EST pedig Németországban, 1973-ban. A poszt-ERCP-s pancreatitis kivédése régóta kiemelt fontosságú téma, számos klinikai tanulmányban próbálkoztak különféle gyógyszerekkel, az elmúlt években hatékonyak a transzdermális nitroglicerint, a diclofenacot és az interleukin 10-et találták. Az akut biliáris pancreatitisben az érvényben lévő ajánlások szerint 48–72 órán belül el kell végezni az EST és a kőkivételt. A pancreas-pseudocysták endoszkópos marsupialisatiója megfelelő centrumokban ma már nem ritkaság. Ebben komoly segítséget adhat az endoszonográfia is. Sebészi megoldás indokolt azonban a többszörös, rekeszes, 10 cm-nél nagyobb, egyenetlen struktúrájú pseudocystáknál, különösen, ha a pancreasvezetéken striktúrák is vannak. A pancreas-daganatok diagnosztikájában fontos új lehetőségnek látszik az intraduktális optikus koherencia tomográfia. Végül szó volt az utóbbi években egyre gyakrabban felismerésre kerülő autoimmun pancreatitistről, amely szteroidkezelésre jól reagál.

A délutáni szekció az immár nemes hagyománnyal rendelkező *Friedrich László*-emlékelőadással indult, idén ezt *Tárnok Ferenc* tarthatta, aki 1996–2004-ig volt az Endoszkópos Szekció főtájkára. A névadó, első magyar endoszkóposra történő visszatekintés után a tápcsatornai vérzések ellátásának fejlődéséről beszélt, ebből kiderült, hogy a 90-es évekre a felső tápcsatornai vérzések mortalitása a centrumokban 10% alá csökkent. Az endoszkópos korszak előtt fontos diagnosztikus módszer volt az Einhorn-féle zsinórteszt, amikor súlyozott végű zsinórt nyeltek le a beteggel, majd ezt másnap óvatosan kihúzták és lemérték, hány cm-nél észlelhető véres elszíneződés. Napjainkban az urgens endoszkópia az egyik első lépés, a vérzéscsillapítás lehetőségei az utóbbi évtizedben látványosan fejlődtek, elég csak az argonplazma-koagulációra, histoacrylra, ligációra gondolnunk.

Az emlékelőadáshoz tematikailag szorosan kapcsolódott a következő kerekasztal-beszélgetés, vitafórum,

ahol *Novák János* moderációja mellett hét tapasztalt endoszkópos szakember mondott véleményt a nem varixeredetű gasztrointesztinális vérzések diagnosztikájáról és kezeléséről, számos kérdésben a közönség is szavazott. Ezután szabadelőadások következtek, igen érdekes témákról, így *Pák Péter* a kapszula-endoszkópia jelenéről és várható perspektíváiról, *Vitális Zsuzsanna* a varixvérzések prognózisát befolyásoló haemostasis-paramétereiről, *Somorácz Áron* a DNS-metiláció detektálásában rejlő diagnosztikus lehetőségekről. Érdekes esetbemutatókra is sor került.

Szombat délelőtt újdonságként került megrendezésre az asszisztensek és orvosok közös szekciója, ezen a nyelöcsőtágításról, stentelésről (*Solt Jenő*, ill. *Kiss Melinda*), valamint a posztoperatív epeúti sérülések endoszkópos ellátási lehetőségeiről (*Szepes Attila*, ill. *Hocz Pálné*) volt szó. Ezt követte a II. főtéma, amely a premalignus tápcsatornai állapotokkal és az in situ carcinomával foglalkozott három „state of the art” előadás keretében. Elsőként *Tiszlavicz László* a patológus lehetőségeiről és felelősségéről beszélt, gazdagon és jól illusztrált előadásában. Szegeden évente 3500 vastagbél-biopsziát és 3000 felső tápcsatornai biopsziát mintát dolgoznak föl. A dysplasia, metaplasia megítélésében a hagyományos festéseken túl ma már egész sor immunhisztokémiai vizsgálatra is sor kerül (CK7, CK20, Ki67, p53, k-ras, béta-katenin, EGRF stb.). A tápcsatorna sejteinek differenciálódását epiteliális és mesenchymalis sejteinek interakciója eredményezi, ezek szerepelnek a carcinogenesisben is! A metaplasia során nem a differenciált sejttípus fenotípusa változik, hanem a normál szövetben lévő stemsejtek „reprogramming”-ja jön létre. Ezt citokinek, „growth” faktorok és az extracelluláris mátrix kölcsönhatásai alakítják ki. Szövetspecifikus, a differenciációban érdekelt gének érintettek a folyamatban. Nem világos ma még a Paneth-sejtek szerepe a metaplasztikus szövetekben. A referátum részletesen foglalkozott a gasztrointesztinális, intraepiteliális neoplasia módosított Vienna-beosztásával, ill. a terápiás konzekvenciákkal. Ezután szisztematikus áttekintést adott a nyelöcsőtől kezdve a tápcsatorna további szakaszain kialakuló premalignus elváltozások patológiai diagnosztikájáról.

A következő előadásban a premalignus elváltozások endoszkópos vonatkozásait *Rácz István* tekintette át, részletesen foglalkozott a Barrett-nyelöcső szerteágazó témájával, ezen belül is a korrekt mintavétel fontosságával, a kromoendoszkópia helyes alkalmazásával, az újabb technikai lehetőségek értékeivel és korlátaival. Fontos része volt az előadásnak a colon polypectomia utáni ellenőrzések, ill. az IBD endoszkópos követése napjainkban elfogatott menetrendjének ismertetése. Az utóbbinak az ad különös hangsúlyt, hogy 30 betegév után a colorectalis rák előfordulása 15%, 40 év után pedig akár 30% is lehet. Végül *Döbrönte Zoltán* az in situ carcinomáról beszélt. A kezelési lehetőségek között részletesebben foglalkozott a korai malignomákban alkalmazható ablatív eljárásokkal, különös tekintettel az endoszkópos mucosareszekció lehetőségeire. A kong-

resszus befejező részében 8 izgalmas eset bemutatására került sor, többek között a gyomorban észlelt melano-maattétről, choledochuskő kombinált endoszkópos és sebészi megoldásáról reszekált gyomrú betegen, oesophago-bronchialis fistula zárásáról stent-in-stent megoldással stb. Összefoglalásként hangsúlyozhatjuk, hogy

igen hasznos, jó hangulatú, a közönség érdeklődését és aktivitását végig ébren tartó vándorgyűlést láthattunk Gyulán, a következő endoszkópos vándorgyűlést, 2008 őszén Madácsy László rendezheti Székesfehérváron.

*Dr. Altorjay István*

## **IBD-iskola – 2007. október, Tata**

Az előző évi rendezvény sikere és a különböző szakterületen munkálkodó fiatal orvosok érdeklődése indokolta, hogy második alkalommal is megszervezésre került a Magyar IBD Iskola, idén Tatán. A szakmai tekintélyek előadásai által a gyulladásos bélbetegségekről rendelkezésre álló ismeretek összefoglalására, a legújabb adatok ismertetésére, speciális esetek bemutatására, számos gyakorlati kérdés megvitatására, a tapasztalatok összefoglalására nyílt lehetőség.

Elsőként az IBD epidemiológiája vonatkozásában ismertették a legújabb incidenciá- és prevalenciaadatokat. Kiemelték, hogy mindkét kórforma előfordulási gyakoriságának növekedése mellett a „civilizált” életmód terjedésével csökkent az észak-dél, illetve a nyugat-kelet tengely incidenciája közötti különbség. Emellett az évtizedek folyamán megváltozott a két kórforma egymáshoz viszonyított aránya és jelentősebb mértékben növekedett a juvenilis Crohn-esetek száma. (Érdekes adatként említendő, hogy a jövőben várható új IBD-esetek alapján a kórkép a későbbiekben – a rheumatoid arthritis után – a második leggyakoribb krónikus gyulladásos betegség lehet.)

A genetikai és kórtani adatok elemzése révén részletezték a Crohn-betegséggel és colitis ulcerosával – mint multigénes betegségekkel – kapcsolatba hozható gének, locusok, mutációk szerepét, valamint a genetikai háttér és a fenotípus komplex összefüggéseit. A két kórforma patológiai sajátosságai, a kórisme kritériumai a jelenleg érvényben levő szakmai ajánlások alapján kerültek bemutatásra.

Ezt követően számos képpel illusztrálva ismerhettük meg a colitis ulcerosa és a Crohn-betegség különböző aktivitási stádiumaiban legjellegzetesebben és leggyakrabban előforduló endoszkópos elváltozásokat, az endoszkópiának a kórismében betöltött szerepét, az endoszkópos szűrés és követés elveit. Emellett a szövettani minta vételében és értékelésében alkalmazható újabb eszközökről (nagyító endoszkópia, konfokális lézer-mikroszkópia), valamint az operatív endoszkópia nyújtotta lehetőségekről és eredményekről is beszámoltak.

A hagyományos radiológiai módszerek áttekintése mellett részletes előadást láthattunk a legújabb, egyre szélesebb körben elterjedt, a diagnosztikában, a betegség kiterjedésének megítélésében, aktivitásának pontosításában, szövődményeinek felismerésében szereppel bíró újabb képalkotó eszközökről is.

A vastagbél szövettani felépítésének vázolásán, a biopsziás mintavétel javallatain keresztül a különböző gyulladásos jelenségek rendkívül részletgazdag bemuta-

tásán át követhettük a patológus szerepét az IBD kóris-mezésében, a két kórforma elkülönítésében, a gyulladásos bélbetegségek differenciáldiagnosztikájában.

A terápiás lehetőségek számbavétele a hagyományos kezelés ismertetésével kezdődött. Az 5ASA, szteroid, illetve immunszuppresszáns/immunmoduláns szerek hatásmechanizmusát, javallatait, adagolási módját, hatékonyságát, mellékhatásait foglalták össze. Az evidenciák áttekintésével párhuzamosan a gyógyszeres terápiával összefüggő legfontosabb gyakorlati kérdések megbeszélésére került sor. Az antibiotikumok és probiotikumok terápiában betöltött szerepe is említésre került.

A hagyományos terápia korlátai, az esetek egy részében a gyógyszeres kezelés elégtelen hatékonysága, az ismert mellékhatások új kezelési lehetőségek kutatását és kidolgozását tették szükségessé. A biológiai szerek egyes csoportjait az IBD patomechanizmusának pontosabb megismerése alapján fejlesztették. Ezen készítmények adagolásának biztonságosságát és a társuló mellékhatásokat jelenleg is számos vizsgálat kutatja.

A konzervatív terápiás lehetőségek mellett a betegség sebészi kezelésének javallatai, a műtéti beavatkozás időzítésének kérdése, az egyes műtéti megoldások is ismertetésre kerültek.

Az IBD extraintesztinális megnyilvánulásait, az alapbetegséggel való összefüggéseit, létrejöttük pontosabb immunmechanizmusát és ezek terápiás vonatkozásait szemléletesen, az egyes szervekre/szervrendszerekre kitérve tekinthettük át.

Végezetül pedig a gyulladásos bélbetegségekkel összefüggésben megbeszélésre került a terhesség és gyermekvállalás kérdésköre is, az ilyen esetekben biztonságosan használható terápiás szerek, a kerüendő és ellenjavallt gyógymódok felsorolásával együtt.

Az igen részletes, a legújabb irodalmi adatokat tartalmazó, számos képpel és ábrával illusztrált előadás révén átfogó képet nyerhettünk a gyulladásos bélbetegségek vonatkozásában jelenleg rendelkezésre álló ismeretekről. Az elméleti ismeretanyag prezentálásán túlmenően a felmerülő gyakorlati kérdések is minden esetben megbeszélésre kerültek. A diagnosztikus és terápiás workshop hasznosan kiegészítették az előadásokat, míg a bemutatásra kerülő speciális esetek vitaindítók és tanulságosak voltak.

A rendkívül kellemes környezet, a kiegészítő programok a gondos szervezést dicsérik.

*Dr. Székely Hajnalka*

## Beszámoló az Európai Diabetes Társaság 43. Kongresszusáról

Amsterdam, 2007. szeptember 18–21.

Az előző évekhez hasonlóan az EASD (European Association for the Study of Diabetes) idei kongresszusa is igazi csemegéekkel szolgált mind a „szorosan vett” diabeteskutatók, mind pedig a határterületi kérdések kedvelőinek. Az Európán immár nagymértékben „túl-nőtt” kongresszuson a magyar diabetológia ezúttal is sikeresen szerepelt. Az elmúlt években hagyományá vált, hogy a részt vevő országok a saját kiállító-területükön mutathatják be diabetestársaságuk tevékenységét, illetve az ország „diabetológiai életét”. A nagyszámú érdeklődő Amsterdamban is Guti Péter és Béki János által kialakított standnál ismerhette meg a Magyar Diabetes Társaság aktív társadalmi és tudományos életét, illetve nemzetközi törekvéseit. Ezen túl poszterünk egyedi jellegzetessége, hogy minden évben összefoglalja a kongresszuson elhangzó magyar prezentációkat is, s ezen a téren sem kellett szégyenkezniünk.

Az alábbi rövid áttekintés azokat a határterületi kutatási eredményeket igyekszik összefoglalni, amelyek a belgyógyászok széles körének érdeklődésére tarthatnak számot. A határterületi kérdések közül a szénhidrát-anyagcsere és a nem alkoholos zsírmáj közötti kapcsolat kutatásának aktualitását mutatja, hogy a téma az EASD Tudományos Szimpóziumán túl több előadásban, és a poszterszekcióban is helyet kapott. A nem alkoholos zsírmáj inzulinrezisztenciával való szoros kapcsolata jól ismert, diabetes azonban csak a nem alkoholos zsírmájban szenvedők egy részénél alakul ki. *M. Saryusz-Wolska* és munkatársai (Lengyelország) a későbbiekben előforduló glukóztolerancia prediktív tényezőit vizsgálták 56, májbiopsziával igazolt nem alkoholos zsírmájban szenvedő betegekben. Az orális cukorterhelés (OGTT) során a betegek 38%-ában találtak károsodott glukóztoleranciát. Figyelemre méltó, hogy a károsodott és normál szénhidrát-anyagcserejű csoport a testsúly, a plazmainzulin, a lipid- és májfunkciós paraméterek tekintetében nem különbözött. A károsodott glukóztoleranciájú betegek idősebbek voltak, a plazma szabad zsírsav szintjük és az inzulinrezisztenciát jelző HOMA (homeostatic model assessment) indexük, valamint az endotelialis diszfunkciót jelző adhéziós molekulák szintje magasabb volt, mint a normál glukóztoleranciájú betegekben. Ezen túl a károsodott szénhidrát-anyagcserejű csoportban az adiponektin, valamint az OGTT során mért glukagon-like peptid-1 értékek is kisebbek voltak a normál glukóztoleranciájúakhoz képest. Adataink alapján az életkor és a nagyobb mértékű inzulinrezisztencia mellett a károsodott inkretinhatásnak is meghatározó szerepe van a glukóztolerancia kialakulásában. A zsírmájban szenvedő, károsodott szénhid-

rát-anyagcserejű betegekben ugyanakkor az endotelialis diszfunkció jelenlétével is számolnunk kell.

Napjainkban a zsírmáj és a kardiovaszkuláris rizikó közötti kapcsolat is egyre nyilvánvalóbb. A mindennapi gyakorlatban ennek a felismerését nehezíti, hogy a zsírmáj normális májfunkciós paraméterek mellett is előfordulhat. A normál májfunkciós paraméterekkel bíró, zsírmájban szenvedő betegek kardiovaszkuláris veszélyeztetettségének felmérése céljából *S. Jimba* és munkatársai (Japán) 1004 beteg hároméves követése során a gamma-glutamiltranszferáz (GGT) változása és a diabetes, a károsodott éhomi glukóz (IFG), a dyslipidaemia, a hypertonia és az obesitas kialakulása közötti kapcsolatot értékelték. A betegeket a GGT három év alatti változása alapján 3 csoportba sorolták: a nagyobb, mint +5 U/l-el változó értékűek a növekvő, a -5 és +5 U/l érték között a változatlan, míg a -5 U/l-nél kisebb értékkel bírók a csökkenő GGT-jű csoportba kerültek. A növekvő GGT-értékű betegek rizikója a hypertrigliceridaemia kialakulása szempontjából 5,78-szor, a hypertonia tekintetében 2,02-szer, az obesitas esetében 8,81-szer, míg az IFG és diabetes tekintetében 5,1-, ill. 5,76-szor volt nagyobb a csökkenő GGT-értékkel bírókhoz képest. Az újonnan kialakuló diabetes, IFG és hypertrigliceridaemia esetében ezek az összefüggések az egyéb rizikótényezőkre történő korrekciót követően is változatlanok maradtak. Mindezek alapján a diabetes és kardiovaszkuláris események megelőzése terén a betegkövetés során érdemes figyelemmel lenni a GGT-érték változására is.

A metabolikus szindróma összetett kérdéskörön belül ebben az évben is kiemelt helyet kaptak az életmóddal kapcsolatos kutatási eredmények. *G. N. Healy* és munkatársai az Australian Diabetes, Obesity, and Lifestyle (AusDiab) vizsgálat résztvevői közül 178, diabetesben nem szenvedő felnőtt személyben vizsgálták az objektíven meghatározott fizikai aktivitás összefüggését a metabolikus szindróma összetevőivel. Az Actigraph akcelerométerrel meghatározott, mozgásmentes órák száma szoros összefüggést mutatott a centrális elhízással, az emelkedett triglicerid-, 2 órás plazmaglukóz-, és csökkent HDL-koleszterin-értékekkel. Ezzel szemben az enyhe fizikai aktivitás védő hatásának bizonyult az előzőekben említett kedvezőtlen metabolikus paraméterekkel szemben. Kiemelendő, hogy eredményeik a mérsékelt és erőteljes fizikai aktivitásra történő korrekciót követően sem változtak. Mindezek alapján a metabolikus rizikó hatékony csökkentése várható már akkor is, ha az ülő életmódot kismértékű fizikai aktivitással váltjuk fel.

A diabetes szövődményei közül a legtöbb előadás ebben az évben is a kardiovaszkuláris szövődményekkel foglalkozott. Az előrehaladott glikációs végtermékek képződését és felhalmozódását a diabetesre jellemző akcelerált atherosclerosis egyik patogenetikai tényezőjeként tartják számon. A glikációs végtermékek jellegzetes fluoreszcens tulajdonságai nem-invazív módon mérhetőek a bőr auto-fluoreszcenciájaként. A glikémia és a kardiovaszkuláris betegségek közötti összefüggéseket elemző szekcióban *H. L. Lutgers* és munkatársai (Hollandia) a bőr auto-fluoreszcencia UKPDS (UK Prospective Diabetes Study) -pontszámán felüli értékét vizsgálták a kardiovaszkuláris események előrejelzésében. A 967, 2-es típusú diabeteses beteg átlagosan 3,5 éves követése során az elsődleges végpont a halálozás, valamint a nem-halálos kardiovaszkuláris események előfordulása volt. A betegeket a UKPDS-score és a bőr autofluoreszcenciája (AF) alapján 4 csoportba osztották: az első csoportban mindkét érték a medián felett, a másodikban mindkettő a medián alatt volt, míg a harmadik és negyedik csoportban vagy a UKPDS-score vagy a bőr AF volt a medián felett. A Kaplan–Meier-analízis alapján a harmadik és negyedik csoport túlélési görbéi lényegében azonosak voltak, míg az első csoport (a UKPDS-score és a bőr AF is a medián felett) túlélése az összes többi csoporthoz képest jelentősen csökkent volt. Eredményeik alapján a bőr auto-fluoreszcenciájának a UKPDS-pontszámán felüli, additív értéke van a 2-es típusú cukorbeteg kardiovaszkuláris szövődményeinek előrejelzésében.

A hagyományos és új kardiovaszkuláris rizikófaktorok prediktív értékét elemző vizsgálatok közül *S. Neuhold* és munkatársai (Ausztria) a hagyományos rizikófaktorok mellett az Nt-BNP (N-terminális brain nátriuretikus peptid) rövid távú előrejelző értékét vizsgálták a szív-érrendszeri események előfordulása szempontjából. Átlagosan 7,7 hónapos követés során 441, korábban szívbetegegről nem tudó 2-es típusú cukorbetegben a kardiovaszkuláris okú hospitalizáció, illetve halálozás az összes vizsgált rizikófaktor közül csak az életkorral, a nagyobb szérumkreatinin- és a nagyobb Nt-BNP-értékkel volt összefüggésben. Az Nt-BNP alapján a vizsgált csoportot két részre osztva, a 125 pg/ml alatti értékkel bírókban 1% volt a kardiovaszkuláris események előfordulása, szemben a 125 pg/ml feletti csoportban talált 9%-os esemény-gyakorisággal

( $p < 0,0001$ ). Eredményeik alapján a 125 pg/ml feletti Nt-BNP-érték alkalmas a nagy kardiális kockázattal bíró cukorbetegek kiszűrésére.

A cukorbeteg prognózisa szempontjából a silent myocardialis ischaemia jelenléte is meghatározó jelentőségű, a mai napig sincs azonban egységes álláspont a silent ischaemia szűrésére vonatkozóan. *A. Avignon* és munkatársai (Franciaország) a hagyományos és új rizikófaktorok néma ischaemiával való összefüggését értékelték 465, a cukorbetegségen kívül még legalább egy, vagy több egyéb szív-érrendszeri rizikófaktorral is rendelkező betegen. Egyváltozós elemzéssel az emelkedett triglicerid- és a csökkent HDL-koleszterin-szint volt egyértelmű összefüggésben a néma ischaemia jelenlétével. Az új rizikófaktorok közül az oszteoprotegerin mindkét nemben és a diabetes mindkét típusában egyértelmű összefüggésben volt a silent ischaemiával, a nephropathia és az egyéb szív-érrendszeri rizikótényezők jelenlététől függetlenül is. A 75. percentilis feletti oszteoprotegerin-értékkel bíró betegeknek 3,19-szeres volt a néma ischaemia előfordulására vonatkozó relatív kockázata az ez alatti értékkel rendelkezőkhöz képest. Ezekkel az eredményekkel összhangban az oszteoprotegerint *D. F. C. Hopkins* és munkatársai (Anglia) is az atherosclerosis egyedülállóan hasznos biomarkerének találták 2-es típusú cukorbetegekben. A koszorúér-betegség fennállását, kiterjedését és progresszióját a coronariakalcifikáció nem-invazív úton történő mérésével határozták meg 398 tünetmentes, korábban szívbetegegről nem tudó 2-es típusú cukorbeteg 2,5 éves követése során. Többváltozós logisztikus regresszió során a  $HbA_{1c}$ , a széruminterleukin-6 és a plazmaoszteoprotegerin bizonyultak a progresszió független előrejelzőinek. Ugyanakkor egyedül az oszteoprotegerint találták mind a coronariakalcifikáció kezdeti kiterjedése, mind pedig progressziója szempontjából is megbízható prediktornak.

A szervezőket dicséri, hogy a gazdag tudományos program mellett kiemelkedő kulturális élményekkel is gazdagították a résztvevőket. A „Múzeumok Éjszakáján” öt híres múzeum – köztük a Rijksmuseum és a Van Gogh Múzeum – gyűjteményével ismerkedhettünk meg.

*Dr. Keresztes Katalin*

A Tolna Megyei Önkormányzat Balassa János Kórháza (7100 Szekszárd, Béri B. Á. u. 5–7.) főigazgató főorvosa felvételt hirdet a kórház pinchelyi részlegén működő belgyógyászati osztály szakorvosi állásának betöltésére:

- Bérezés Kjt. alapján megegyezés szerint.
- A pinchelyi kórház területén szolgálati lakás áll rendelkezésre.
- Az állás azonnal betölthető.

Jelentkezéseket Dr. Muth Lajos főigazgató főorvos részére a fenti címre lehet benyújtani.

# MERCKFORMIN<sup>®</sup> XR

## Ha NŐ a Cukor...

### ...és eléri a manifest diabetes-t



Napi 1x adagolás



Jobb GI tolerabilitás<sup>1</sup>



Diagnózist követően indítandó<sup>2</sup>

**ÚJ GYÓGYSZERFORMA!**

Merckformin XR 500 mg retard tableta

Hatóanyag: metformin-hidroklorid ATC: A10BA02

Javallatok: 2-es típusú diabetes mellitus, monoterápiában vagy más orális antidiabetikumokkal vagy inzullinnal kombinálva. Adagolás: esti étkezéssel együtt történő bevétellel 1x1 tbl/nap, 10-15 nap után vércukormérések alapján 500 mg-ként az adag emelhető maximálisan 2000 mg-ra (4 tbl/nap). Az inzulin adagját a vércukorszinthez kell igazítani. Ellenjavallatok: gyógyszerrel szembeni túlérzékenység, diabéteses ketoacidosis, precoma, veseelégtelenség, renális dysfunkció (kreatinin-clearance <60 ml/min), dehidráció, súlyos fertőzés, shock, jódtartalmú kontrasztanyag iv. adása, cardiális vagy respiratórikus elégtelenség, acut myocardialis infarctus, májelégtelenség, acut alkoholos intoxicatio, alkoholizmus, szoptatás, terhesség, gyermekkor. Mellékhatások: megváltozott ízézés, hányinger, hányás, hasmenés, hasi fájdalom, étvágytalanság (spontán oldódnak), májfunkció eltérések, toxikus hepatitis (gyógyszer elhagyását követően megszűnik), erythema, pruritus, urticaria. Tárolás: különleges tárolást nem igényel Megjegyzés: +(egy kereszt). Kiadhatóság: II. csoport. Kizárólag orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer. Alkalmazási előírás OGYI eng. szám: 24274/41/05. KÉRJÜK, OLVASSA EL A RÉSZLETES ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁST! Térítési díjak: Merckformin XR 500 mg retard tableta 60x : nem támogatott. ( Forrás és 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

Referenciák: 1. LBlonde et al. Gastrointestinal tolerability of extended-release metformin tablets compared to immediate-release metformin tablets: results of a retrospective cohort study; Current Medical Research and opinion Vol.20,NO.4,2004,565-572  
2. ADA és EASD közös állásfoglalása (2006) alapján: Diabetologia (2006) 49: 1711-1721. Diabetologia (2006) 49: 2816-2818.

**MERCK**  
SERONO

# A MŰVÉSZET GYÓGYÍT

Ránki Júlia rovata

## Budapesten játszott a Kronos Quartet

David Harrington, John Sherba – hegedű, Hank Dutt – brácsa, Jeffrey Zeigler – cselló

## „ZENE AZ EGÉSZ VILÁG”

### Exkluzív interjú David Harringtonnal, az együttes alapítójával

A Kronos Quartet 1973-ban, San Franciscóban alakult meg. Új fejezetet nyitottak a kortárs zenében, mert a klasszikus repertoár helyett kizárólag 20–21. századi, modern szerzőket és dzsessz-, rock- és világzenei darabokat játszanak műfaji vagy stílusbeli határok nélkül. Híres és ismeretlen komponistáktól kapnak és rendelnek darabokat.

Világhír, több mint 30 lemez és nemzetközi rajongótábor igazolja az újító szellem sikerét.

– *A vonósnégyes európai gyökerű műfaj, de a Kronos Quartet, miközben gyakran visszatér zenéjével Európába, tovább is megy Ázsiába, olykor Afrikába. Ilyen világzenei koncertet adtak Budapesten, november 7-én, a Művészetek Palotájában. A kvartett szerepét, lehetőségeit megújították. Hogyan jutottak el ehhez a saját stílushoz?*



– 12 éves voltam, mikor vonósnégyesben kezdtem játszani, és amikor a térképet nézegettem, rá kellett ébredjek, hogy minden általam ismert zene ugyanabból a városból származik: Bécsből. Ez döbbenett rá, hogy annak akarom szentelni az életem, hogy máshol születő zenéket is megismerjek. Az elmúlt 34 évben a Kronosszal megpróbáltunk annyiféle zenét behozni ebbe a műfajba, amennyit csak tudtunk. A budapesti koncertünk teljesen egyedi: 15 ország zenéit játszuk. Talán ezért érzem úgy, hogy csak most kezdünk igazán bele. És itt, Magyarországon egy újabb impulzus ért: jártam a Néprajzi Múzeumban, ahol belehallgathattam Bartók észak-afrikai gyűjtésébe, amely azt hiszem, 1912-ben készülhetett. Ilyet még sose halottam, tényleg hihetetlen! Ki tudja, ez hova vezet majd? Mindenesetre most magnetizálva érzem magam! És visszagondolok arra, hogy a Kronos Quartet első próbáján az ő darabjait boncolgattuk. Az önök kultúrája és Bartók zenéje sok művészre volt hatással, budapesti hangversenyünk többek között tisztelgés az ő munkássága előtt.

– *Vonósnégyes-e még a vonósnégyes, ha kiegészül számos hangszerral és látványelemmel? Az Önök koncertjein gyakori ez, hiszen többek között Tom Waitsszel, Astor Piazzollával léptek föl, 1979 óta Jimi Hendrix egyik számát*



saját változatban játsszák. Filmzene is van a repertoárjukban, gyakran erőteljes elektronikus zenei háttérrel használnak. A lemezeik között is óriási változatosságot tapasztalhatunk.

– Szerintem élnünk kell azokkal a kulturális és technológiai lehetőségekkel, amelyeket korunk kínál. Épp ezért nem tekintem problémának, amikor a Kronos a Haydn által megkezdett hagyományokat kiegészíti, tágítja. Sőt! Amikor afgán, kínai, román, mexikói, afrikai kollégákkal dolgozunk, számomra teljesen természetes, hogy bevonjuk az ő zenei kultúrájuk elemeit a mi előadásainkba. A két hegedű, a brácsa és a cselló hangja együtt azon kevés dolgok egyike ezen a világon, amit varázslatosnak érzek. A hangszerem és ez az együttes az, ami számomra lehetőséget nyújt olyan ajtók kinyitására, melyeket még soha nem nyitottak ki. Eközben sajátunknak érezhetjük az olyan közös zenei alapokat, mint amilyen Haydn, Mozart, Beethoven, Schubert, Webern és Berg zenéje, ami egy nagyon erős szerkezet. De egészen biztos vagyok benne, hogy ha ma élnének, akkor ők is ezen a felfedező úton járnának. Az ő kreativitásuk lényege is ugyanez volt: a kísérletezés, a megújítás, a másképp gondolkodás. És ebből a szempontból a Kronos munkája beleillik ebbe a sorba: a Kronost is tekinthetjük „zeneszerzőnek”, mert a vonósnégyes tökéletes közeg erre. Lehet, hogy furcsán hangzik, de azt folytatjuk, ami az 1750–1828 közti időszakban lejátszódott, a vonósnégyes kialakulásától nagyjából Schubert haláláig. Elképesztő szakasza volt ez az európai zenetörténetnek. Nekünk természetesen a mi korunk jelent kihívást, amely ennyire kreatív, profán, és inspiráló egyszerre. Az emberek műfaji határátlépésről beszélnek, pedig nincs határ, amit át lehetne lépni. Számomra a zene világa nem így működik. Nincs egy kerítés a fülemben, amelyre az lenne írva: „Ez kínai popzene, tehát nem tartozik a Kronos látóterébe.” Vagy: „Ez bollywoodi (indiai) filmzene, tehát nem kell, hogy érdekeljen.” A fülem mágnesként működik, és magához vonzza a különféle zenéket.

– A Bartók által gyűjtött zenét említette. Önök is gyűjtenek, vagy a „készen kapott” zenét játsszák?

– Van egy hatalmas CD-gyűjteményem, amely szinte naponta bővül, ha erre gondol... (nevet)

És van egy kazettás magnóm, amivel veszek fel hangokat, ha nem is feltétlenül énekszót vagy instrumentális zenét, de mindenféle zajt, pl. azt, ami itt a háttérben zsong, miközben beszélgetünk.

– Volt a NASA-val egy közös produkciójuk, amikor dr. Donald A. Gurnett, az Iowai Egyetem professzora által, űrhajók fedélzetén, műszerekkel rögzített hanghullámokat alapul véve írtak zenét.

– Nagyon tetszettek a Voyageren felvett hangok, amelyek természetüknél fogva nem „igaziak”, hiszen emberek alakították át rádióhullámokból. Biztosan hallotta már a bálnák vagy a rovarok hangját. Hát valami ehhez hasonló, mégis más.

– Az Ön számára zene az egész világ?

– Igen, valahogy úgy.

(Az interjú 2007. november 7-én készült Budapesten.)



# VIII. Gasztroenterológiai Továbbképző Konferencia és a Semmelweis Egyetem I. Gasztroenterológiai szinten tartó tanfolyama

A Magyar Gasztroenterológiai Társaság közreműködésével

Budapest, 2008. február 7–9.

Konferencia helyszíne: Hotel Danubius, Health Spa Resort Hotel Helia, Budapest  
1133 Budapest, Kárpát u. 44–46.

A Konferencia elnöke: Prof. Dr. Tulassay Zsolt tanszékvezető egyetemi tanár

## Tudományos információ:

Dr. Herszényi László egyetemi docens  
Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar,  
II. sz. Belgyógyászati Klinika  
H-1088 Budapest, Szentkirályi u. 46.  
Tel.: 266-0120, fax: 266-0816  
E-mail: hersz@bel2.sote.hu

## Szervezési információ:

Bagdi Károly ügyvezető igazgató  
Convention Budapest Kft.  
H-1461 Budapest, Pf. 11.  
Tel.: 299-0184, -85, -86  
E-mail: kbagdi@convention.hu

## Program

2008. február 7., csütörtök

8.00–9.00 Regisztráció  
9.00 Megnyitó, köszöntő

9.00–10.40 A májbetegségek újabb klinikai szempontjai  
Üléselnök: Szalay Ferenc

1. Gyógyszerek okozta májkárosodás  
Előadó: Szalay Ferenc
2. Májbetegségek és a depresszió  
Előadó: Lengyel Gabriella
3. Vírushepatitiszek  
Előadó: Werling Klára
4. A májrák epidemiológiája és molekuláris biológiája  
Előadó: Hagymási Krisztina
5. Autoimmun májbetegségek  
Előadó: Gasztonyi Beáta

10.40–11.10 Szünet

11.10–12.40 A máj keringési zavarai: diagnosztikus és terápiás kérdések

Üléselnök: Székely György

1. A máj keringési zavarainak kóroktana  
Előadó: Szilvás Ágnes
2. A nem invazív diagnosztika lehetőségei  
Előadó: Székely György
3. CT-MR angiographia, intervenció radiológia: a jövő lehetőségei  
Előadó: Doros Attila
4. A máj keringési zavarainak sebészi megítélése  
Előadó: Kupcsulik Péter

12.40–13.40 Ebédszünet

13.40–15.15 Újabb adatok a vastagbélrákról

Üléselnök: Herszényi László

1. Endoszkópos alapú vastagbélszűrés  
Előadó: Herszényi László

2. A vastagbélrák molekuláris biológiai háttere  
Előadó: Hagymási Krisztina
3. A vastagbélrák onkológiai kezelése  
Előadó: NN
4. A vastagbélrák sebészete  
Előadó: Jakab Ferenc
- 15.15–15.40 Szünet
- 15.40–17.30 Az emésztőrendszer endoszkópiájának újabb kérdései  
Üléselnök: *Papp János*
1. A minőségi colonoscopia  
Előadó: Zágoni Tamás
2. Általános érzéstelenítés és az endoszkópia  
Előadó: Müllner Katalin
3. Az emésztőrendszeri betegségek endoszkópiájának új módszerei  
Előadó: Madácsy László
4. A laparoszópos sebészet eredményei  
Előadó: Langer Róbert
2008. február 8., péntek
- 9.00–11.00 Az emésztőrendszeri betegségek kezelésének újabb szempontjai  
Üléselnök: *Rácz István*
1. Medikalizáció: lehetőségek és korlátok a gasztroenterológiai gyakorlatban  
Előadó: Nemesánszky Elemér
2. Javallaton kívüli gyógyszerrendelés  
Előadó: Eggenhofer Judit
3. A *Helicobacter pylori* eradikációja 2008  
Előadó: Rácz István
4. Emésztőrendszeri betegségek antibiotikus kezelése  
Előadó: Ludwig Endre
- 11.00–11.20 Szünet
- 11.20–13.00 A biológiai kezelés új lehetőségei  
Üléselnök: *Hunyadi Béla*
1. A biológiai kezelés elméleti háttere  
Előadó: Czirják László
2. Biológiai kezelés a klinikai gyakorlatban  
Előadó: Gyulai Roland
3. TNF alfa ellenes kezelés gyulladáshoz vezető bélbetegségekben  
Előadó: Nagy Ferenc
4. Gyerekkori Crohn betegség és a biológiai kezelés  
Előadó: Arató András
- 13.00–14.00 Ebédszünet
- 14.00–15.30 A gyulladáshoz vezető bélbetegségek megítélésének változásai  
Üléselnök: *Banai János*
1. Gyulladáshoz vezető bélbetegségek természetes lefolyásának változása  
Előadó: Miheller Pál
2. Táplálkozás és a gyulladáshoz vezető bélbetegségek  
Előadó: Banai János
3. A gyulladáshoz vezető bélbetegségek kezelésének stratégiája: leépítő vagy felépítő kezelés?  
Előadó: Bene László
4. Rákszűrés és daganatmegelőzés gyulladáshoz vezető bélbetegségekben  
Előadó: Hersényi László

- 15.30–16.00 State of art előadás  
A gyógyszerrendelés ellentmondásai  
Előadó: Dobos Éva
- 16.00–16.20 Szünet
- 16.20–18.00 A vékonybél működése és ritka betegségei  
Üléselnök: *Beró Tamás*  
1. A malabszorpció kórélettan  
Előadó: Beró Tamás  
2. A vékonybél endoszkópos vizsgálata  
Előadó: Papp János  
3. A vékonybél ritka betegségei  
Előadó: Garamszegi Mária

2008. február 9., szombat

- 9.00–11.00 A GERD újabb klinikai szempontjai  
Üléselnök: *Lonovics János*  
1. Savelválasztás gátlásának klinikai jelentősége  
Előadó: Lonovics János  
2. A GERD új osztályozása  
Előadó: Herszényi László  
3. A Barrett nyelőcső: megelőzés, kórisme, ellenőrzés, kezelés  
Előadó: Wittmann Tibor  
4. A protonpumpagátló-kezelés eredménytelenségének okai GERD-ben  
Előadó: Juhász Márk
- 11.00–11.30 Szünet
- 11.30–12.15 State of art előadás  
Üléselnök: *Simon László*  
A hasnyálmirigy betegségeinek aktuális kérdései  
Előadó: Pap Ákos
- 12.15–13.00 State of art előadás  
Üléselnök: *Pap Ákos*  
Fekélybetegség 2008  
Előadó: Simon László
- 13.00–14.00 Ebédszünet
- 14.00–16.00 Az emésztőrendszer motilitásának zavarai  
Üléselnök: *Wittmann Tibor*  
1. A nyelőcső motilitásának zavarai  
Előadó: NN  
2. Gastroparesis  
Előadó: Altorjay István  
3. Funkcionális dyspepsia  
Előadó: Németh Anna Mária  
4. A funkcionális emésztőrendszeri betegségek elkülönítésének nehézségei  
Előadó: Döbrönte Zoltán  
5. Bélgázok szabályozása  
Előadó: Pregun István
- 16.00–17.00 Megbeszélés, konzultáció  
17.00 Tesztvizsga

# INEGY®

# ÚJ!

## *Erőteljes koleszterin-csökkentés az abszorpció és a szintézis gátlásával*



Felírás előtt kérjük, olvassa el a folyóiratban mellékelt teljes alkalmazási előírást.



MSD Magyarország Kft.\*  
1123 Budapest, Árkotás u. 50.  
Telefon: 888-5300, Fax: 888-5382



SCHERING PLOUGH CE AG  
WAXKINGROLDING KFT. KÉPVISELET  
1023 Budapest, Árkotás u. 50.  
Telefon: 457-8500, Fax: 457-8519

# INEGY®

(ezetimib / szimvasztatin)

## KETTŐS ERŐ!

Az INEGY (ezetimib/szimvasztatin) az MSP Singapore Company, LLC bejegyzett védjegye. Copyright © 2007 MSP Singapore Company, LLC.  
Minden jog fenntartva. Látogasson el honlapunkra: <http://www.ezetrol.hu>  
\* A MERCK & CO., INC., Whitehouse Station, N.J., U.S.A. leányvállalata. A dokumentum lezárásának időpontja: 2007.09.01.  
12-2007-VYT-2007-HU-1806-J

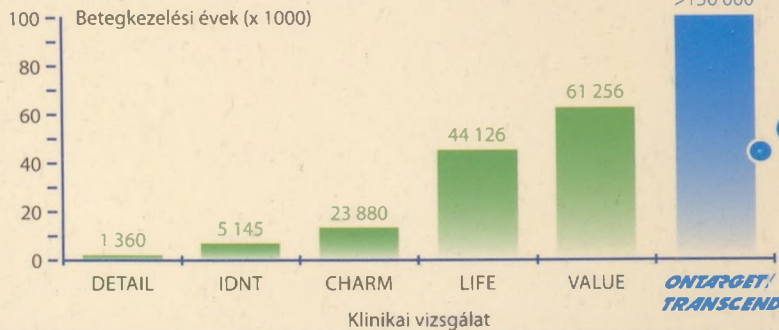
# Ha mindenki e stadionban részt venne a vizsgálatban, a bizonyíték elsőprő erejű lenne



A legnagyobb ARB-vel végzett  
kardiovaszkuláris prevenciós vizsgálat.

## Betegkezési évek

Az **ONTARGET** napjainkig a legnagyobb ARB vizsgálat



**> 150 000**  
betegév  
**31 546**  
magas rizikójú beteg

**Mérföldkő**  
a kardiovaszkuláris  
védelemben

**MICARDIS**  
**ONTARGET**



**Micardis® és MicardisPlus® rövidített alkalmazási előírás:** A Micardis® tabletták 40, 80 mg telmisartan, a MicardisPlus® tabletták 40, 80 mg telmisartan és 12,5 mg hydrochlorothiazid hatóanyagot tartalmaznak tablettánként. **Terápiás javallatok:** Esszenciális hipertónia. A MicardisPlus® kombinált készítmény adása akkor indokolt, ha monoterápiával nem állítható be megfelelően a beteg vérnyomása. **Adagolás és alkalmazás:** A leginkább hatékonynak látszó adag naponta egyszer 40 mg. Ha a vérnyomás nem csökken a kívánt értékre, a telmisartan napi dózisai maximum naponta egyszer 80 mg-ra lehet növelni. A maximális antihipertenzív hatás általában a terápia kezdete után 4-8 heteltől alakul ki. Erythre és merszkélti májműködési zavar esetén a gyógyszeradag nem haladhatja meg a napi 40 mg-ot. Súlyos veseműködési zavar, hemodialízis esetén 20 mg kezdődő dózis ajánlott. **Ellenjavallatok:** A készítmény aktív hatóanyagával vagy bármely összetevőjével szembeni túlérzékenység. A terhesség második és harmadik trimeszterére és a szoptatás. Az epetartak obstruktív rendellenességei. Súlyos májműködési zavar. MicardisPlus nem adható más szulfonamid-származékokkal szembeni túlérzékenységben, súlyos veseműködési zavar (kreatinin clearance < 30 ml/perc) valamint refrakter hypokalaemia és hypercalcaemia esetén. **Különleges figyelmeztetések:** Májműködési zavar; Renovaszkuláris hipertónia; Veseműködési zavar és vesetranszplantáció; Intravaszkuláris hypovolaemia; A renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer stimulációjával járó állapotok; Primer aldosteronizmus; Aorta- és mitralis stenózis, hypertrophás obstructív cardiomyopathia; Hyperkalaemia; Anyagszere- és endokrin hatások; "elektrolit-egyensúly zavar"; "hypokalaemia"; hyponatraemia és hypochloraemia alkalosis; hypercalcaemia; hypomagnesaemia; Fruktóz intolerancia. **Nemkívánatos hatások, mellékhatások:** Placebo-kontroll vizsgálatokban a mellékhatások előfordulási gyakorisága legfőbbzör hasonló volt a telmisartannal és a placeboval kezelt csoportban. **Gyakori mellékhatások:** fertőzéses tünetek (pl. légúti fertőzés, hypokalaemia). **A hidrochlorothiazid hypovolaemiát okozhat, ill. súlyosbíthatja azt, aminek következtében felborulhat az elektrolit-háztartás egyensúlya.**

A\* -al jelölték a MicardisPlus kombinált készítményekre jellemzők.

**Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszerek (V).**

Felírás előtt kérjük olvassa el a részletes alkalmazási előírásokat!

Az EU alkalmazási előírások jóváhagyásának dátuma: 2007.03.05. és 2007.04.23.

Gyógyszernév	Fogyasztói ár (Ft/doboz)	Támogatás (Ft/doboz)	Terítési költség	
			Ft/hónap	Ft/nap
MICARDIS 40 mg TABLETTA 28x	4 979	2 738	2 241	80
MICARDIS 80 mg TABLETTA 28x	6 600	3 554	3 046	109
MICARDISPLUS 40/12,5 mg TABLETTA 28x	4 979	2 738	2 241	80
MICARDISPLUS 80/12,5 mg TABLETTA 28x	6 600	3 569	3 031	108

www.oep.hu

www.micardis.com  
www.ontarget-micardis.com  
www.boehringer-ingenelheim.com



Irodalom: Unger T: The ongoing telmisartan alone and in combination with ramipril global endpoint trial program. Am J Cardiol 2003;91 (suppl):286-346

Boehringer Ingelheim Pharma Fióktelep 1095 Budapest, Lechner Ödön fasor 6., Telefon: 299-8900, Fax: 299-8901

MICA0710H41