



több
mint **30**
éve
az orvostudomány
szolgálatában

LEGE ARTIS MEDICINAE

ORVOSTUDOMÁNYI FOLYÓIRAT

A gyorstitrálás
klinikai jelentősége
szívelégtelenségben

A 2-es típusú cukorbetegség
kapcsolata a szorongással

Vérképzőrendszeri eltérések
pneumoniához társuló
szepszisben

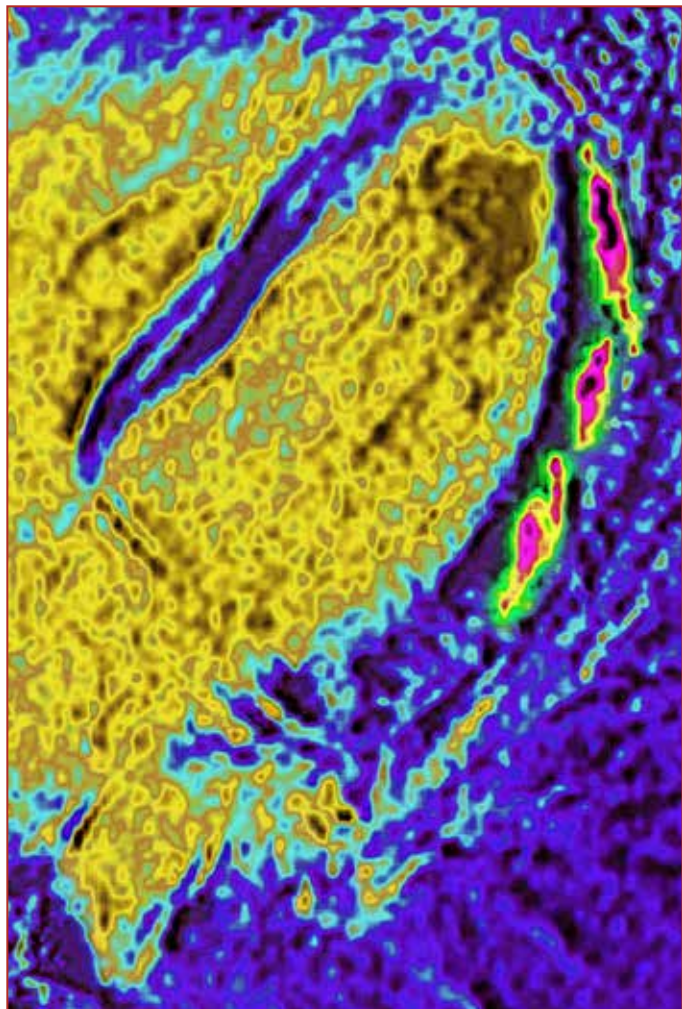
A lipidcsökkentő kezelés
ajánlásai és a valóság

Egy recidív pneumonia
esetbemutatása

A medicina ne legyen
mechanisztikus folyamat

Vermeer megdicsőülése

Római kori orvostudomány



Myocarditis, MRI-scan

Együtműködésben
a MOTESZ-szel



több
mint **30**
éve
az orvostudomány
szolgálatában



LEGEARTIS MEDICINAE

SZERKESZTŐBIZOTTSÁG:

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

A LAM teljes tartalma
ingyenesen elérhető:


eLitMed.hu

FŐSZERKESZTŐ:

BENCZÚR BÉLA, KAPÓCS GÁBOR

EMERITUS FŐSZERKESZTŐ:

FARSANG CSABA, NEMESÁNSZKY ELEMÉR

FELELŐS SZERKESZTŐ:

HAJDU LÁSZLÓ

TUDOMÁNYOS FŐMUNKATÁRS:

BALÁZS PÉTER

SZERKESZTŐK:

ALTORJAY ISTVÁN, AMBRUS CSABA,
BALKÁNYI LÁSZLÓ, BEDŐ CSABA,
BÖCSKEI RENÁTA, BRYZ ZOLTÁN,
CSÉKE BALÁZS, HARANGI MARIANN,
KÓSA ISTVÁN, KOVÁCS ÁTTILA,
TORZSA PÉTER, VASTAGH ILDIKÓ,
VÁLYI PÉTER

KULTURÁLIS SZERKESZTŐ:

RÉVÉSZI VALÉRIA

TUDOMÁNYOS TANÁCSADÓ TESTÜLET:

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

NEMZETKÖZI TANÁCSADÓ TESTÜLET (INTERNATIONAL ADVISORY BOARD):

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

SZERKESZTŐSÉGI TITKÁR:

BÉRES ANIKÓ

LAM (LEGE ARTIS MEDICINÆ)

Orvostudományi folyóirat

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

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

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

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

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

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

© LITERATURA MEDICA 2023,

a LifeTime Media Kft. egészségügyi divíziója
Minden jog fenntartva.

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

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

ISSN 2063-4161 (elektronikus változat)

ISSN 0866-4811 (nyomtatott változat)

Nyomdai munkálatok:

AduPrint Kiadó és

Nyomda Kft.

Felelős vezető:

Dr. Tóth Zoltán

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



TABLE OF CONTENTS

LAM 2023;33(6-7):321-396.

MEDITATION

We pay attention to blood pressure in May 325
DR. BÉLA BENCZÚR

LAM-SCIENCE

REVIEW ARTICLES

Evolution in medical therapy of heart failure
with reduced left ventricular ejection fraction:
clinical importance of the rapid titration strategy 329
DR. NORBERT VARIJAS

Type 2 diabetes associated anxiety and affective
disorders 339
DR. PÉTER TORZSA, DR. CSENGE HARGITAY, DR. BÁLINT TRIPOLSKY,
GERGELY TORZSA, DR. ZOLTÁN RIHMER, DR. XÉNIA GONDA

CASE REPORT

Who seeks, shall find often – deceptive recurrent
pulmonary infiltrates 347
DR. DIÁNA GRÉTA CZIGÁNY, DR. ANDRÁS SINKOVICZ,
DR. GÁBOR PARAICZ, DR. ZSÓFIA GYÓRI, DR. ÁRPÁD SZÁNTÓ

REVIEW ARTICLES

Hematopoietic abnormalities and coagulopathy
in community acquired pneumonia associated sepsis 355
DR. GÉZA BOZÓKY, DR. ÉVA RUBY, DR. ANDREA MOHOS

ORIGINAL ARTICLE

Bridge over the abyss – recommendations and
reality of lipid-lowering treatment 364
DR. ISTVÁN REIBER, DR. IZABELLA MEZŐ

BRIEF REVIEW

Moderate-intensity statin with ezetimibe
vs. high-intensity statin in patients with diabetes
and atherosclerotic cardiovascular disease
in the RACING trial 371
DR. NORBERT VARIJAS, DR. TAMÁS HEPP, DR. BÉLA BENCZÚR

MOTESZ PAGES

With supports for more efficient work 375

ASCLEPION

INTERVIEWS

”Medicine must not be allowed to become
a mechanistic process” 377
DR. BÉLA BENCZÚR

Host switching does not need any magic 382
SÁNDOR KOVÁCS

FINE ARTS

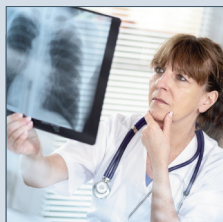
The glory of Vermeer – the amazing works
of a genius painter in a monographic exhibition
in Amsterdam’s Rijksmuseum 386
ISTVÁN NÉMETH

SPIRIT AND CULTURE

Ancient Roman medicine in light of recent
archeological finds near Jaszbereny, Hungary 392
KATALIN SZABÓ



A krónikus szívelégtelenségre vonatkozó új szakmai ajánlás a négy ajánlott gyógyszer-csoport együttes elkezdését és titrálását javasolja.



A recidív, nem gyógyuló pneumóniás eseteket tüdőgyógyászhoz kell küldeni. A diagnosztikában kiemelendő a mikrobiológiai mintavétel és a mélylégúti PCR is.

TÖPRENGŐ

325 Májusban a vérnyomásra figyeltünk

dr. Benczúr Béla

LAM – TUDOMÁNY

ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNYEK

329 A csökkent bal kamrai ejekciós frakcióval járó szívelégtelenség gyógyszeres kezelésének fejlődése: a gyorstitrálási stratégia klinikai jelentősége

dr. Varjas Norbert, dr. Hepp Tamás,
dr. Benczúr Béla

339 A 2-es típusú cukorbetegség kapcsolata a szorongásos és az affektív zavarokkal

dr. Torzsa Péter, dr. Hargittay Csenge,
Torzsa Gergely, dr. Tripolszky Bálint,
dr. Rihmer Zoltán, dr. Gonda Xénia

ESETISMERTETÉS

347 Aki keres, az gyakran talál – a félvezető recidív pulmonalis infiltrátumok

dr. Czigány Diána Gréta, dr. Sinkovics András,
dr. Paraicz Gábor, dr. Györi Zsófia,
dr. Szántó Árpád

ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNY

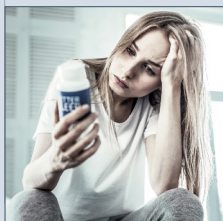
355 Vérképzőrendszeri eltérések és koagulációs zavarok közösségben szerzett pneumoniához társuló szepszisben

dr. Bozóky Géza, dr. Ruby Éva,
dr. Mohos Andrea

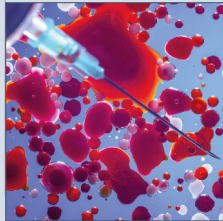
EREDETI KÖZLEMÉNY

363 Híd a szakadék felett – A lipidcsökkentő kezelés ajánlásai és a valóság

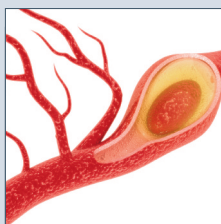
dr. Reiber István, dr. Mező Izabella



A közlemény a 2-es típusú cukorbetegség és a depresszió, szorongás összefüggéseit mutatja be.



A szepszises közösségben szerzett pneumoniában a sokszervi funkciózavar mellett gyakorta jelentkeznek különböző súlyosságú vérképzőrendszeri eltérések és a haemostasis rendszer zavarai.



A nagy intenzitású statinok nemkívánt hatást érhetnek el. Ezeknél a betegeknél a statin és nem statin kombinációs terápia jelenthet alternatívát.



Interjú Földvári Gáborral, az újonnan felbukkanó kórokozók globális terjedéséről, a trópusi betegségekről, valamint a környezetpusztítás hatásairól.

SZEMLÉZÉS

- 371 A közepes intenzitású statin + ezetimib kombináció összehasonlítása a nagy intenzitású statinnal a RACING vizsgálat diabeteses, érelmeszesedésben szenvedő betegeiben

dr. Varjas Norbert

MOTESZ-OLDALAK

- 375 Támogatásokkal a hatékonyabb munkáért

ASZKLEPION

INTERJÚ

- 377 „Nem szabad hagyni, hogy a medicina mechanisztikus folyamattá váljon”

dr. Benczúr Béla

- 382 A gazdaváltáshoz nincs szükség semmilyen varázslatra

Kovács Sándor

KÉPZŐMŰVÉSZET

- 386 Vermeer megdicsőülése, avagy egy zseniális festő lenyűgöző képei az amszterdami Rijksmuseum monografikus kiállításán

Németh István

SZELLEM ÉS KULTÚRA

- 392 Római kori orvostudomány a jászági lelet fényében

Szabó Katalin



Az interjú a Pécsi Tudományegyetem 1. számú Belgyógyászati Klinika 100 éves évfordulója alkalmából rendezett vándorgyűlésen készült Tóth Kálmán professzorral.



Ez év tavaszán minden idők legátfogóbb tárlata volt látható az amszterdami Rijksmuseumban Johannes Vermeer van Delft képeiből.

Májusban a vérnyomásra figyeltünk

A „néma gyilkos”! Az első számú közellen-ség! A hypertóniát szakmai körökben ezekkel a jelzőkkel szoktuk illetni, kifejezve, hogy a legfontosabb szív-ér rendszeri kockázati tényezőről van szó, márpedig a világ fejlett országaiban ezek a betegségek jelentik több mint 100 éve a vezető halálokat. Mégis, mintha a köz-tudatban nem így élne, a hétköznapi emberek a magas vérnyomást természetesnek veszik, hiszen vérnyomáscsökkentőt szinte mindenki szed, közülük persze sokan mérik is rendszeresen a vérnyomásukat (jól-rosszul). Amikor a Sürgős-ségin találkozunk egy beteggel, és a betegségei vagy a rendszeresen szedett gyógyszerei felől érdeklődünk, sokan válaszolják, hogy nem szednek semmit... ja, csak egy kis vérnyomáscsökkentőt, mintha az nem is betegség, hanem egy kevésbé fontos állapot lenne. Aki viszont nem hypertóniás, az nem méri a vérnyomását... persze akkor honnan lehet tudni, hogy nem hypertóniás?

A „néma gyilkos” settenkedve, alattomosan szedi áldozatait, hiszen az agyvérzések (ez alatt most szó szerint a vérzéses stroke értendő), az aortafal-repedés, az aortadisszekció, a vérnyomás-kiugráshoz társuló súlyos balszívfél-elégtelenség hátterében egyértelmű okként húzódik meg a fel nem ismert, vagy a felismert, de nem kellően jól kezelt magas vérnyomás, és ezek az érrendszeri katasztrófák igen gyakran végzetes kimenetelűek. Persze az ischaemiás stroke, a myocardialis infarktus, a heveny veseelégtelenség okaiként is ott szerepel a (nem kontrollált) hypertonia. Az epidemiológiai adatok kellően alátámasztják, miért az első számú rizikófaktor a hypertonia: világszerte 1,2-1,3 milliárd ember él hypertóniával, közülük évente 10 millió beteget elveszítünk, közvetlenül a hypertóniájuk miatt (ez a szám a dohányzás esetében évi 7 millió, míg a 2-es típusú diabetes 5 millió életet követel). A még szomorúbb tény, hogy az áldozatok fele nem is tudott róla, hogy hypertóniás! A kezelteknek viszont alig ötöde van jól beállítva (Magyarországon ez az arány körülbelül 44-45%, és 3,5 millió hypertóniás honfitársunk van).



Miért ilyen elszomorítóak az adatok? A vérnyomásmérés metodikája több mint 125 éves, hiszen *Riva-Rocci* 1896-ban mutatta be szfigmomanométerét (igaz, most már csak a validált, oszcillo-metriás műszerekkel végzett mérések fogadhatóak el). Az utóbbi években felismertük, hogy nem elegendő csak az orvosi rendelőben mérnünk, a mérést „ki kell vinnünk a rendelőből”, egyrészt a betegeket meg kell tanítanunk az otthoni övnyomásmérésre, másrészt a diagnosztikához, követéshez elengedhetetlen a 24 órás ABPM-vizsgálat. Gyógyszerek széles arzenálja áll rendelkezésünkre, akár fix kombinációk formájában az együttműködés elősegítése, a kezelés egyszerűsítése érdekében. A módszertani ajánlások rendszeresen frissülnek és elérhetőek – épp ezekben a napokban jelentették be az ESH kongresszusán

és publikálták a legújabb ismereteket tartalmazó guideline-t. Akkor mi a probléma a hypertóniával, miért nem tudjuk legyőzni a „néma gyilkost”? Elsősorban azért, mert nem beszélünk róla eleget – szakmai körökben sem, de főleg a mindennapokban, a laikus publikum számára. Diabetesklubok vannak, hypertonia-betegklubok nem léteznek, pedig a hypertóniás betegek száma közel 4× annyi.

Ezeket a hiányosságokat felismerve indította útjára a Nemzetközi Hypertonia Társaság (ISH) világméretű kampányát, a Május a Vérnyomásmérés Hónapja mozgalomát 2017-ben (MMM: May Measurement Month). Ennek lényege, hogy május hónap során (mivel május 17-e a hypertonia világnapja) az egészségügyben dolgozók mérjék meg minél több olyan embernek a vérnyomását, akinek soha nem történt még vérnyomásmérése vagy az elmúlt 12 hónapban nem került rá sor, függetlenül attól, hogy magas vérnyomással él-e vagy sem. A cél egyértelmű: felhívni a figyelmet a fel nem ismert hypertonia veszélyeire. A mozgalomhoz a kezdetektől csatlakozott a Magyar Hypertonia Társaság, így sok más között a Szekszárdi Hypertonia Decentrum is. 2017-ben globálisan 3 millió mérés történt, míg hazánkban közel 3000. A kampány minden májusban megismétlődött, amíg a Covid engedte, majd 2022-ben újraindult, ekkor a magyar centrumok közül Szekszárdon mértük a legtöbbet. Időközben már nemcsak azoknak az egyéneknek lehetett mérni, akiknek soha nem történt mérése, vagy már nagyon régen: bárkit be lehetett vonni a mérésorozatba. A másik újítás a könnyen kezelhető online applikáció volt, amelynek a segítségével anonim módon, néhány anamnesztikus adat mellett a 3-szori mérés eredményeit online fel lehetett tölteni. Az idei kampánynak Szekszárdon komoly előkészületek után vágtunk neki: a Balassa János kórház vezetőségének a támogatásával sikerült bevonni az EFI-t, az Egészségfejlesztési Irodát, akik mozgósították a kórház szakdolgozóit, asszisztense-

it, főnövéreit, és megfelelő edukáció után, vérnyomásmérőkkel ellátva az osztályokat, plakátokat, szórólapokat készítve megkezdődtek a mérések. Részben kórházon belül, részben az EFI által szervezett laikus helyszíneken, publikus rendezvényeken sok száz mérésre került sor. Örömteli volt a kormányhivatal Népegészségügyi Főosztályának részvétele, akik részben a kormányhivatal, részben más hatóságok dolgozó körében szerveztek szűréseket. A főorvosokat is igyekeztünk bevonni a programba, mondván a hypertonia nemcsak a belgyógyászok, kardiológusok belügye, és meglepetésünkre a pszichiáter doktornők járultak hozzá kórházon belül a legtöbb méréssel az adatfeltöltéshez. *Járai Zoltán* professzor úr, az MHT elnökének szavai alapján igen sikeres volt az idei MMM23 kampány, mert hazánkban közel 3000 mérés történt, ennek több mint a felét Szekszárd mérte az 1600 feltöltött adatsorával. Ez a siker megmutatta, hogy még a nyomasztó szakemberhiány idején is jó szervezethez egy jó ügy mellé lelkesen odaállnak az egészségügyi dolgozók még egy kisebb kórházban is. A kiszűrt betegek vérnyomásmérőket kaptak, őket elsősorban a háziorvosukhoz irányították a kollégák, de a legnehezebb esetek ellátásában a hypertoniaambulancia is segített. Eközben a mérésekben részt vevők elsajátították a vérnyomásmérés helyes technikáját, a három mérésből álló sorozatot.

Végül több dologban bízom elkötelezett hypertóniaspecialistaként: júniusban sem fogjuk abbahagyni a vérnyomásmérést, és minden felnőtt ember törekedni fog arra, hogy megismerje a vérnyomását. Ha ezzel csak egy ember életét meg tudjuk menteni, akkor lehet, hogy ezzel az egész világot megmentjük. Ne feledjék: május jövőre is lesz, MMM24 vérnyomásmérési kampány szintén – kérem, csatlakozzanak 2024-ben!

dr. Benczúr Béla
főszerkesztő

A csökkent bal kamrai ejekciós frakcióval járó szívelégtelenség gyógyszeres kezelésének fejlődése: a gyorstitrálási stratégia klinikai jelentősége

VARJAS NORBERT, HEPP TAMÁS, BENCZÚR BÉLA

EVOLUTION IN MEDICAL THERAPY OF HEART FAILURE WITH REDUCED LEFT VENTRICULAR EJECTION FRACTION: CLINICAL IMPORTANCE OF THE RAPID TITRATION STRATEGY

A krónikus szívelégtelenség morbiditása és a mortalitása továbbra is magas, mely miatt a betegség megfelelő kezelése kiemelt jelentőségű. A csökkent ejekciós frakcióval járó szívelégtelenség (heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF) esetében számos bizonyíték áll rendelkezésre a prognózis javítására, beleértve a halálozás, sudden cardiac death, and hospitalizatiókat. Large randomized clinical trials have been shown that angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACE inhibitors), angiotensin-receptor/neprilysin inhibitor (ARNI), B-blockers, mineralocorticoid receptor antagonists (MRAs) and sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors (SGLT2 inhibitors) reduce both morbidity and mortality of HFrEF patients. Accordingly, the heart failure recommendation of the European Society of Cardiology (ESC) issued 2021, proposed the basic therapy for HFrEF in 4 pillars: ACEI/ARNI, BB, MRA and SGLT2 inhibitors.

Instead of the earlier approach of stepwise sequential therapy, the new recommendation advocates for simultaneous initiation of all four drug classes with rapid titration to the target dose. The STRONG-HF clinical trial aimed to compare the rapid titration with its conventional strategy. Concerning the primary composite endpoint of repeated heart failure in 180 days with rehospitalization and all-cause mortality compared with changes in quality of life and rehospitalization by heart failure as separate endpoints, the rapid titration was significantly more efficient solution. When optimizing therapy, we have also to pay attention to the comorbidities of HFrEF patients, which may compromise the procedure of titration. The consensus docu-

Both, mortality and morbidity of chronic heart failure are persistently high, thus its adequate disease management is of pre-eminent importance. For heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF) numerous evidence are available to improve its prognosis, including reduction of mortality, sudden cardiac death, and hospitalizations. Large randomized clinical trials have been shown that angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACE inhibitors), angiotensin-receptor/neprilysin inhibitor (ARNI), B-blockers, mineralocorticoid receptor antagonists (MRAs) and sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors (SGLT2 inhibitors) reduce both morbidity and mortality of HFrEF patients. Accordingly, the heart failure recommendation of the European Society of Cardiology (ESC) issued 2021, proposed the basic therapy for HFrEF in 4 pillars: ACEI/ARNI, BB, MRA and SGLT2 inhibitors.

When optimizing therapy, we have also to pay attention to the comorbidities of HFrEF patients, which may compromise the procedure of titration. The consensus docu-

mentary document of the ESC is available at <https://www.escard.org>.

dr. VARJAS Norbert (levelező szerző/correspondent), dr. HEPP Tamás, dr. BENCZÚR Béla: Tolna Vármegyei Balassa János Kórház, I. Belgyógyászat (Kardiológia/Nefrológia)/Tolna County, Balassa János Hospital, I. Department of Internal Medicine (Cardiology, Nephrology); H-7100 Szekszárd, Béni Balogh Ádám u. 5-7. E-mail: varjasnorbert@gmail.com

Érkezett: 2023. május 19. Elfogadva: 2023. július 23.

<https://doi.org/10.33616/lam.33.0329>

betegséire is, melyek nehezíthetik a titrálási folyamatot. Az ESC Heart Failure Association által publikált konszenzuszokumentum speciális betegprofilok kialakítását javasolja a társbetegségek és a különböző hemodinamikai paraméterek alapján, majd a különböző betegprofiloknak megfelelően terápiás javaslatot is tesz. Összességében elmondható, hogy a legkevesebb korlátozó tényezővel és kontraindikációval az SGLT2-gátlók rendelkeznek, így kivétel nélkül minden profilban alkalmazhatók – már a kezelés kezdetén.

szívelégtelenség, HFrEF, ajánlás, gyorsitálás, betegprofil

ment of the ESC Heart Failure Association recommends special patient profiling by comorbidities and specific hemodynamic parameters, followed by therapeutic recommendations on different patient profiles. Overall, SGLT2 inhibitors have the least limiting factors and contraindications, thus they can be used in all profiles without exception – as early as at initiating the therapy.

heart failure, HFrEF, guideline, rapid titration, patient profiles

A szívelégtelenség incidenciája folyamatosan növekszik. A betegség prevalenciája 1-2% körül van, azonban 70 éves kor felett ez a 10%-ot is elérheti (1). Az egyéves és az ötéves mortalitás továbbra is nagy, így a megfelelő kezelés alkalmazása kiemelt jelentőségű. A csökkent ejekciós frakcióval járó szívelégtelenség (HFrEF) esetében számos evidenciával rendelkezünk, hogy a betegség prognózisa javítható, beleértve a mortalitást, a hirtelen szívhalál és a szívelégtelenség miatti hospitalizáció kockázatának csökkentését. A legújabb, 2021-ben publikált, az akut és krónikus szívelégtelenség diagnózisára és kezelésére vonatkozó ESC-ajánlás (2) a HFrEF fő gyógyszeres és eszközös kezelésére egyértelmű javaslatot ad. A jelen közlemény az optimális gyógyszeres terápia felépítésének a sarokköveit, illetve a fokozott figyelmet igénylő tényezőket kívánja ismertetni az elmúlt 5-10 év magyar és angol nyelvű szakirodalmá alapján.

A HFrEF bázisterápiája, a négy pillér kialakulása

Az 1980-as évektől kezdve folyamatosan újabb, komoly evidenciákkal rendelkező gyógyszercsoportok épültek be a HFrEF terápiájába, az addig alapgyógyszerelést jelentő digoxin és diuretikumok mellé. Elsőként az ACE-gátló (ACEi) családba tartozó enalapril klinikai vizsgálata, a CONSENSUS (3) eredménye bizonyította mortalitáscsökkentő hatását NYHA IV. stádiumú betegek körében, majd az enalapril NYHA I–III. stádiumú betegek körében is szignifikáns mortalitáscsökkenést hozott a SOLVD (4) vizsgálat keretein belül. Későbbiekben a captopril

(SAVE) (5), a ramipril (AIRE) (6), a trandolapril (TRACE) (7), valamint a lisinopril (8) alkalmazása is hasonlóan kedvező eredményekkel járt, így a vizsgálatokban alkalmazott ACEi-k és dózisaik bekerültek már a 2012-es ESC-ajánlásba (9) (1. táblázat).

Az ACEi-k mellett időnként előforduló mellékhatások miatt, valamint célzottabb farmakológia hatást feltételezve, az angiotenzin II 1-es típusú receptorát gátló gyógyszerekkel (angiotenzinreceptor-blokkolók, AT₁-receptor-blokkolók

RÖVIDÍTÉSEK

ACEi: angiotenzinkonvertázenzim-inhibitor
 ARB: angiotenzinreceptor-blokkoló
 ARNI: angiotenzinreceptor-blokkoló neprilysin inhibitor
 BB: β-blokkoló
 CKD: krónikus vesebetegség
 ESC HFA: ESC Heart Failure Association
 ESC: Európai Kardiológus Társaság
 GDMT: ajánlások által javasolt gyógyszeres terápia (guideline-directed medical therapy)
 HFrEF: csökkent ejekciós frakcióval járó szívelégtelenség
 MRA: mineralokortikoidreceptor-antagonista
 NYHA: New York Heart Association
 SGLT2i: nátriumglükóz-kotranszporter-2-gátlók (sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors)
 T2DM: 2-es típusú diabetes mellitus

– ARB-k) is több nagy klinikai vizsgálatot végeztek HF_rEF-ben. A losartan (ELITE) (10), a valsartan (Val-HEFT) (11) és a candesartan (CHARM) (12) kedvező hatása megegyezett az ACEi-k prognózist javító hatásával (2).

Továbblépést jelentett az ARB együttadása a neprilysint (számos vasoactiv peptidet, például a natriureticus peptideket, a bradikinint, az angiotenzin I-et és II-t hasító enzim) hasító enzimmal, a sacubitrillel. Ezért az ACEi-k mellett a jelen bekezdésben célszerű tárgyalni az angiotenzinreceptor-blokkoló/neprilysin inhibitor (ARNI) sacubitril/valsartan szerepét (1. táblázat), melynek az előnyeit egy jóval későbbi, 2014-ben publikált PARADIGM-HF (13) vizsgálat igazolta, melyben a „gold standard” enalaprillal szemben bizonyította mortalitáscsökkentő hatását. Az ESC ajánlása alapján (2) mindazon ambuláns HF_rEF-betegek számára javasolt az ACEi-t ARNI-ra cserélni, akik az optimális terápia ellenére panaszosak maradnak. Meg kell azonban jegyezni, hogy a HF_rEF progressziójával a neprilysin hatása egyre gyengül, mert az általa gátolt vazopeptidok patofiziológiai jelentősége is egyre csökken, ezért a szívelégtelenség IV. stádiumában már nem indokolt a sacubitril/valsartan adása. A szívelégtelenség IV. stádiumában ACEi-t vagy ARB-t kell adni. A leírtakat figyelembe véve, az ESC-ajánlás a HF_rEF I–III. stádiumában az ARNI-t javasolja a gyógyszeres kezelés egyik „pillérének” (2).

Megismerve a szívelégtelenség részletesebb patofiziológiáját, az 1990-es években a korábban negatív inotrop hatásuk miatt szívelégtelenségben kontraindikált β-blokkolók (BB) kerültek a figyelem középpontjába. Összmortalitást csökkentő hatásukat több nagy klinikai vizsgálatban is igazolták, így a carvedilol [U.S. Carvedilol Heart Failure Study) (14), COPERNICUS (15)], a bisoprolol (CIBIS-II) (16), a metoprolol (MERIT-HF) (17) és a nebivolol (SENIORS) (18) bekerült már a 2012-es ESC-irányelvbe is (9), a javasolt kezdő-, illetve céldózisait a 2. táblázat mutatja.

A HF_rEF-betegpopuláció harmadik terápiás pillérévé a mineralokortikoid-receptor-antagonisták (MRA) váltak. 1999-ben bemutatták a RALES (19) vizsgálatot, amely a spironolacton mortalitáscsökkentő hatását igazolta HF_rEF-ben. Ezt követően egy másik, szelektívebb MRA-ról, az eplerenonról is igazolódtott az EPHEUS (20) és EMPHASIS (21) vizsgálatokban, hogy javítja a mortalitást, így erős indikációval kerültek be már a 2012-es ESC-ajánlásba is (9) (3. táblázat).

Az ACE-gátlók, az ARB-k, illetve az ARNI, a β-blokkolók és az MRA-k beépülését a HF_rEF kezelésébe a szívelégtelenség patofiziológiájának egyre jobb megismerése tette lehetővé.

1. táblázat. A 2021-es ESC-ajánlásban (2) szereplő ACEi-k és ARNI kezdő- és céldózisai

	Kezdődózis	Céldózis
captopril	3 × 6,25 mg	3 × 50 mg
enalapril	2 × 2,5 mg	2 × 10–20 mg
lisinopril	1 × 2,5–5 mg	1 × 20–35 mg
ramipril	2 × 2,5 mg	2 × 5 mg
trandolapril	1 × 0,5 mg	1 × 4 mg
sacubitril/valsartan	2 × 49/51 mg	2 × 97/103 mg

2. táblázat. A 2021-es ESC-ajánlásban (2) szereplő β-blokkolók kezdő- és céldózisai

	Kezdődózis	Céldózis
bisoprolol	1 × 1,25 mg	1 × 10 mg
carvedilol	2 × 3,125 mg	2 × 25 mg
metoprolol succinate (CR/CX)	1 × 12,5–25 mg	1 × 200 mg
nebivolol	1 × 1,25 mg	1 × 10 mg

3. táblázat. A 2021-es ESC-ajánlásban (2) szereplő MRA-k kezdő- és céldózisai

	Kezdődózis	Céldózis
eplerenon	1 × 25 mg	1 × 50 mg
spironolacton	1 × 25 mg	1 × 50 mg

A HF_rEF kezelésében a továbblépést az SGLT2-gátlók alkalmazása jelenti. A terápiás fegyvertárba kerülésük egy „adminisztratív intézkedésnek” volt köszönhető. A 2-es típusú diabetes mellitus kezelésében korábban rendszeresen adott szulfanilureák, tiazolidindionok (glitazonok) egyes hatóanyagai (a kedvező antidiabetikus hatás mellett) növelték a súlyos cardiovascularis események kockázatát. Ezért az Amerikai Gyógyszerügyi Hatóság (Food and Drug Administration, FDA) előírta, hogy az antidiabetikumokkal végzett klinikai vizsgálatok során a cardiovascularis rendszerre gyakorolt hatást is vizsgálni kell. A diabetes mellitusban szenvedő betegek nátriumglükóz-kotranszporter-2-gátlókkal (SGLT2-gátlókkal) történt kezelése során derült ki, hogy ezek a gyógyszerek a kedvező anyagcserehatásuk mellett a cardiovascularis rendszerre is jótékony hatásúak, csökkentik a szívelégtelenség kockázatát. Ezért nem csak 2-es típusú diabetes mellitusban (T2DM), hanem szívelégtelenségben szenvedő betegek körében is vizsgálták a hatásukat. A véletlenszerű betegbesorolásos (randomizált) klinikai vizsgálatok eredményeinek („A” szintű bizonyítékok) kö-

4. táblázat. A 2021-es ESC-ajánlásban (2) szereplő SGLT2i-k kezdő- és céldózisai

	Kezdődózis	Céldózis
dapagliflozin	1 × 10 mg	1 × 10 mg
empagliflozin	1 × 10 mg	1 × 10 mg

szönhetően az SGLT2-gátlók a szívelégtelenség kezelését tárgyaló 2021. évi ESC-irányelvekben I. osztályú ajánlást kaptak. A dapagliflozin (DAPA-HF) (22) és az empagliflozin (EMPEROR-Reduced) (23) a T2DM fennállásától függetlenül, ACEi/ARNI, BB és MRA terápiához hozzáadva, szignifikáns mértékben csökkentik a mortalitást és a szívelégtelenség miatti kórházi kezelés kockázatát. A 4. táblázatban látható, hogy az SGLT2i-k kezdő- és céldózisa megegyezik, így alkalmazásuk titrálást nem igényel. Negyedik alappillérként a HFrEF bázisterápiájában a legegyszerűbben alkalmazható szerré váltak, emellett kedvező hatásuk már néhány hét elteltével igazolható.

A 2021-es ajánlásba az ACEi-k, a BB-k és az MRA-k mellett a legerősebb, I. osztályú ajánlással kerültek be az „A” szintű bizonyítékok alapján az SGLT2i-k is. Az irányelv alapján a HFrEF bázisterápiája immár négy gyógyszer csoportra bővült. Az ESC 2021. évi irányelveiben nem csak ez az egyetlen újdonság a gyógyszeres terápiát illetően. A korábbiaktól eltérően a 2021-es ajánlás nem szekvenciális, lépcsőzetes terápiafelépítést, hanem a négy gyógyszer csoport együttes elkezdését, majd az egyes szerek céldózisig történő feltitrálását javasolja (amennyiben tolerálható) (2). Hasonló szempontok alapján a 2022 elején megjelent amerikai ajánlás (24) több lépésből álló „step-by-step” kezelési algoritmust fogalmazott meg a HFrEF kezelésére. Az 1. lépés az első vonalbeli négyes terápia megkezdése kis dózisban lehetőleg 4–6 héten belül, bármilyen sorrendben. Fontos hangsúlyozni, hogy az SGLT2-gátlók előnyei heteken belül, míg az ARNI kedvező hatása 30 napon belül érvényesül – ez is azt indokolja, hogy ezt a két szert jó volna már a kezelés elején megkezdeni, akár már az akut kialakult szívelégtelenség, illetve a krónikus szívelégtelenség akut dekompenzációja miatt kórházba került beteg hazabocsátása előtt. A 2. lépésben a titrálendő szerek dózisának fokozatos emelése következik a javasolt céldózisig, illetve a maximálisan tolerálható adagig. A négy „bázis” gyógyszer csoport optimális adagja mellett még mindig panaszos/tünetes beteg esetében kiegészítő gyógyszerek hozzáadása következhet, mint például az ivabradin, a digoxin és a vericiguat megkezdése, de nem kielégítő hatás esetén eszközös

kezelési módszerekre [reszinkronizáló kezelés, implantálható cardioverter-defibrillátor (ICD), keringéstámogató eszközök] is szükség lehet.

A céldózisra történő titrálás

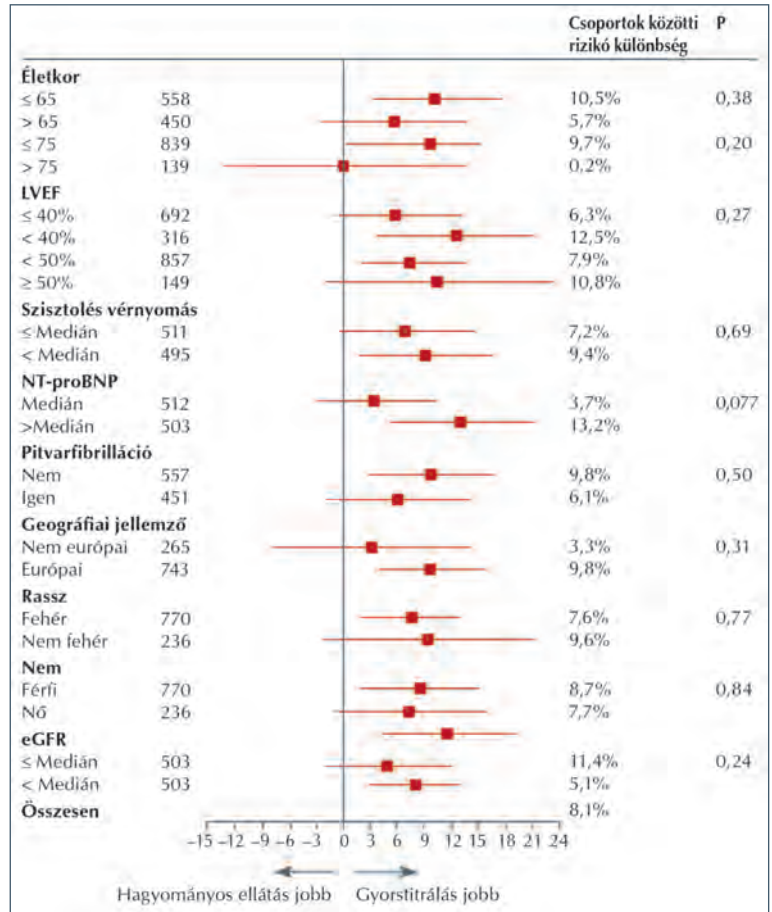
A 2021-es ESC-ajánlás kiegészítő mellékletében (25) részletes útmutatás olvasható az egyes gyógyszer csoportok bevezetéséről, kontraindikációjáról és az esetleges speciális figyelmet igénylő tényezőkről. Hasonlóképpen részletezik a dózisemelések ütemezését és a titrálás során ellenőrizendő paramétereket is. A mindennapi gyakorlatban azonban kevés beteg esetében valósul meg az optimális, gyors gyógyszer-titrálási ütem. Ennek elmaradása vagy késleltetése rontja a HFrEF-betegek életkilátásait, ugyanis a nagy klinikai vizsgálatokban leírt szignifikáns előnyök leginkább az optimális terápia mellett érvényesülhetnek. A hagyományos betegellátó rendszerben legtöbbször nem áll rendelkezésre elég idő arra, hogy minden beteg a kellő időben kontrollvizsgálatban részesüljön, ami a gyógyszer-titrálás lassulásához vagy elmaradásához vezethet.

A gyorstitrálás és a hagyományos titrálás összehasonlítására irányult a STRONG-HF (The Safety, Tolerability and Efficacy of Rapid Optimization, Helped by NT-proBNP Testing, of Heart Failure Therapies) klinikai vizsgálat (26–28). A vizsgálatot 14 ország 87 centrumában végezték és azok a betegek kerültek bevonásra, akiket szívelégtelenség tünetei miatt hospitalizáltak, hemodinamikailag stabil állapotban voltak és a kezdeti > 2500 pg/ml NT-proBNP-szintjük az addigi kórházi kezelésre legalább 10%-os csökkenést mutatott, valamint korábban nem részesültek a szívelégtelenség optimális dózisú terápiájában. A STRONG-HF kapcsán fontos megemlíteni, hogy a vizsgálat kezdetén (2018) az SGLT2i-k még nem tartoztak a bázisterápiához. Összesen 1078 beteg került randomizálásra 1:1 arányban a gyorstitrálási (n = 542) vagy a hagyományos ellátási (n = 536) csoportba. A gyorstitrálási csoportban a betegeknek a kórházból való távozást megelőzően már a BB, ACEi (intolerancia esetén ARB) vagy ARNI és az MRA terápiát a céldózis felére emelték, amennyiben ez lehetséges volt. A céldózisokat a randomizáció után 2 héttel tervezték elérni, abban az esetben, ha a titrálás biztonságos és tolerálható volt. Az ACEi (vagy ARB), az ARNI és MRA feltitrálását nem folytatták abban az esetben, ha a betegek szisztolés vérnyomása 95 Hgmm alatt volt vagy a szérumkálium értéke magasabb volt, mint 5 mmol/l, illetve ha a becsült glomerularis filtrációs ráta (eGFR) 30 ml/

perc/1,73 m² alatt volt. A BB-k titrálását nem végezték el, ha a szívfrekvencia 55/min alatt volt vagy ha a betegek szisztolés vérnyomása 95 Hgmm-nél alacsonyabb volt, illetve 10%-os NT-proBNP-szint-emelkedés esetén sem forszírozták a dózisemelést. A vizsgálat elsődleges végpontja a 180 napon belüli szívelégtelenség miatti rehospitalizáció és az összhalálozás együttes gyakorisága volt. A másodlagos végpontok közé tartoztak: az életminőség változása a kiindulási értéktől a 90. napig az EQ-5D vizuális analóg skála szerint, a 180 napon belül bármely okból bekövetkező halálozás, a 90 napon belüli szívelégtelenség miatti rehospitalizáció és az összhalálozás. A gyorstitrálási csoportban a betegek jóval nagyobb arányban részesültek magasabb dózisú terápiákban, az utánkövetés 90. napján ebben a csoportban a céldózist az ACEi vagy az ARB esetében a betegek 55%-a érte el, szemben a hagyományos ellátásban részesülő csoport csupán 2%-ával. A BB-k tekintetében ez az arány 49% vs 4%, az MRA-k esetében pedig 84% vs 46% volt. A vizsgálat ideje alatt jelent meg az ESC új irányelve, amelybe már az SGLT2i-k is bekerültek, így ezen gyógyszerek alkalmazását is értékelték. A gyorstitrálási csoportban a betegek 10%-a, míg a másik csoportban a betegek 5%-a részesült SGLT2i-terápiában.

A vizsgálatban szignifikáns különbség mutatkozott a két csoport között a 180 napon belüli szívelégtelenség miatti rehospitalizáció és az összhalálozás együttes gyakoriságát magába foglaló primer összetett végpont, illetve az életminőség változása, valamint a primer végpont egyes elemeinek önálló kockázata szempontjából a gyorstitrálási csoport javára. A többi végponti eseményben (90 és 180 napon belüli összhalálozás, illetve cardiovascularis halálozás, 90 napon belüli szívelégtelenség miatti rehospitalizáció és az összhalálozás együttes gyakorisága, valamint a szívelégtelenség miatti ismételt kórházi kezelés a két csoport között) nem volt szignifikáns különbség, de az előfordulási arányuk kevesebb volt a gyorstitrálási csoportban. Az al csoport-analízisek során is minden tekintetben a gyorstitrálási stratégia bizonyult kedvezőbbnek (1. ábra).

A STRONG-HF vizsgálatban egyértelműen igazolódott a céldózisok elérésének, a gyorstitrálási stratégiának a biztonságossága és előnye. Mindemellett az optimális gyógyszerelés felépítéséhez és a betegek ellenőrzéséhez hozzátartozik a rendszeres kontrollvizsgálat. A két csoport tekintetében ebben a számban is jelentős különbség mutatkozott. A gyorstitrálási karon levő betegeknél átlagosan 4,8 vizit történt az első 90 napban, míg a hagyományos ellátásban részesülő csoportban mindössze átlagosan 1,0.



1. ábra. A STRONG-HF vizsgálat alcsoport-analízisének eredményei (a 26-os hivatkozás alapján, átszerkesztve)

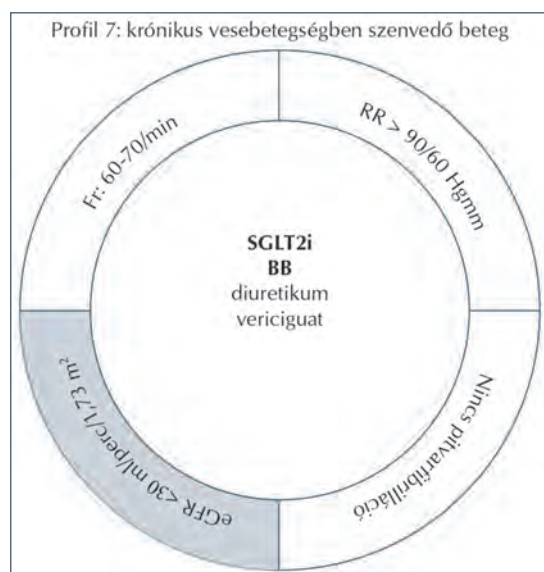
Mindezek alapján a betegellátás során törekedni kell a HF_rEF-betegek esetében a céldózis mielőbbi elérésére, ehhez azonban a biztonságosság szempontjából elengedhetetlenül szükségesek a rendszeres ellenőrző vizsgálatok, orvos-beteg találkozások. Egy HF_rEF-ben szenvedő beteg hazabocsátását követően vagy ambulanter ellátása során 1-2 hetente érdemes lenne a betegeket ellenőrizni, a megfelelő dózisemeléseket elvégezni. A guideline által javasolt gyógyszerek felépítésének (GDMT) a sajátos hazai viszonyok miatt számos nehézsége van: meg kell említeni egyrészt a gondozási gyakorlat megvalósításának korlátait, másrészt a támogatási rendszer anomáliáit. A szívelégtelenségben szenvedő betegek ambuláns gondozását a szívelégtelenség-ambulanciák rendszerének széles körű kialakítása, a szívelégtelenség-szakasszisztensek képzése jelentősen segíthetné – persze ebben a súlyos forrás- és szakemberhiánnyal küszködő magyar egészségügyben rövid időn belül ez nem fog megvalósulni. A Szívelégtelenség Ambulanciák kis száma, a kardiológiai szakrendelések zsúfoltsága

miatt sok esetben a következő kontrollvizsgálattig hónapok telnek el. Ez a késedelem a gyógyszerelés szempontjából elvesztegetett időnek számít, betegeink szempontjából pedig fokozódhat a mortalitás. Ráadásul a szívelégtelenség miatti rehospitalizáció jelentős terhet jelent az egészségügyi ellátórendszernek. A másik irány a házi orvosok (és a betegek) edukációja révén a titrálás telemedicinális módon, a beteg által odahaza történő megvalósítása lehetne. Megfelelő képzés után a testsúly, a vérnyomásérték és pulzusszám, valamint az egyszerű klinikai tünetek alapján a dózistitrálás elvégezhető lenne anélkül is, hogy a betegnek személyesen meg kellene jelennie a kardiológusnál (29, 30).

Sok esetben azonban a gyógyszerittrálásnak nem csak az elmaradt gyakori vizitek szabnak gátat. A HFrEF-populáció jelentős része rendelkezik társbetegségekkel. A terápia optimalizálását az esetükben leggyakrabban a beszűkült vese-funkció és a hypotonia korlátozza, de számos egyéb tényező is limitálhatja azt. Az ESC Heart Failure Association (ESC HFA) kiadott egy konszenzuszokumentumot (31), amelyikben az optimális HFrEF-terápiát befolyásoló legfontosabb tényezők alapján különböző betegprofilokat hoztak létre, és javaslatot tettek ezen profilal rendelkező betegek optimális gyógyszerelésére is.

Betegprofilozás, korlátozó tényezők

A mindennapi gyakorlat során gyakran találkozunk olyan HFrEF-ben szenvedő betegekkel, akiknél az egyéb társbetegségek jelenlétét is figyelembe kell venni a terápia optimalizálása során. Az ACEi/ARNI céldózisra történő titrálását legtöbb esetben a hypotonia, míg a BB-k dózisémelését általában a bradycardia korlátozza. MRA-k esetében pedig szoros laborkontroll szükséges a hyperkalaemia veszélye miatt. Külön speciális figyelmet igénylő csoportot képviselnek a krónikus vesebetegségben (CKD) szenvedők. A HFrEF-bázisterápia alkalmazása és felépítése talán ebben a populációban a legnehezebb. Amennyiben a beteg kezelése során a szérumkreatinin értéke >100%-os növekedést mutat, vagy a szérumkálium értéke > 5,5 mmol/l feletti, az ACEi- és MRA-terápiát fel kell függeszteni. A kreatinin > 50%-os emelkedése esetén a dózis csökkentése szükséges. Fontos megjegyezni, hogy az ARNI alkalmazását <30 ml/min/1,73 m² eGFR esetén nem vizsgálták. Hatásmechanizmusokból adódóan az SGLT2i-k kezdeti



2. ábra. Az ESC HFA konszenzuszokumentuma (31) alapján készített ábra, mely a krónikus vesebetegségben szenvedő (Profil 7) HFrEF-beteg gyógyszerelését mutatja

eGFR-csökkenést eredményeznek, de hosszú távú klinikai előnyökkel rendelkeznek a renalis végpontok szempontjából is. CKD esetében a számos korlát miatt ígéretes lehet a vericiguat használata, melyet a VICTORIA vizsgálatban (32) egészen 15 ml/perc/1,73 m² eGFR-értékig alkalmaztak és előnyösnek bizonyult.

Az ESC HFA által publikált konszenzuszokumentum (31) a különböző társbetegségek és vitális paraméterek alapján javasolja a különböző profilú betegek gyógyszerelését számos speciális klinikai helyzetet modellezve (közülük a 2. ábrán a korábban részlezett CKD-ben szenvedő betegprofil emeltük ki, mivel ennek a betegcsoportnak a kezelése jelenti az egyik legnagyobb problémát a napi gyakorlatban). Ezt követően egy még frissebb európai állásfoglalás a 30 ml/min alatti GFR-rel járó CKD esetében az ACE-gátló megkezdését kis dózisban engedélyezi, de az ARNI-t és az MRA-t változatlanul nem javasolja (33). Összességében elmondható, hogy a legkevesebb korlátozó tényezővel és kontraindikációval az SGLT2i-k rendelkeznek, így kivétel nélkül minden profilban alkalmazhatók. Emiatt egyre inkább az a gyakorlat kezd kikristályosodni, hogy az SGLT2-gátlókat az elsők között adhatjuk a HFrEF-ben szenvedő betegeknek, majd a többi, dózistitrálást igénylő szert kis dózissal kezdve, de mielőbb feltitrálva kell elérni a lehetőségekhez képest optimális kezelést. A hazai sajátosságokat figyelembe véve még nehezebb a legkorszerűbb európai terápiai elvek megvalósí-

tása. Az ARNI speciális felírhatósági előírásait figyelembe véve primer terápiaként, megelőző ACE-gátló kezelés nélkül nem írható (ugyanis csak ACE-gátlót már szedő beteg ismételt hospitalizációja esetén javasolhatjuk). Nem elhanyagolhatóak a társadalombiztosítóra nehezedő költségei sem, hiszen *Srivastava* adatai alapján, egy cardiovascularis haláleset elkerüléséhez 19, illetve egy bármilyen okból bekövetkező haláleset elkerüléséhez 21 beteget kell 5 éven keresztül kezelni ARNI-val enalapril helyett (34).

Magyarországon a dapagliflozin és az empagliflozin alkalmazási leírásában az indikációk között bár szerepel a szívelégtelenség is, de ilyen javallattal történő felírásukhoz nincs tb-támogatás, ezért gyakran elfogadhatatlan anyagi terhet jelenthetne a szedésük a betegek számára. Ez a szerzők tapasztalata alapján mégsem jelent akkora akadályt, hiszen a korai előnyök megfelelő kommunikációja, a családtagok bevonása, a betegek néhány hetes kezelés utáni kedvező tapasztala-

latai akár a teljes áron történő felírást is lehetővé teszik.

Összefoglalás

Összegzésként elmondható, hogy a gyorsított stratégia alkalmazása mellett kedvezőbb prognózis tapasztalható HFrEF-betegek esetében. Csökkenthető a mortalitás, az ismételt kórházi kezelés gyakorisága, illetve a betegek életminősége is javítható. A gyógyszeradagok optimális adagjának minél gyorsabb elérését célzó stratégia biztonságosan alkalmazható megfelelő, szoros kontroll mellett. Azokban az esetekben, melyekben a HFrEF-betegek klinikai állapota vagy társbetegségei (például CKD, pitvarfibrilláció, hypotonia) korlátozzák a bázisterápia valamelyikének az alkalmazását, törekedni kell a többi gyógyszercsoport lehetőség szerinti mielőbbi felépítésére.

Irodalom

1. Groenewegen A, Rutten FH, Mosterd A, et al. Epidemiology of heart failure. *European Journal of Heart Failure* 2020;22:1342-56. <https://doi.org/10.1002/ehfj.1858>
2. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal* 2021;42(36):3599-726.
3. CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. *N Engl J Med* 1987;316:1429-35. <https://doi.org/10.1056/NEJM198706043162301>
4. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;325:293-302. <https://doi.org/10.1056/NEJM199108013250501>
5. Pfeffer MA, Braunwald E, Moyé LA, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction - Results of the survival and ventricular enlargement Trial. *N Engl J Med* 1992;327:669-77. <https://doi.org/10.1056/NEJM199209033271001>
6. The AIRE Trial Study Group. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. *Lancet* 1993;342(8875):821-8. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(93\)92693-N](https://doi.org/10.1016/0140-6736(93)92693-N)
7. Køber L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE, et al., for the Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) study group. A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1995;333:1670-6. <https://doi.org/10.1056/NEJM199512213332503>
8. Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW, et al. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. ATLAS Study Group. *Circulation* 1999;100:2312-2318. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.100.23.2312>
9. McMurray, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail* 2012; 14:803-69.
10. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, et al. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial - the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet* 2000;355(9215):1582-7. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)02213-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)02213-3)
11. Latini R, Masson S, Anand I, et al. Effects of valsartan on circulating brain natriuretic peptide and norepinephrine in symptomatic chronic heart failure: the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Circulation* 2002;106(19):2454-8. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000036747.68104.AC>
12. Young JB, Dunlap ME, Pfeffer MA, et al. Mortality and morbidity reduction with Candesartan in patients with chronic heart failure and left ventricular systolic dysfunction: results of the CHARM low-left ventricular ejection fraction trials. *Circulation* 2004;110(17):2618-26. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000146819.43235.A9>
13. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. PARADIGM-HF Investigators Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014; 371:993-1004. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1409077>
14. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, et al., U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. The effect of carvedilol on

- morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *N Engl J Med* 1996;334:1349-55.
<https://doi.org/10.1056/NEJM199605233342101>
15. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, et al. Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study Group. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;344:1651-1658.
<https://doi.org/10.1056/NEJM200105313442201>
 16. CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999;353:9-13.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(99\)11181-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(99)11181-9)
 17. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999;353:2001-7.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(99\)04440-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(99)04440-2)
 18. Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, et al. SENIORS Investigators. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J* 2005;26:215-25.
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi115>
 19. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999;341:709-17.
<https://doi.org/10.1056/NEJM199909023411001>
 20. Pitt B, Remme W, Zannad F, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;348:1309-21.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa030207>
 21. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 2011;364:11-21.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1009492>
 22. McMurray JJ, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2019;381:1995-2008.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1911303>
 23. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. EMPEROR-Reduced Trial Investigators. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med* 2020;383:1413-1424.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa2022190>
 24. Writing Committee Members; ACC/AHA Joint Committee Members. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure. *J Card Fail* 2022;28(5):e1-e167.
<https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2022.03.346>
 25. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: supplementary data Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal* 2021;00:1-42.
 26. Mebazaa A, Davison B, Chioncel O, et al. Safety, tolerability and efficacy of up-titration of guideline-directed medical therapies for acute heart failure (STRONG-HF): a multinational, open-label, randomised, trial. *Lancet* 2022;400(10367):1938-952.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)02076-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)02076-1)
 27. Čerlinskaitė-Bajorė K, Lam CSP, Sliwa K, Adamo M, Ter Maaten JM, Léopold V, et al. Sex-specific analysis of the rapid up-titration of guideline-directed medical therapies after a hospitalisation for acute heart failure: insights from the STRONG-HF trial. *Eur J Heart Fail*, előzetes elektronikus közlés: 2023.05.16.
<https://doi.org/10.1002/ejhf.2882>
 28. Adamo M, Pagnesi M, Mebazaa A, Davison B, Edwards C, Tomasoni D, et al. NT-proBNP and high-intensity care for acute heart failure: the STRONG-HF trial. *European Heart Journal*, előzetes elektronikus közlés: 2023.05.23.
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad335>
 29. Bozkurt B. What to and not to monitor for uptitration of GDMT in patients with heart failure. The case for patient self-uptitration of GDMT. *JACC Heart Fail* 2022;10(11):881-4.
<https://doi.org/10.1016/j.jchf.2022.09.005>
 30. Massot M, Itier R, Galinier M, Roncalli J, Fournier P, Ayot S, Galtier G. Ultra-fast remote up-titration of heart failure treatment: a safe, efficient and feasible protocol. *European Heart Journal* 2022;43(Suppl 2).
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac544.945>
 31. Rosano GMC, Moura B, Metra M, et al. Patient profiling in heart failure for tailoring medical therapy. A consensus document of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2021;23(6):872-81.
<https://doi.org/10.1002/ejhf.2206>
 32. Armstrong PW, Pieske B, Anstrom KJ, et al. Vericiguat in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2020;382:1883-1893.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1915928>
 33. Mullens W, Martens P, Testani JM, et al. Renal effects of guideline-directed medical therapies in heart failure: a consensus document from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2022;24(4):603-19.
<https://doi.org/10.1002/ejhf.2471>
 34. Srivastava PK, Claggett BL, Solomon SD, et al. Estimated 5-year number needed to treat to prevent cardiovascular death or heart failure hospitalization with angiotensin receptor-neprilysin inhibition vs standard therapy for patients with heart failure with reduced ejection fraction: An analysis of data from the PARADIGM-HF Trial. *JAMA Cardiol* 2018;3(12):1226-31.
<https://doi.org/10.1001/jamacardio.2018.3957>



Válogatás az eLitMed.hu orvostudományi portál PharmaPraxis rovatának szemlézéseiből

A közvetlen lakossági gyógyszerellátásban megvalósuló farmakogenomikai vizsgálati szolgáltatás



Az összes kórházi felvétel 6,5%-a gyógyszer mellékhatás miatt következik be. Ennek költsége az Egyesült Királyságban évente 466 millió fontot tesz ki. A farmakogenomikai (PGx) tesztelés csökkenti a gyógyszer mellékhatások valószínűségét, és növeli a legmegfelelőbb dózis kiválasztását. Más diagnosztikai vizsgálatokkal összhangban a PGx-tesztelés költségei gyorsan csökkennek. Napjainkban az USA-ban, Kanadában és Hollandiában érhető el a közvetlen lakossági gyógyszerellátásban PGx-vizsgálati szolgáltatás. A gyógyszertárban végzett PGx-vizsgálat során DNS-mintát vesznek a páciens szájnyálkahártyájából és azt vizsgáló laboratóriumba küldik. Az eredmény kézhezvételét követően a gyógyszerész felülvizsgálja a beteg gyógyszereit, és módosítási ajánlásokat tehet a felírónak.

Az elmúlt 15 évben az Egyesült Királyságban a közösségi gyógyszerészek szerepe a gyógyszerek diszpenzálásán kívül számos szolgáltatással bővült. Ilyen – többek között – az új gyógyszerek rendelését követő tanácsadás, az influenzaoltás, valamint a kisebb betegségekkel és az egészséges életmóddal kapcsolatos tanácsadás. A következő öt évben újabb szolgáltatásokat vezetnek be, mint például a hepatitis C-tesztelés, a nem diagnosztizált szív- és érrendszeri betegségek felderítésére irányuló szolgáltatás és a palliatív ellátás gyógyszereihez való hozzáférés javítását célzó tanácsadás. 2025-re az új genomikai orvosi szolgáltatás is beépül a rutinellátásba. A gyógyszerészek aktív szereplői lesznek e rendszernek, a tesztek kivitelezésétől a tanácsadásig, és a lehetséges gén-gyógyszer kölcsönhatásokra való felvilágosításig.

Egy közelmúltbeli holland tanulmány szerint a közvetlen lakossági gyógyszerellátás során kiadott 45 leggyakoribb gyógyszer 24%-a esetében lehet gyógyszer-gén kölcsönhatás. A – szintén hollandiai – PGx-szolgáltatás értékelése során a betegek 17,8%-ának javasolták a gyógyszer megváltoztatását, 14%-uk számára pedig az adag módosítását. A genotípusok elemzése a betegek többségénél (99,2%) állapított meg olyan variánsokat, amelyeket érdemes figyelembe venni gyógyszerrendelésnél. Egy közelmúltbeli brit tanulmány pedig 56 gyógyszert tartalmazó csoport ötöde esetében talált káros gyógyszer-gén kölcsönhatást, ami miatt a betegek 8,6–9,1%-ánál kellett volna gyógyszer- vagy dózismódosítást végrehajtani. Torontóban, két közösségi gyógyszertárban, a betegek részvételével (n = 100) végzett vizsgálatban a PGx-teszt eredményeképpen a gyógyszerész a betegek 60%-ánál gyógyszercserét, 13%-a esetében dózismódosítást, 22%-a esetében fokozott ellenőrzést, 4%-ánál pedig a gyógyszer teljes elhagyását javasolta.

A cikk elején idézett vizsgálat célja, hogy feltárja: milyen akadályozó és segítő tényezőket látnak a gyógyszerészek (n = 10), a körzeti orvosok (n = 8) és a betegek (n = 8) a farmakogenomikai tesztelés bevezetésével kapcsolatban.

Az adatelemzés öt kulcsfontosságú témát azonosított a PGx-vizsgálati szolgáltatás közvetlen lakossági gyógyszerellátásba történő bevezetésével kapcsolatban:

- elvileg mindhárom csoport fogékony volt az új szolgáltatás bevezetésére;
- az előnyöket valamennyi csoport elismerte;
- a bevezetéshez szükséges erőforrásokat hiányosnak ítélték;
- az új szolgáltatás következményeivel kapcsolatosan megjelent némi bizonytalanság;
- a szakmaközi kapcsolatokkal kapcsolatosan kihívást jelenthet a szolgáltatás.

A gyógyszerészek nyitottak voltak az új szolgáltatásra. Az orvosokkal egyetértésben úgy vélték, hogy a személyre szabott gyógyszereléssel nemcsak a mellékhatások csökkenthetők, de költség-hatékonyak is. A szolgáltatással növekedhet a betegadherencia és a páciensek egészségügyi műveltsége is.

<https://elitimed.hu/ilam/pharmapraxis/a-kozvetlen-lakossagi-gyogyszerellatasban-megvalosulo-farmakogenomikai-vizsgalati-szolgaltatas-kozos-tervezese>

A szemlézések az eLitMed.hu orvostudományi portálon a *Rovatok* menüpont alatt találhatóak. A cikkek közvetlen elolvasásához okostelefonjának QR-kód-olvasó alkalmazását irányítsa a kiválasztott cikk melletti kódra.

A 2-es típusú cukorbetegség kapcsolata a szorongásos és az affektív zavarokkal

TORZSA PÉTER, HARGITTAY CSENGE, TORZSA GERGELY, TRIPOLSKY BÁLINT, RIHMER ZOLTÁN, GONDA XÉNIA

TYPE 2 DIABETES ASSOCIATED ANXIETY AND AFFECTIVE DISORDERS

A 2-es típusú cukorbetegség, illetve a depresszió és a szorongás egyaránt népbetegség, és gyakran fordulnak elő együtt. A közöttük lévő összefüggés komplex. Szerepet játszhatnak benne közös etiológiai tényezők, mint a genetikai háttér, a stresszrendszer és a szimpatikus idegrendszer aktiválódása, az immunrendszer működési zavara és az emelkedett gyulladáscitokinok, a központi idegrendszer elváltozásai, valamint életmódbeli és társadalmi-gazdasági tényezők. Másrészt a közöttük lévő kapcsolat kétirányú: a diabetes a betegségterhen és a diabeteses distresszen keresztül, valamint a kialakult szövődmények életminőségre gyakorolt negatív hatásán keresztül növelheti a depresszió és a szorongás kialakulásának az esélyét, a depresszió és a szorongás pedig az öngondoskodásra gyakorolt negatív hatáson keresztül vezethet cukorbetegséghez, valamint a depresszió kezelésére használt antidepresszívumok is befolyásolhatják a szénhidráthatartást. A cukorbetegség és a depresszió, szorongás közti kapcsolatra fontos felhívni a szakemberek figyelmét, mert a pszichés tünetek szűrésével csökkenthető a komorbiditásból származó betegségterh.

Type 2 diabetes mellitus, as well as depression and anxiety, are generally prevalent and often occur together. Their relationship is complex with impacts of common aetiological factors, such as genetic background, activation of the stress system and the sympathetic nervous system, dysfunction of the immune system and elevated inflammatory cytokines, changes in the central nervous system, as well as lifestyle and socioeconomic factors. On the other hand, their relationship of the three conditions are bidirectional: diabetes may increase the risk of developing depression and anxiety through the burden of disease and diabetic distress, as well as the negative impact of complications on quality of life, while depression and anxiety may lead to diabetes through their negative impact on self-care, and antidepressants used to treat depression may also affect glycaemic control. It is important to draw the attention of professionals to the interrelations of diabetes, depression and anxiety since by screening of mental symptoms there can be reduced the disease burden of comorbidities.

2-es típusú diabetes mellitus, depresszió, szorongás

type 2 diabetes mellitus, depression, anxiety

dr. TORZSA Péter (levelező szerző/correspondent), dr. HARGITTAY Csenge, TORZSA Gergely, dr. TRIPOLSKY Bálint: Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Családorvosi Tanszék/Semmelweis University, Faculty of Medicine, Department of Family Medicine, H-1085 Budapest, Stáhlly u. 7–9. E-mail: ptorzsa@gmail.com

dr. RIHMER Zoltán, dr. GONDA Xénia: Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Pszichiátriai és Pszichoterápiás Klinika és Országos Pszichiátriai és Addiktológiai Intézet/Semmelweis University, Faculty of Medicine, Department of Psychiatry and Psychotherapy; Budapest

Érkezett: 2023. május 19. Elfogadva: 2023. július 4.

<https://doi.org/10.33616/lam.33.0339>

A 2-es típusú cukorbetegségben szenvedők körében gyakran fordulnak elő depressziós és szorongásos zavarok. A két betegségcsoportnak külön-külön is nagy a népegészségügyi jelentősége, de a depresszió és a szorongás cukorbetegséggel való komorbiditása esetén

tovább nőnek a betegségterhek és a mortalitás (1). A 2-es típusú cukorbetegség és a depresszió, szorongás közötti kapcsolat hátterében különböző mechanizmusok állhatnak, a közöttük lévő kapcsolat összetett (2, 3). Szerepe lehet benne közös etiológiai tényezőknek, de kétirányú kap-

csolatról van szó, a depresszió és a szorongás vezethet cukorbetegség kialakulásához, valamint fordítva, a diabetes fokozhatja a depresszió és a szorongás kialakulásának a kockázatát. Összefoglaló közleményünkben a cukorbetegség és a két leggyakoribb pszichiátriai betegség közti kapcsolat háttérében álló feltételezhető mechanizmusokat mutatjuk be.

A cukorbetegség jelentette terhek

A cukorbetegségben szenvedők száma évről évre emelkedik, az IDF (Nemzetközi Diabetes Szövetség) adatai alapján jelenleg minden 10. felnőtt szenved diabetesben a 20–79 éves korosztályban, ami 10,5% előfordulási gyakoriságot jelent. Az IDF Magyarországra vonatkozó becslése szerint 2021-ben a cukorbetegség életkorra korrigált prevalenciája 7% volt a 20–79 éves korosztályban (4). Egy hazai vizsgálat is közel hasonló előfordulási gyakoriságot talált (5). A Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő (korábban Országos Egészségbiztosítási Pénztár) adatbázisának diabetológiai szempontból történt elemzése alapján a prevalencia 2016-ban a teljes lakosságra vonatkoztatva 7,27% volt és az életkor előrehaladtával nőtt. A cukorbetegség prevalenciája és szövődményei révén jelentős betegségterhet jelent, ezt támasztja alá a Globális Betegségteher Vizsgálat (Global Burden of Disease, GBD), amelynek eredményei alapján 2019-ben a diabetes a nyolcadik helyen állt a tíz legtöbb elvesztett egészséges életévet okozó betegségek listáján (6).

1. táblázat. A depresszió, a szorongás, valamint a cukorbetegség közti kapcsolat háttérében álló feltételezett mechanizmusok

Közös etiológiai tényezők
A stresszrendszer aktiválódása
Az immunrendszer működési zavara
Genetikai háttér
Társadalmi-gazdasági tényezők
Életmódbeli tényezők
A központi idegrendszer elváltozásai
Kétirányú kapcsolat:
<i>A cukorbetegség hatása a depresszió és a szorongás kialakulására</i>
A cukorbetegség mint betegségteher és életminőségre gyakorolt hatása
A diabeteses distressz szerepe
A cukorbetegség szövődményeinek hatása
<i>A depresszió és a szorongás hatása a cukorbetegség kialakulására</i>
Az öngondoskodásra gyakorolt negatív hatás
Az antidepresszívumok szerepe

RÖVIDÍTÉSEK

DSM-III-R: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders III, átdolgozott kiadás (Mentális Betegségek Diagnosztikai és Statisztikai Kézikönyve)

EU: Európai Unió

GBD: Globális Betegségteher Vizsgálat (Global Burden of Disease)

IDF: Nemzetközi Diabetes Szövetség (International Diabetes Federation)

IL-6: interleukin-6

TNF- α : tumornekrozis-faktor- α (tumor necrosis factor-alpha)

A depresszió és a szorongás jelentette terhek

A leggyakoribb pszichiátriai zavarok közé tartozó depresszió és szorongás szintén nagy népességügyi problémát jelent. A GBD vizsgálat adatai alapján a depressziós zavarok becsült prevalenciája 3,8%, a szorongásos zavarok prevalenciája 4,05% volt 2019-ben (7). A depressziós zavarok a 13. helyen, a szorongásos zavarok pedig a 24. helyen álltak az elvesztett egészséges életévet okozó betegségek listáján (6). Hazai adatokat vizsgálva, az Európai Unió (EU) tagállamai közt 2019-ben Magyarország az EU-átlag (7,2%) alatt volt a krónikus depresszióval élők listáján, a 22. helyen állt (8). Szádóczy és munkatársai eredményei alapján a DSM-III-R (Mentális Betegségek Diagnosztikai és Statisztikai Kézikönyve, III., átdolgozott kiadás) kritériumoknak megfelelő unipoláris major depresszió élettartam-prevalenciája 15,1%, 1 éves prevalenciája 7,1% és 1 hónapos prevalenciája 2,6% volt a felnőtt lakosság körében (9). Szintén Szádóczy és munkatársai másik vizsgálata alapján a szorongásos betegségek élettartam-prevalenciája 18%, pontprevalenciája 8% volt (10).

Közös etiológiai háttér

A depresszió, a szorongás, valamint a cukorbetegség közös etiológiai háttérében számos mechanizmus állhat (1. táblázat). Fontos kiemelni, hogy mindegyik kórkép multifaktoriális, több tényező is szerepet játszhat a kialakulásukban.

A közös etiológiai háttérrel vizsgálva úgy tűnik, hogy a stresszrendszer aktiválódása és a

gyulladásos paraméterek emelkedett szintje az egyik legfontosabb patogenetikai összefüggés a depresszió, a szorongás, valamint a cukorbetegség között. A depresszió és a szorongás etiológiájában ismert a hypothalamus-hypophysis-mellékvese tengely és a szimpatikus idegrendszer aktiválódása. Hatására megemelkedik a kortizol, az adrenalin, és a noradrenalin szintje (11). A tartós stressz hatására emelkedik a gyulladásos citokinek – az IL-6 (interleukin-6) és a TNF- α (tumornekrózis-faktor- α) – szintje is és károsodik az immunrendszer. A TNF- α és az IL-6 károsítják a hasnyálmirigy β -sejtjeit és a zsírsejtet. Mindezek a folyamatok inzulinrezisztenciához, visceralis obesitashoz, metabolikus szindrómához és 2-es típusú cukorbetegséghez vezethetnek (12).

A közös genetikai hátteret vizsgálva *Tang* és munkatársai kétmintás, kétirányú mendeli randomizációs vizsgálatok eredményeit tanulmányozva megállapították, hogy a major depresszió ok-okozati összefüggésben áll a 2-es típusú cukorbetegséggel, mediátor tényezőnek a dohányzást és az elhízást találták. Fordított irányú kapcsolatot nem sikerült feltárniuk (13). Hasonló eredményre jutottak *Tao* és munkatársai. Elemzésük alapján a major depresszió növelte a cukorbetegség kialakulásának az esélyét, a szorongással kapcsolatban azonban nem találtak szignifikáns ok-okozati összefüggést a 2-es típusú cukorbetegséggel (14). Egyelőre nem sikerült feltárni a cukorbetegség és a depresszió, valamint a szorongás közös genetikai hátterét, mivel komplex, poligénes, heterogén öröklődésű kórkepekről van szó. Környezeti hatásoknak is szerepe lehet a köztük lévő kapcsolatban, mint a társadalmi-gazdasági és különböző életmódbeli tényezőknek, amelyek a közös útvonalak aktiválásán keresztül segíthetik elő a 2-es típusú cukorbetegség és a depresszió, szorongás kialakulását (15). Az alacsony iskolai végzettség és jövedelem növeli a cukorbetegség és a depresszió kialakulásának kockázatát (16, 17). Egy prospektív vizsgálatban szignifikáns kapcsolatot írtak le a depresszió, a szorongás, valamint az alacsony iskolai végzettség és az egyedülállóság között (18). A közös életmódbeli tényezőket vizsgálva ismert, hogy növelhetik a depresszió és a cukorbetegség kialakulásának a kockázatát. Ide tartozik az egészségtelen étrend, a fizikai inaktivitás, a dohányzás, az alvászavar és a fokozott alkoholfogyasztás (19, 20).

A 2-es típusú cukorbetegség etiológiájában fontos szerepe van az inzulinrezisztenciának, ami különböző genetikai és környezeti tényezők hatására (életmód, elhízás, vírusok, kémiai anyagok) alakul ki. A tartós hyperglykaemia miatt

károsodnak a β -sejtek, ami 2-es típusú cukorbetegséghez vezet (21). Diabetesben is megfigyelhető a gyulladásos citokinek emelkedett szintje és az immunrendszer működési zavara (22).

A diabetes központi idegrendszeri elváltozásokat okozhat, hatással van a hippocampus méretére, ezáltal kognitív hanyatláshoz és depresszióhoz vezethet. A hippocampus strukturális átrendeződését okozhatják egyrészt a cukorbetegség vascularis szövődményei, másrészt a hippocampus érzékenysége a vércukorszint változásaira (23, 24). Mind 2-es típusú cukorbetegség körében, mind pedig depressziós betegeknél kisebb volt a hippocampus térfogata (25, 26).

A cukorbetegség hatása a depresszió és a szorongás kialakulására

A cukorbetegség diagnózisának kimondása a beteg életének bizonyos fokú megváltozását jelenti, ami szorongáshoz vezethet, akárcsak a kezeléstől, az injekcióktól, a cukorbetegség szövődményeinek kialakulásától való félelem. Az életminőség változása depresszióhoz vezethet. *Meurs* és munkatársai egy 2016-ban megjelent keresztmetszeti vizsgálatban a depresszió és a szorongás együttes előfordulását vizsgálták 1-es és 2-es típusú cukorbetegséggel diagnosztizált betegek, nem diagnosztizált cukorbeteg és olyan résztvevők között, akiknek nem volt diabeteze. A diagnosztizált és a nem diagnosztizált cukorbetegség is független kapcsolatban volt a depresszióval. A két diabeteses csoport között nem volt különbség a depresszió prevalenciájában. A diagnosztizált cukorbetegség független kapcsolatban volt a szorongással, a nem diagnosztizált cukorbetegség azonban nem, valamint a szorongás szignifikánsan gyakoribb volt a diagnosztizált, mint a nem diagnosztizált cukorbetegségben szenvedők körében. Eredményeik alapján felvetették, hogy a szorongásos zavarok kialakulásának rizikóját növelheti a cukorbetegséggel járó pszichológiai betegségteher, a depressziós zavarok kialakulásának hátterében pedig a cukorbetegséggel összefüggő patofiziológiai változások állhatnak, de fontos kiemelni, hogy ok-okozati összefüggést nem lehetett levonni a vizsgálat keresztmetszeti jellege miatt (27). Egy másik vizsgálatban, *Chen* és munkatársai metaanalízisükben praediabeteses betegek körében is vizsgálták a depresszió preva-

A depresszió, a szorongás, valamint a cukorbetegség közös etiológiai hátterében számos mechanizmus állhat.

A depresszió és a szorongás cukorbetegség kialakulásához vezethet, valamint a cukorbetegség is növelheti a szorongás és a depresszió kialakulásának a kockázatát.

lenciáját és azt találták, hogy a depresszió előfordulási gyakorisága praediabetesben mérsékelten emelkedett a normál szénhidrát-anyagcseréjű betegekhez képest, valamint azoknál a betegeknél, akiknek még nem diagnosztizált diabetesük volt és jelentősen emelkedett a 2-es típusú cukorbetegségben szenvedő betegek körében. Felvetik a komorbid cardiovascularis betegségek szerepét a depresszió és a cukorbetegség közti kapcsolatban (28).

Fisher és munkatársai vizsgálata alapján a 2-es típusú cukorbetegségben szenvedők 45,4%-nak volt jelen az életében a diabeteses distressz (29). *Schinckus* és munkatársai vizsgálata alapján a diabeteses distressz

és a depresszió csökkentette az egészséggel és a cukorbetegséggel kapcsolatos ismereteknek az öngondoskodásra gyakorolt hatását 2-es típusú cukorbetegségben szenvedők körében (30).

A cukorbetegségben szenvedők életminőségére hatással lehetnek a diabetes szövődményei. Legalább egy diabeteses szövődmény megléte összefügg a rosszabb életminőséggel 2-es típusú cukorbetegségben szenvedők körében (31). Az életminőség romlása növeli a szorongást és idővel depresszióhoz vezethet. *Debesh* és munkatársai nemrég megjelent keresztmetszeti vizsgálatukban szignifikáns összefüggést találtak a szorongás és a szövődmények jelenléte, valamint az emelkedett éhomi vércukor érték között (32).

A cukorbetegség szövődményeinek depressziót okozó hatásával kapcsolatban ellentmondásos a szakirodalom. Egy longitudinális vizsgálatokat feldolgozó szisztematikus összefoglaló és metaanalízis gyenge összefüggést talált: az 1-es és 2-es típusú cukorbetegség szövődményei 14%-kal növelték a depressziós zavar kialakulásának esélyét, a microvascularis szövődmények 24%-kal, a macrovascularis komplikációk 9%-kal. Azonban fontos kiemelni, hogy a kapott eredményeket fenntartásokkal kell kezelni, mert kevés vizsgálatot vontak be a metaanalízisbe (33). A macro- és microvascularis szövődmények és a depresszió közti kapcsolatot vizsgálva eltérő eredményeket lehet találni a szakirodalomban. *Deschenes* és munkatársai pozitív összefüggést írtak le a depresszió és a macrovascularis komplikációk között (34), *Katon* és munkatársai viszont nem találtak kapcsolatot a depresszió és a micro-, macrovascularis szövődmények között (35). *Poongothai* és munkatársai a microvascularis komplikációkkal találtak összefüggést (36).

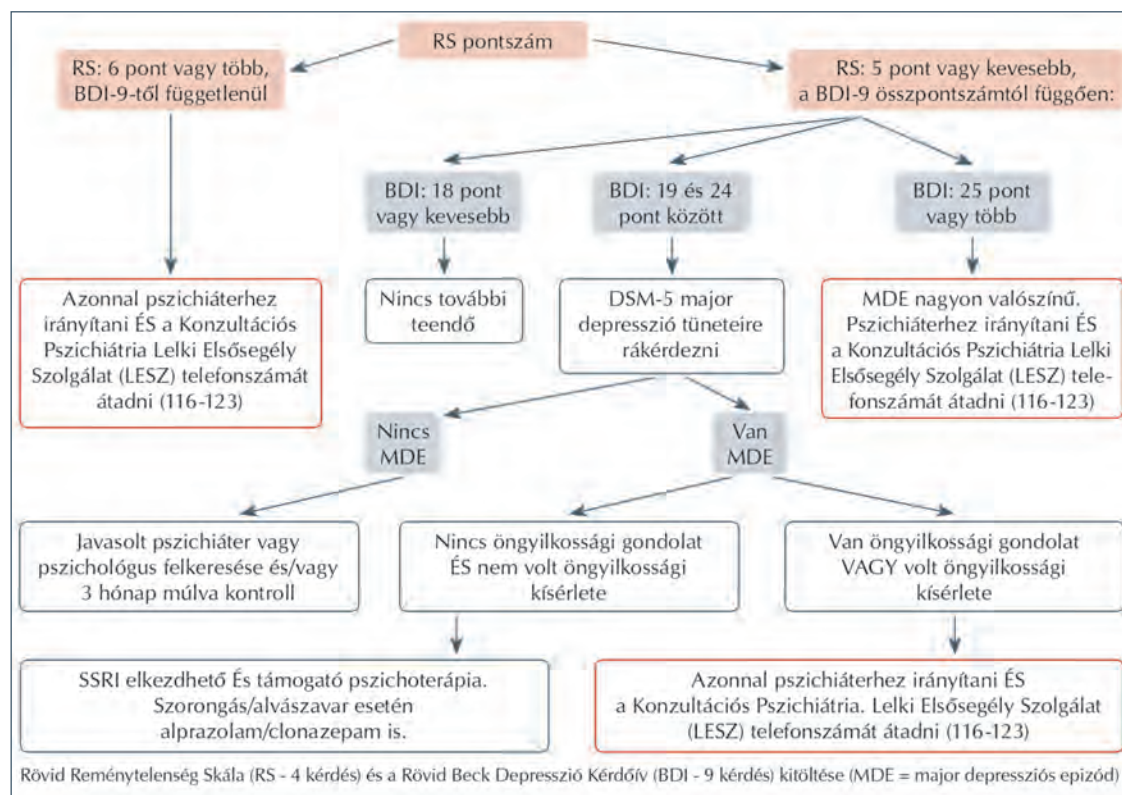
A fájdalmas diabeteses neuropathiát vizsgálva 2-es típusú cukorbetegségben szenvedők körében, *Bartoli* és munkatársai metaanalízisükben erős összefüggést írtak le a depresszió és a neuropathia között. Keresztmetszeti vizsgálatokat vontak be a metaanalízisbe, ezért ok-okozati összefüggést nem sikerült feltárniuk, de feltételezik, hogy a köztük lévő kapcsolat kétirányú, a diabetes és a depresszió együttes fennállásakor nagyobb az esélye a neuropathia kialakulásának és fordítva, a krónikus tünetek miatt, és az életminőségre gyakorolt negatív hatáson keresztül, a neuropathiával rendelkező cukorbetegéknél nagyobb az esélye a depresszió kialakulására (37).

A depresszió és a szorongás hatása a cukorbetegség kialakulására

A depresszió és a szorongás azáltal vezethet cukorbetegséghez, hogy negatívan befolyásolja a cukorbetegségben szenvedők öngondoskodását. A stressz és a depresszió negatívan hat a betegek viselkedésére, gyógyszereszedésére, nem tartják be az utasításokat, nem követik az előírt diétát (38, 39). A depresszió negatívan befolyásolja a fizikai aktivitásukat, a mentális állapotukat és növeli az egészségre káros magatartásformák számát (dohányzás, alkoholfogyasztás, kábítószer-használat), ezáltal nő az ellátás költsége is (40, 41). Mindezekon keresztül vezethet obesitashoz, metabolikus szindrómához és 2-es típusú cukorbetegséghez. *Lin* és munkatársai eredményei alapján az önmenedzselés (sportolás, diéta, gyógyszer-adherencia, lábápolás, vércukorszint-ellenőrzés) közvetlen hatással volt a szénhidrátháztartásra. A depresszió és a diabeteses distressz negatív hatással volt az önhatékonyságra és közvetetten a glykaemiás kontrollra (42).

Az antidepresszívumok szerepe

Depresszió esetében figyelembe kell venni az antidepresszívumok szerepét is, mert hatással lehetnek a szénhidrát-háztartásra. Az antidepresszívumok javítanak a betegek hangulatán és ezáltal az öngondoskodás fent bemutatott tényezőit pozitívan befolyásolják, de nem mindegy, hogy melyik készítményt használjuk. A családorvosi gyakorlatban gyakran alkalmazott szelektív szerotoninvisszavétel-gátlók tűnnek a legelőnyösebbnek. A triciklusos antidepresszívumok növelik a vércukorszintet, ezért szigorú ellenőrzés mellett használhatók. A monoaminoxidázgátlók a testtömegre vannak negatív hatással,



1. ábra. A depresszió és a suicid veszély szűrése és kezelése a családorvosi praxisban (45)

ezáltal közvetve a szénhidrátháztartásra, valamint hypoglykaemiához vezethetnek, ezért szintén korlátozottan használhatók. A kettős hatású készítményeknél figyelembe kell venni, hogy a noradrenerg aktiválási úton keresztül befolyásolhatják a glykaemiás kontrollt. A vizsgálatok alapján a mirtazapinnak és a bupropionnak semleges vagy pozitív hatása van a szénhidrát-anyagcserére, különösen a rövid ideig tartó kezelésnek, de a mirtazapin esetében figyelembe kell venni, hogy növelheti a testsúlyt (43).

A háziorvos szerepe a depressziószűrésben

A háziorvosi gyakorlat számára kidolgozott depressziószűrő eszközök közül a rövidített (9 tételes) Beck-féle depresszió-kérdőív jól prediktálja az aktuális depressziós állapotot a meghatározott határérték felett (legalább 19 pont). A 25-ös vagy magasabb pontszám igen nagy szenzitivitással és specifitással valószínűsíti a major depressziót. Ezzel a kérdőívvel évente egy alkalommal célszerű elvégezni a szűrővizsgálatot, de a depresszió klinikai gyanúja esetén a háziorvosok bármikor élhetnek ezzel az egyszerű módszerrel (44).

A családi anamnézis adatai alapján közel 50%-os szenzitivitással azonosíthatók a háziorvosi gyakorlatban a major depresszióra kifejezetten veszélyeztetettek: azoknál, akiknél az első- vagy másodfokú rokonok között befejezett öngyilkosság fordult elő, 50% a major depresszió fennállásának esélye. Bár a depresszió az öngyilkos magatartás (befejezett öngyilkosság, illetve öngyilkossági kísérlet) legfontosabb rizikófaktora, a depressziós betegek 85-90%-a nem öngyilkosság következtében hal meg és körülbelül 50%-uk sohasem követ el suicid kísérletet. A major depresszió jól ismert tünete a reménytelenség, az alvászavar, a nyugtalanság és a halálvágy, amelyek természetesen elmúlnak a depresszió gyógyulásával. A reménytelenség önmagában az öngyilkos viselkedések erőteljes, független prediktora, a depresszióval együtt járó reménytelenség detektálása tehát nagy segítség a rövid távon megjelenő öngyilkossági veszély fel-tárásában (44, 45) (1. ábra).

Következtetések

A depresszió és a szorongás gyakran fordul elő a cukorbetegség körében. A kapcsolat összetett. Szerepet játszhatnak benne közös etiológiai

tényezők, de kétirányú összefüggésről van szó, a depresszió és a szorongás cukorbetegség kialakulásához vezethet, valamint a cukorbetegség is növelheti a szorongás és a depresszió kialakulásának a kockázatát. Bármelyik irányból is vizsgál-

juk az összefüggést, a köztük lévő kapcsolatra érdemes felhívni a szakemberek figyelmét, hisz jelentős népegészségügyi problémát jelentenek és együttes előfordulásukkor tovább nő a morbiditás és a mortalitás.

Irodalom

- Park M, Katon WJ, Wolf FM. Depression and risk of mortality in individuals with diabetes: a meta-analysis and systematic review. *Gen Hosp Psychiatry* 2013;35:217-25. <https://doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2013.01.006>
- Hargittay Cs, Márkus B, Vörös K, Tabák GÁ. A diabetes és a depresszió együttes előfordulása, lehetséges kétirányú kapcsolata és szűrésük jelentősége. *Orv Hetil* 2019;160:807-14. <https://doi.org/10.1556/650.2019.31400>
- Hargittay Cs, Gonda X, Márkus B, Sipkovits Z, Vörös K, Kababay L, et al. A szorongás és a diabetes közti kapcsolat. *Orv Hetil* 2021;162:1226-32. <https://doi.org/10.1556/650.2021.32169>
- International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 10th edn. Brussels, Belgium 2021. Available from: [https://www.diabetesatlas.org](https://www.diabetesatlas.org/Letöltés_ideje:2023.02.22) Letöltés ideje: 2023.02.22.
- Jermendy G, Kiss Z, Rokszin G, Abonyi-Tóth Z, Wittmann I, Kempler P. Antidiabetikummal kezelt 2-es típusú cukorbeteg epidemiológiai adatai Magyarországon 2016-ban - központi regiszter adatbázisának elemzése. *Diabet Hung* 2019;27:205-11. <https://doi.org/10.24121/dh.2019.15>
- GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet* 2020;396:1204-22. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30925-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30925-9)
- Institute of Health Metrics and Evaluation. Global Health Data Exchange (GHDx). 2019 Available from: <https://vizhub.healthdata.org/gbd-results/?params=gbd-api-2019-permalink/d780dfbe8a381b25e1416884959e88b> Letöltés: 2022.12.20.
- Eurostat. 7.2% of people in the EU suffer from chronic depression 2019 Available from: <https://ec.europa.eu/eurostat/web/products-eurostat-news/-/edn-20210910-1> Letöltés: 2022.12.20.
- Szádóczky E, Papp Z, Vitrai J, Rihmer Z, Füredi J. The prevalence of major depressive and bipolar disorders in Hungary. Results from a national epidemiologic survey. *J Affect Disord* 1998;50:153-62. [https://doi.org/10.1016/S0165-0327\(98\)00056-1](https://doi.org/10.1016/S0165-0327(98)00056-1)
- Szádóczky E, Rihmer Z, Papp Z, Füredi J. The prevalence of affective and anxiety disorders in primary care practice in Hungary. *J Affect Disord* 1997;43:239-44. [https://doi.org/10.1016/S0165-0327\(97\)01439-0](https://doi.org/10.1016/S0165-0327(97)01439-0)
- Chrousos GP. The role of stress and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the pathogenesis of the metabolic syndrome: neuro-endocrine and target tissue-related causes. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000;24(Suppl 2):S50-5. <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0801278>
- Sunena, Mishra DN. Stress etiology of type 2 diabetes. *Curr Diabetes Rev* 2022;18:e24022201413. <https://doi.org/10.2174/1573399818666220224140934>
- Tang B, Yuan S, Xiong Y, He Q, Larsson SC. Major depressive disorder and cardiometabolic diseases: a bidirectional Mendelian randomisation study. *Diabetologia* 2020;63:1305-11. <https://doi.org/10.1007/s00125-020-05131-6>
- Tao H, Fan S, Zhu T, You L, Zheng D, Yan L, et al. Psychiatric disorders and type 2 diabetes mellitus: A bidirectional mendelian randomization. *Eur J Clin Invest* 2022; e13893. <https://doi.org/10.1111/eci.13893>
- Bădescu SV, Tătaru C, Kobylinska L, Georgescu EL, Zahiu DM, Zăgrean AM, et al. The association between diabetes mellitus and depression. *J Med Life* 2016;9:120-5.
- Agardh E, Allebeck P, Hallqvist J, Moradi T, Sidorchuk A. Type 2 diabetes incidence and socio-economic position: a systematic review and meta-analysis. *Int J Epidemiol* 2011;40:804-18. <https://doi.org/10.1093/ije/dyr029>
- Freeman A, Tyrovolas S, Koyanagi A, Chatterji S, Leonardi M, Ayuso-Mateos JL, et al. The role of socio-economic status in depression: results from the COURAGE (aging survey in Europe). *BMC Public Health* 2016;16:1098. <https://doi.org/10.1186/s12889-016-3638-0>
- Engum A. The role of depression and anxiety in onset of diabetes in a large population-based study. *J Psychosom Res* 2007;62:31-8. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2006.07.009>
- Bellou V, Belbasis L, Tzoulaki I, Evangelou E. Risk factors for type 2 diabetes mellitus: An exposure-wide umbrella review of meta-analyses. *PLoS One* 2018;13:e0194127. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0194127>
- Berk M, Sarris J, Coulson CE, Jacka FN. Lifestyle management of unipolar depression. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 2013(443):38-54. <https://doi.org/10.1111/acps.12124>
- Cseh K. Az elhízás, az inzulinrezisztencia, a 2-es típusú cukorbetegség egyes új környezeti és molekuláris tényezői. In: Winkler G, Wittmann I (editors). *Az inzulinrezisztencia és klinikai vonatkozásai. Budapest: SpringMed Kiadó; 2017. p. 113-28.*
- Liu C, Feng X, Li Q, Wang Y, Li Q, Hua M. Adiponectin, TNF-alpha and inflammatory cytokines and risk of type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Cytokine* 2016;86:100-9. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2016.06.028>
- Gold SM, Dziobek I, Sweat V, Tirsi A, Rogers K, Bruehl H, et al. Hippocampal damage and memory impairments as possible early brain complications of type 2 diabetes. *Diabetologia* 2007;50:711-9. <https://doi.org/10.1007/s00125-007-0602-7>
- Szémán B, Nagy G, Varga T, Veres-Székely A, Sasvári M, Fitala D, et al. A kognitív funkciók változásai cukorbetegségben. *Orv Hetil* 2012;153:323-9. <https://doi.org/10.1556/OH.2012.29319>
- Moulton CD, Costafreda SG, Horton P, Ismail K, Fu CH. Meta-analyses of structural regional cerebral effects in type 1 and type 2 diabetes. *Brain Imaging Behav* 2015;9:651-62. <https://doi.org/10.1007/s11682-014-9348-2>
- Tartt AN, Mariani MB, Hen R, Mann JJ, Boldrini M. Dysregulation of adult hippocampal neuroplasticity in major depression: pathogenesis and therapeutic implications. *Mol Psychiatry* 2022;27:2689-99. <https://doi.org/10.1038/s41380-022-01520-y>
- Meurs M, Roest AM, Wolffenbuttel BH, Stolck RP, de Jonge P, Rosmalen JG. Association of depressive and anxiety disorders with diagnosed versus undiagnosed diabetes: An

- epidemiological study of 90,686 participants. *Psychosom Med* 2016;78:233-41.
<https://doi.org/10.1097/PSY.0000000000000255>
28. Chen S, Zhang Q, Dai G, Hu J, Zhu C, Su L, et al. Association of depression with pre-diabetes, undiagnosed diabetes, and previously diagnosed diabetes: a meta-analysis. *Endocrine* 2016;53:35-46.
<https://doi.org/10.1007/s12020-016-0869-x>
 29. Fisher L, Hessler DM, Polonsky WH, Mullan J. When is diabetes distress clinically meaningful? Establishing cut points for the diabetes distress scale. *Diabetes Care* 2012;35:259-64.
<https://doi.org/10.2337/dc11-1572>
 30. Schinckus L, Dangoisse F, Van den Broucke S, Mikolajczak M. When knowing is not enough: Emotional distress and depression reduce the positive effects of health literacy on diabetes self-management. *Patient Educ Couns* 2018;101:324-30.
<https://doi.org/10.1016/j.pec.2017.08.006>
 31. Pham TB, Nguyen TT, Truong HT, Trinh CH, Du HNT, Ngo TT, et al. Effects of diabetic complications on health-related quality of life impairment in Vietnamese patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Res* 2020;2020:4360804.
<https://doi.org/10.1155/2020/4360804>
 32. Dehesh T, Dehesh P, Shojaei S. Prevalence and associated factors of anxiety and depression among patients with type 2 diabetes in Kerman, Southern Iran. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2020;13:1509-17.
<https://doi.org/10.2147/DMSO.S249385>
 33. Nouwen A, Adriaanse MC, van Dam K, Iversen MM, Viechtbauer W, Peyrot M, et al. Longitudinal associations between depression and diabetes complications: a systematic review and meta-analysis. *Diabet Med* 2019;36:1562-72.
<https://doi.org/10.1111/dme.14054>
 34. Deschenes SS, Burns RJ, Pouwer F, Schmitz N. Diabetes complications and depressive symptoms: Prospective results from the montreal diabetes health and well-being study. *Psychosom Med* 2017;79:603-12.
<https://doi.org/10.1097/PSY.0000000000000447>
 35. Katon W, Russo J, Lin EH, Heckbert SR, Ciechanowski P, Ludman EJ, et al. Depression and diabetes: factors associated with major depression at five-year follow-up. *Psychosomatics* 2009;50:570-9.
[https://doi.org/10.1016/S0033-3182\(09\)70858-8](https://doi.org/10.1016/S0033-3182(09)70858-8)
 36. Poongothai S, Anjana RM, Pradeepa R, Ganesan A, Unnikrishnan R, Rema M, et al. Association of depression with complications of type 2 diabetes - the Chennai Urban Rural Epidemiology Study (CURES-102). *J Assoc Physicians India* 2011;59:644-8.
 37. Bartoli F, Carra G, Crocarno C, Carretta D, La Tegola D, Tabacchi T, et al. Association between depression and neuropathy in people with type 2 diabetes: a meta-analysis. *Int J Geriatr Psychiatry* 2016;31:329-36.
<https://doi.org/10.1002/gps.4397>
 38. Ciechanowski PS, Katon WJ, Russo JE. Depression and diabetes: impact of depressive symptoms on adherence, function, and costs. *Arch Intern Med* 2000;160:3278-85.
<https://doi.org/10.1001/archinte.160.21.3278>
 39. Smith KJ, Beland M, Clyde M, Garipey G, Page V, Badawi G, et al. Association of diabetes with anxiety: a systematic review and meta-analysis. *J Psychosom Res* 2013;74:89-99.
<https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2012.11.013>
 40. Katon WJ. Clinical and health services relationships between major depression, depressive symptoms, and general medical illness. *Biol Psychiatry* 2003;54:216-26.
[https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(03\)00273-7](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(03)00273-7)
 41. Sumlin LL, Garcia TJ, Brown SA, Winter MA, Garcia AA, Brown A, et al. Depression and adherence to lifestyle changes in type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetes Educ* 2014;40:731-44.
<https://doi.org/10.1177/0145721714538925>
 42. Lin K, Park C, Li M, Wang X, Li X, Li W, et al. Effects of depression, diabetes distress, diabetes self-efficacy, and diabetes self-management on glycemic control among Chinese population with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2017;131:179-86.
<https://doi.org/10.1016/j.diabres.2017.03.013>
 43. Hargittay Cs, Gonda X, Márkus B, Vörös K, Tabák GÁ, Kalabay L, et al. Az antidepresszívumok és a cukorbetegség közti kapcsolat. *Lege Artis Medicinae* 2020;30:181-9.
<https://doi.org/10.33616/LAM.30.016>
 44. Rihmer Z, Döme P, Gonda X, Bélteczki Z. Az öngyilkossági veszély felmérése a rizikófaktorok hierarchikus osztályozása alapján. *Neuropsychopharmacologia Hungarica* 2017;XIX:131-6.
 45. Rihmer Z, Torzsa P. A depresszió és öngyilkossági rizikó szűrésének rövid módszere a háziorvosi gyakorlatban. *Háziorvos Továbbképző Szemle* 2016;10:584-9.
 46. Szekeres Gy, Rihmer Z. A depressziós betegségek klinikuma. In: *Depresszió, bipoláris betegség és szuicid prevenció* (Szerk. Rihmer Z). Budapest: Oriold és Társai; 2014. p. 11-41.

Aki keres, az gyakran talál – a félrevezető recidív pulmonalis infiltrátumok

CZIGÁNY DIÁNA GRÉTA, SINKOVICZ ANDRÁS, PARAICZ GÁBOR, GYÓRI ZSÓFIA, SZÁNTÓ ÁRPÁD

WHO SEEKS, SHALL FIND OFTEN – DECEPTIVE RECURRENT PULMONARY INFILTRATES

Pulmonalis infiltrátumok számos betegségcsoportban megjelenhetnek, olyan esetekben, amikor az alveolusokat levegő helyett fehérvérsejtek, tumorsejtek, vér, genny, fehérje stb. tölti ki, azok légtelenségéhez vezetve. Ezen etiológiai tényezők közül a közösségben szerzett pneumonia a leggyakoribb, mely a mortalitás és morbiditás egyik vezető oka világszerte. Definíciója szerint az interstitiumot, alveolaris teret és a terminális légutakat érintő, élő kórokozók okozta infekció. Ugyanakkor diagnózisakor sokszor nem sikerül kimutatni a fertőző ágens, melynek hátterében fennállhat az a lehetőség, hogy a képalkotókkal látott elváltozás, habár a klinikum is támogatja, mégsem pneumonia.

Ebben a cikkben egy több alkalommal pneumonia diagnózisával kezelt 58 éves nő esete kerül bemutatásra, akit minden esetben antibiotikummal kezeltek, és habár állapota átmenetileg javult, a panaszai (fulladás, láz, gyengeség) rendszeresen visszatértek, CRP-szintje ismétlődően emelkedett vált, a mellkas-CT-ken pedig kétoldali infiltráció ábrázolódott. Bronchoszkópos mintavételt követően a vett mintából tenyésztés és mélylégúti PCR készült, ezek, valamint a hemokultúra negativitása alapján a pneumonia kizárásra került. További vizsgálatokkal, valamint immunológiai konzílium segítségével ANCA-asszociált granulomatosis polyangiitis igazolódott állapotromlásának hátterében.

Ez az esetbemutatás felhívja a figyelmet, hogy a recidív, nem gyógyuló pneumonias eseteket érdemes tüdőgyógyászhoz továbbküldeni, továbbá a mikrobiológiai mintavétel fontosságára, valamint a mélylégúti PCR szerepére a diagnosztikában.

recidív pneumonia, mélylégúti PCR, ANCA-pozitív vasculitis, granulomatosisisal járó polyangiitis

recurrent pneumonia, lower respiratory PCR, ANCA-positive vasculitis, granulomatosis with polyangiitis

Pulmonary infiltrates can appear in many diseases. Instead of air, alveoli are filled by white blood cells, tumor cells, blood, pus, protein, etc., and result in atelectasia. Among all etiological factors of infiltrates, community-acquired pneumonia occurs most frequently, which is one of the leading causes of mortality and morbidity worldwide.

By definition, it is an infection through living pathogens, affecting the interstitium, alveolar space and terminal pulmonary airways. However, we often do not succeed to recognize the infectious agent in the background thus it may be presumed that the changes demonstrated by imaging modalities, albeit supported by the symptoms, do not present a pneumonia indeed.

This study concerns a case of a 58-year-old woman diagnosed with pneumonia and treated regularly by antibiotics. Although her condition temporarily improved, the complaints (asphyxiation, fever, weakness) returned regularly, her CRP levels were repeatedly elevated, and the chest CT scans showed bilateral pulmonary infiltration. Bronchoscopy samples were used for culture and lower respiratory PCR which with negative blood culture ruled out the pneumonia. Further tests and an immunological consultation verified ANCA-positive granulomatosis with polyangiitis behind her worsening condition.

This case study draws our attention to the importance of reporting recurrent pneumonia to a pulmonologist and demonstrates the significance of microbiological sampling and deep respiratory PCR in recognizing similar conditions.

dr. CZIGÁNY Diána Gréta (levelező szerző/correspondent), dr. SINKOVICZ András, dr. PARAICZ Gábor, dr. GYÓRI Zsófia: Tolna Vármegyei Balassa János Kórház, Tüdőgyógyászati Osztály/Tolna County Hospital, Department of Pulmology; H-7100 Szekszárd, Béni-Balogh Ádám u. 5–7. E-mail cím: lindzii91@gmail.com
dr. SZÁNTÓ Árpád: Tolna Vármegyei Balassa János Kórház, Központi Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Osztály, Szekszárd

Érkezett: 2023. február 7. Elfogadva: 2023. június 6.

<https://doi.org/10.33616/lam.33.0347>

Pulmonalis infiltrátumok

Pulmonalis infiltrátumok számos betegségecsoportban megjelenhetnek, olyan esetekben, amikor az alveolusokat levegő helyett fehérvérsejtek, tumorsejtek, vér, genny, fehérje stb. tölti ki, azok légtelenségéhez vezetve (1). Pulmonalis infiltrátum jelenik meg pneumonia, tüdőoedema, tüdő-tumороk, környezeti anyagok (például: hiperszenzitív pneumonitis, asbestosis, silicosis, siderosis stb.), gyógyszerek (kemoterápiás szerek, peszticidek, cardiovascularis szerek stb.), sugárzás, reumatológiai betegségek (szisztémás sclerosis, rheumatoid arthritis, szisztémás lupus erythematosus, dermatomyositis, polymyositis stb.), vasculitisek (mikroszkopikus polyangiitis, granulomatossal járó polyangiitis, pulmonalis-renal iszindrómák stb.), vascularis kórképek (arteriovenosus malformáció, primer pulmonalis hypertonia, idiopathiás pulmonaris haemosiderosis), idiopathiás interstitialis pneumoniák, cystás fibrosis, actinomycosis, tuberculosis, sarcoidosis, amyloidosis, leukaemia, akut respiratorikus distressz szindróma, szepszis részjelenségeként (1). Ezen betegségek elkülönítése sokszor nehézségekbe ütközik, a képalkotókon adott megjelenésük megtevesztő lehet. A tüdő mérete, az elváltozások lokalizációja, mérete, formája, egybefüggő mivolta, és a hozzá társuló nyirokcsomó- és pleuralis eltérések (1) közelebb vihetnek a megoldáshoz, de gondolkodásunkat leszűkítheti, hogy mely betegség fordul elő visszatérően, a legnagyobb számban. A Covid-pandémia időszakában a leggyakrabban ezen vírus következményeit láttuk változatos megjelenésben, a pulmonalis infiltrátumok, a jelen cikkben bemutatott esetben is, víruspneumonia gyanúját keltették, míg az állapotromlást okozó kórkép ismeretlen maradt.

Pneumonia

A közösségben szerzett pneumonia a mortalitás és morbiditás egyik vezető oka világszerte, mellyel minden orvos rendszeresen találkozik. 1000 lakosból körülbelül öt embert érint (2, 3). Definíciója szerint az interstitiumot, az alveolaris teret és a terminális légutakat érintő, élő kórokozók okozta infekció (2). Hatvan évnél fiatalabb, súlyos társbetegségek nélküli felnőtt esetén *Streptococcus pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, respiratorikus vírusok, *Chlamydia pneumoniae* a leggyakoribb kórokozók (2). Fő tünetei a köhögés, köpetürítés, dyspnoe, pleuralis fájdalom, láz, fáradékonyság, anorexia, myal-

RÖVIDÍTÉSEK

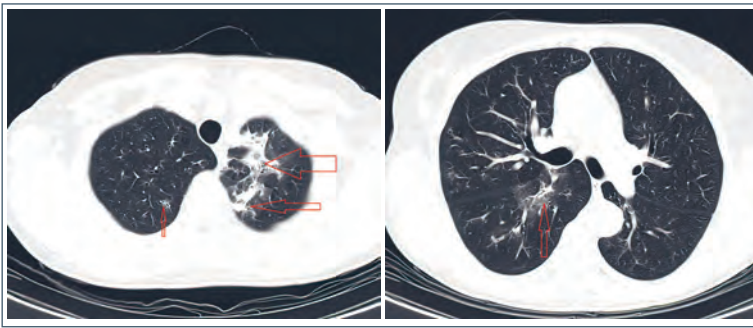
ANA: antinukleáris antitest
 ANCA: antineutrophil citoplazmatikus antitest
 cANCA: citoplazmatikus festődésű antineutrophil citoplazmatikus antitest
 CRP: C-reaktív fehérje
 CT: komputertomográf
 CURB-65, más néven CURB-kritérium: klinikai előrejelzési szabály, amelyet a közösségben szerzett tüdőgyulladás halálzásának előrejelzésére validáltak
 ENA: extraháló nukleáris antigének elleni antitestek
 ENG: elektroneurográfia
 pANCA: perinukleáris mintázat
 PCR: polimeráz láncreakció
 PSI: pneumonia severity index
 TSH: pajzsmirigy-stimuláló hormon

gia, idősebb korban a megváltozott mentális státusz; valamint a fizikális vizsgálattal észlelhető crepitatio (2, 3). Mellkasi képalkotókon infiltrátumok megjelenése, laborokban gyulladásos értékek emelkedése erősíti meg a klinikai gyanút.

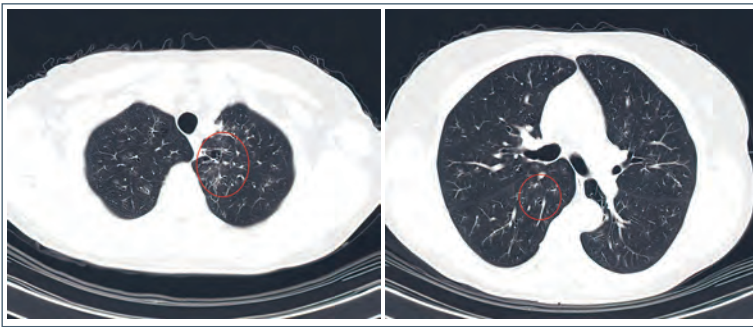
Diagnózisakor sokszor nem sikerül kimutatni a fertőző ágens, melynek háttérben fennállhat a lehetőség, hogy a képalkotókkal látott elváltozás – habár a klinikum is támogatja – mégsem pneumonia.

Kórelőzmény, a betegség időbeni lefolyása

A beteg kórelőzményében belgyógyászati megbetegedés nem szerepelt. Panasza 2019-ben kezdődtek neurológiai tünetekkel. Végtagszibbadás háttérben neurológiai vizsgálat történt, ENG alapján alsó végtagon szenzomotoros axonvesztéses polyneuropathiát vélemeztek. Szerológiai és laborvizsgálatai (vírushepatitis, immunoglobulinok, TSH, B12-vitamin-szint, folsav, szérumelektroforézis) negatívak voltak. 2020 októberében thalamusvérzés alakult ki beszédértés és -kifejezés zavarával, meningealis izgalmi jelekkel. Megfigyelése során a vérzés felszívódott, háttérben arteriovenosus malformatio gyanúja merült fel. Idegi halláscsökkenés maradt vissza (fül-orr-gégészeti konzílium is történt), többi tünete megszűnt.



1. ábra. Mellkas-CT-felvételen a nyilakkal jelölt területeken beszűrődések láthatók. A bal felső lebenyben a látott elváltozás hátterében speciális folyamat, térfoglalás merült fel radiológiai leletezés alapján. (2020. március, a Tolna Megyei Balassa János Kórház, Radiológiai Osztály felvétele)



2. ábra. A körrel jelzett területeken az előző ábrán látott beszűrődések megszűntek, tüdőtumor gyanúja elvethető volt, az ellátó tüdőgyógyász egy lassan regrediáló pneumóniának tartotta. (2020. június, a Tolna Megyei Balassa János Kórház, Radiológiai Osztály felvétele)

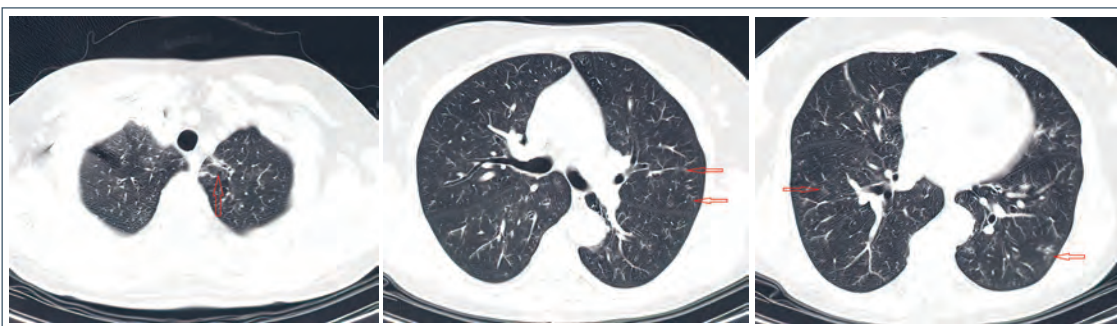
A beteg 2020 márciusában került először tüdőgyógyászhoz. Házi orvosát bal oldali mellkasi fájdalom, visszatérő láz, fogyás miatt kereste fel. Laborjaiban emelkedett CRP-szint (278,4 mg/l) mutatkozott, normál fehérvérsejtszám (8,49 G/l) mellett. A készült mellkasröntgen-felvételen mindkét oldali tüdőfelet érintő, primeren a bal tüdőcsúcsból kiinduló tüdőtumor lehetősége

vétel nem volt indokolt.

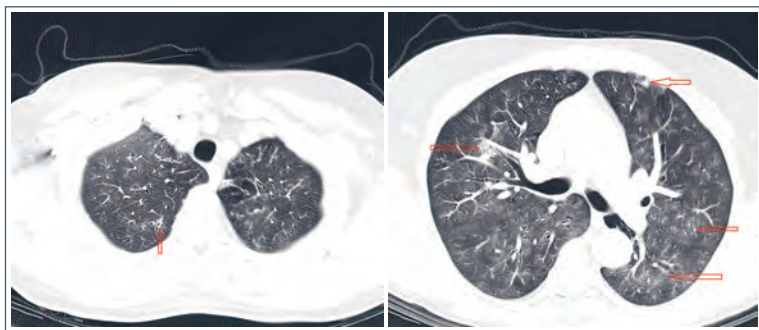
2021 december végén 3 hónapja tartó, progrediáló nehézlégzés, köhögés, hőemelkedés, hypoxia, emelkedett CRP (58,9 mg/l), microcytaer anaemia, magas D-dimer (4,67 $\mu\text{g/ml}$), mellkas-CT-n ismételten felmerülő víruspneumonia miatt (4. ábra) került fertőző osztályra Covid-19 kizárása és terápia céljából. Az osztályos Covid-

merült fel, így a tüdőgyógyászatra ennek igazolására küldték antibiotikus terápiát követően. Mellkas-CT-n tüdőtumor egyértelműen nem ábrázolódott (1. ábra), observációt követően a három hónapos kontroll-CT-n már jelentős regresszió látszott (2. ábra), a beteg panaszmentessé vált, így állapotromlását az ellátó tüdőgyógyász lassan regrediáló pneumóniának tartotta. A Covid-járvány, valamint a beteg időközben kialakult haemorrhagiás stroke-ja miatt gondozás nem történt.

2020 augusztusában sürgősségi osztályon jelentkezett a beteg nehézlégzés, köhögés miatt. Laborokban a CRP közel normálszintű volt (12,6 mg/l) D-dimer-emelkedés (1,40 $\mu\text{g/ml}$) mellett, ez utóbbi miatt, tüdőembolia kizárása céljából kért mellkas-CT-n mindkét oldali tüdőben gyulladós góccok ábrázolódtak (3. ábra). Amoxicillin/klavulánsav (terápia: Augmentin duo 875/125 mg) terápiával engedték haza, a CURB-65 és PSI alapján osztályos fel-



3. ábra. A nyilakkal jelölt területeken látható kis kiterjedésű beszűrődések hátterében ismételten pneumonia merült fel radiológiai leletezés alapján. (2020. augusztus, a Tolna Megyei Balassa János Kórház, Radiológiai Osztály felvétele)



4. ábra. A nyilakkal jelölt területeken látható beszűrődések hátterében Covid-19-pneumonia merült fel radiológiai leletezés alapján. (2021. december, a Tolna Megyei Balassa János Kórház, Radiológiai Osztály felvétele)

1. táblázat. A betegség időbeli lefolyása

2019	végtagzsibbadás, hátterében szenzomotoros axonvesztéses polyneuropathia
2020. 03.	mellkasi fájdalom, visszatérő láz, fogyás, hátterében kétoldali pneumonia
2020. 06.	tüdőgyógyászati kontroll, regresszió
2020. 08.	nehézlégzés, köhögés, hátterében kétoldali pneumonia
2020. 10.	thalamusvérzés, majd ezt követően idegi halláscsökkenés
2021. 12. 27–30.	hőemelkedés, nehézlégzés, köhögés hátterében kétoldali pneumonia
2022. 01. 09. – 02. 01.	subfebrilitas, köhögés hátterében kétoldali pneumonia
2022. 01. 24.	immunológiai eredetet feltételezve szteroid indul
2022. 02. 23.	ANCA-asszociált granulomatosis polyangiitis diagnózisa

protokollnak megfelelően, tekintettel arra, hogy hypoxia is fennállt, oxigénterápia, szteroid (inj. Solu-Medrol 2 × 40 mg) és ceftriaxon (Rocephin 1 × 2 g) indult. Panaszai egy nap alatt megszűntek, gyulladásos értékei regrediáltak, oxigénigénye megszűnt, doxycyclinnel (terápia: Doxycyclin 2 × 100 mg) hazaengedték pár napra. Ezt követően ismételt jelentkező láza, nehézlégzése miatt visszavették, levofloxacin (inj. Levofloxacin Kabi 1 × 500 mg) indítottak. Miután a Covid-19-infekciót többszöri PCR-tesztel (SARS/

2. táblázat. A betegen végzett mélylégúti PCR által kimutatható kórokozók

	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>agalactiae</i> , és <i>pyogenes</i>	<i>Klebsiella aerogenes</i> és <i>oxytoca</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i> csoport	<i>Acinetobacter calcoaceticus</i> - <i>baumannii</i> komplex
<i>Haemophilus influenzae</i>	<i>Proteus</i> spp.	<i>Moraxella catarrhalis</i>	<i>Pseudomonas aureginosa</i>	<i>Serratia marcescens</i>
<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>Chlamydia pneumoniae</i>	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	<i>Legionella pneumophila</i>
adenovírus	koronavírus	MERS koronavírus	influenzavírus	parainfluenzavírus
<i>Enterobacter cloacae</i> komplex	enterovírus	rhinovírus	metapneumovírus	RSV

SARS-CoV-2 RNS-kimutató valós idejű RT-PCR) kizárták, tüdőgyógyászatra helyezték (1. táblázat).

Mikrobiológiai mintavétel – mélylégúti PCR

Az 58 éves nőbeteg átvételekor a vezető tünet a gyengeség, a köhögés és a láz volt. Laborokban emelkedett CRP, microcytaer anaemia, thrombocytosis, emelkedett süllyedés és D-dimer volt látható. Mellkas-CT-n kétoldali infiltrátumok és tejüveghomályok ábrázolódtak (4. ábra). Pneumonia iránydiagnózisával készültek a vizsgálatok, melynek részeként mikrobiológiai mintavétel történt. Tekintettel arra, hogy a betegnek köpete nem volt, így köpettenyésztést elküldeni nem lehetett. Bronchoszkópos mintavételt követően tenyésztésre, valamint mélylégúti PCR-vizsgálatra is sor került. A mélylégúti PCR-vizsgálat előnyei közé tartozik, hogy kórokozók elleni szerek nem befolyásolják (a beteg ekkor már többféle széles spektrumú antibiotikumot kapott), több, különböző kórokozó azonosítható egyszerre, valamint, hogy gyors eredményt ad, ezáltal segít a megfelelő gyógyszer kiválasztásában (4). Hátránya viszont, hogy mintavételhez bronchoszkópia kell, intenzív laboratóriumi munkát követően az eredmények interpretálása gyakorlatot igényel, valamint drága vizsgálat, ugyanakkor, ha figyelembe vesszük, hogy szerepet játszik a kórházi fertőzések megelőzésében, kórházi tartózkodás csökkentésében, a cost-benefit elvet mérlegelve a vizsgálatnak előkelő helye van a pneumonia kivizsgálásában (4). Több tanulmány is készült, melyben a tenyésztéssel hasonlították össze, fő előnyének kiemelték, hogy atípusos baktériumokra, vírusokra szenzitívebb, többféle kórokozó azonosítására alkalmasabb (5–7). (A betegen végzett mélylégúti PCR által kimutatható kórokozókat a 2. táblázat tartalmazza.)

Mycobacterium tuberculosis Koch-tenyésztéssel és PCR-rel is negatívnak bizonyult. Sem a

mélylégúti PCR, sem a tenyésztés, sem hemokultúra kórokozó törzset nem igazolt.

Pneumonia után

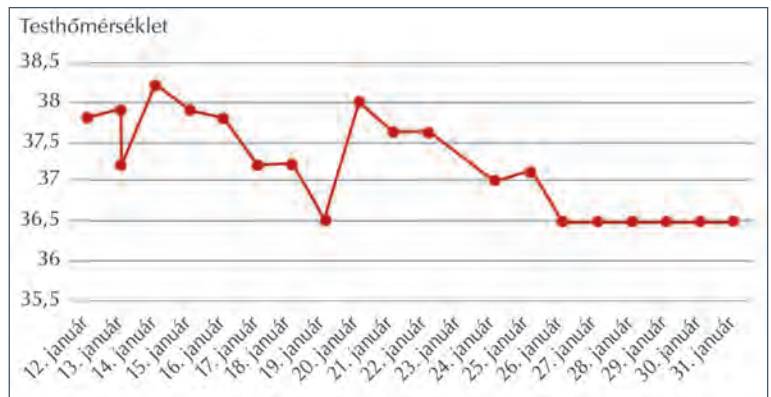
A mikrobiológiai ágens hiányára, a többszöri sikertelen antibiotikus terápiára és a klinikai képre tekintettel infekció elvethető volt, egyéb okok kivizsgálása indult.

A bakteriológiai mintavételi szempontból is végzett bronchoszkópia során hörgőben diffúzan kisebb petechiák ábrázolódtak; vérzés, idegentest, tumor nem volt, bronchusváladék-citológia negatív eredményt adott, eosinophilsejtszám-emelkedést sem detektáltunk a bronchialis lavage-ból. Gasztroszkópiával reflux, fistula kizárásra került. Hasi ultrahang, székletthemateszt és tumormarkerek negativitása alapján gastrointestinalis tumorra utaló eltérés nem látszott. Szérumelektroforézis, immunglobulinszintek, csontvelő-mintavétel, hematológiai vizsgálat alapján vérképzőszervi daganat, immundeficiens állapot sem igazolódott. Vizeletvizsgálat és vese-funkció eltérést nem mutatott. Fül-orr-gégészeti vizsgálat eltérést ekkor nem talált.

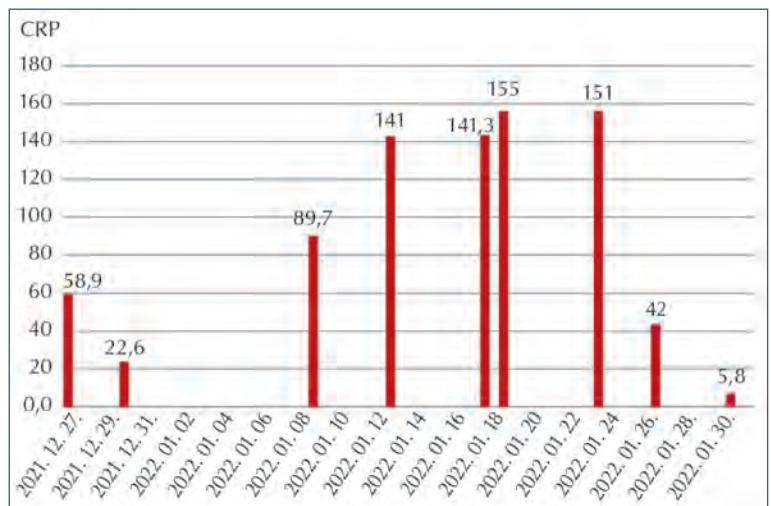
Fordulat a beteg történetében: Immunológia

Miután kórokozó ágens szerepe kizárható volt, szisztémás autoimmun betegség gyanúja merült fel, a többi vizsgálattal párhuzamosan emiatt immunológiai mintavétel történt. pANCA (perinukleáris mintázat) emelkedése igazolódott, a többi autoantitest (ANA, kettősszalú DNS, centromer, ENA, anti-Sm, anti-RNP, anti-SS-A, anti-SS-B, anti-Scl-70, anti-JO-1, hs-ANCA, cANCA) negatív volt.

Immunológiai eredet alapján szteroid adása (inj. Solu-Medrol 2×40 mg) indult, melynek hatására a beteg panaszai (gyengeség, nehézlégzés) rövidesen megszűntek, gyulladási értékei regrediáltak, láztalanodott, otthonába bocsáthatóvá vált (5. és 6. ábra). Ambuláns immunológiai konzíliumot követően a beteg az Immunológiai Osztályra került felvételre. Az ismételt fül-orr-gégészeti vizsgálat egyenetlen, granulált ornyálkahártyarészt, kevés mucopurulens váladékot igazolt, a leoltás negatív lett. A tüdőben látott infiltrátumok, a hörgőkben mutatkozó petechiák, az emelkedett gyulladási laborok, ANCA-pozitivitás, polyneuropathia, felső légúti érintettség alapján granulomatosisal járó polyangiitist véleményeztek.



5. ábra. A beteg testhőmérsékletének alakulása osztályos ellátása során. 2022. január 24-én szteroidkezelés indult, mely mellett a beteg láztalanná vált



6. ábra. A beteg CRP-szintjének alakulása osztályos ellátása során. 2022. január 24-én szteroidkezelés indult, mely mellett a beteg CRP-szintje normalizálódott

ANCA-asszociált granulomatosis polyangiitis (régienévén Wegener-granulomatosis)

Ez az immundepozitum nélküli nekrotizáló vasculitis a kis és közepes artériákat érinti, kifejeződő, de nem elsajtosodó granulomákat okozva (8). Ismeretlen etiológiájú betegség, mely bármely életkorban jelentkezhet (8). Az ANCA-asszociált vasculitisek csoportjába tartozik a mikroszkópos polyangiitis és eosinophil granulomatosis polyangiitisszel szindróma mellett (8). Főként a légzőtraktust és a veséket érinti (8, 9). Vasculitisekben a tüdő gyakran érintett, ez az érintettség azonban mind klinikailag, mind radiológiailag, mind szövettanilag jelentős variabi-

3. táblázat. ANCA-asszociált granulomatosus polyangiitis diagnosztikus kritériumai a 2022-es ACR/EULAR ajánlás alapján

Alapkritériumok	
Kis vagy közepes ereket érintő vasculitis igazolódott.	
Vasculitist utánzó kórképek kizárásra kerültek.	
Kritériumok	Pont
Orrüregi érintettség: véres orrváladékozás, orrdugulás, pörkösödés, fekélyesedés, septumdefektus/perforáció	+3
Porcérintettség: fül vagy orrporcgyulladás, rekedtség vagy stridor, endobronchialis érintettség, ornyereg-deformitás	+2
Vezetékes vagy idegi halláscsökkenés	+1
PR3-ANCA- vagy C-ANCA-pozitivitás	+5
MPO-ANCA- vagy P-ANCA-pozitivitás	-1
Szérumeosinophil $\geq 1000/\mu\text{l}$	-4
Szövettan: granuloma, granulomatosus gyulladás vagy óriássejtek	+2
Pauci-immun glomerulonephritis	+1
Képkotókon nodulusok, szövetszaporulat, üregképződés a tüdőben	+2
Képkotókon orrmelléküreg-gyulladás, konzolidáció vagy folyadék, illetve mastoiditis képe	+1
Diagnosztikus pontthatár	≥ 5

litást mutat, továbbá a vasculitisek közt is átfedés látható. Fő megjelenési típusai a tejüveghomályok, centrilobularis nodulusok, konzolidációk, bronchusfal-megvastagodások, reticularis mintázatok, mellkasi folyadék, crazy paving mintázatok, szolid vagy tejüvegszerű nodulusok. Például tejüveghomályok jelenhetnek meg mikroszkópos polyangiitisben, granulomatosissal járó polyangiitisben, eosinophil granulomatosis polyangiitisszel szindrómában, óriássejtes vasculitisben, ugyanakkor az ANCA-asszociált granulomatosus polyangiitisben megjelenhetnek crazy paving mintázatok, szolid vagy tejüvegszerű nodulusok, vagy tejüveghomályok (10). Jelen esetben is a mellkasi képkotókkal nem a betegségre legtipusosabb, jól körülhatárolt, kavitalódó, többszörös granulomák ábrázolódtak, hanem infiltrátumok, tejüveghomályok. Továbbá az ANCA-asszociált granulomatosus polyangiitis típusos tünetei közül az alábbiak nem jelentkeztek betegünknel: vérköpés, bőrkiütés, krónikus rhinitis, sinusitis, szájüregi, orr-, illetve oropharynxfekély, tracheostenosis, szemészeti gyulladás. Immunszerológia során pedig a cANCA (citoplazmamintázat) helyett a pANCA volt emelkedett. Laborparaméterek közül emelkedett süllyedést, anaemiát, thrombocytosist láttunk az eset kapcsán, erithrocyturia, proteinuria, valamint szérumkreatininszint-emelkedés csak a ké-

sőbbi stádiumban, a diagnózis felállítását követően jelentkezett.

A diagnózist a klinikum, a radiológiai, laboreredmények összegzése adja, nem egy tényező megléte (így például, habár ANCA-asszociált vasculitistról van szó, az ANCA-antitest pozitívítása hiányozhat is). A 2022-es EULAR-ajánlás alapján tíz diagnosztikus kritériumból szükséges 5 pontot elérni. A diagnosztikus kritériumokat a 3. táblázat mutatja (11).

Terápia

A beteget jelenleg a PTE Immunológiai Klinikája gondozza. Szteroidterápia (terápia: Medrol 1×8 mg) mellett proteinuria (0,5 g/nap) és mikroszkópos haematuria jelent meg, így tüdő- és veseérintettség miatt ciklofoszfamid indult szteroid-lökésterápia mellett (inj. Cyclophosphamid Sandoz 750 mg/m² havonta, terápia: Medrol 1×64 mg). Jó terápiás választ követően methotrexat (terápia: Methotrexate Orion heti 1×15 mg) fenntartó terápiára váltottak a kortikoszteroid fokozatos leépítése mellett. Jelenleg stabil, de amennyiben állapota ismételtlen progrediálna, rituximab indítása merül fel a jó hatékonyságot, a kedvezőbb mellékhatásprofil, valamint a 2022-ben megjelent ANCA-asszociált vasculitisek EULAR-ajánlását figyelembe véve (12).

Összegzés

Több alkalommal pneumonia diagnózisával kezelt nőbeteg esete kapcsán a felmerülő diagnosztikus lépések kerültek bemutatásra. Vezető tünetek a visszatérő láz, köhögés, emelkedett CRP, mellkas-CT-n látott infiltrátumok voltak. Bronchoszkópos mintavétellel, mélylégúti PCR használatával sem sikerült kórokozót kimutatni. A fertőző ágens hiányát, a korábban alkalmazott széles spektrumú antibiotikus terápiák sikertelenségét is figyelembe véve a vizsgálatok az alábbiakkal egészültek ki: gasztroszkópia, hasi ultrahang, széklethemateszt, tumormarkerek, szérumelektroforézis, csontvelő-mintavétel, hematológiai vizsgálat, vizeletvizsgálat. Ezek negativitása és az időközben elkészülő immunológiai laborokban észlelt ANCA-pozitivitás alapján szisztémás autoimmun betegség gyanúja merült fel, mely végül egy nem típusos megjelenésű granulomatosissal járó polyangiitis volt, mely immunológiai konzíliumot követően, a tüdőben észlelt infiltrátumok, a hörgőkben mutatkozó

petechiák, az emelkedett gyulladásos laborok, ANCA-pozitivitás, polyneuropathia alapján került megállapításra. A típusos tünetek közül kivizsgáláskor az alábbiak nem jelentkeztek a betegnél: vérköpés, bőrkiütés, sinusitis, szájüregi fekély, szemészeti gyulladás, véres, pörkös orrváladékozás. Haematuria, proteinuria, vesefunkciós eltérések a szteroidterápia megkezdését követően alakultak ki, ezért alkalmazására volt szükség. Jelenleg methotrexat fenntartó terápián van.

Habár a pneumonia a tüdőinfiltrátumok leggyakoribb oka, mellyel minden orvosszakma rendszeresen találkozik, ismétlődése esetén, vagy amennyiben diagnózisa nem egyértelmű, további vizsgálata szükséges. Ennek része a tüdőgyógyászati vizsgálat, a fenntartó tényezők kizárása, valamint a fertőző ágens kimutatása. Ez utóbbi részeként a köpet vizsgálata az elsődlegesen javasolt mintavétel, de amennyiben

bronchoszkópia történik, mélylégúti PCR elvégzése is megfontolandó, annak előnyeit és hátrányait mérlegelve. Ha pedig a pneumonia nem igazolható, szisztémás betegség gyanúját is fel kell vetni és ez irányú vizsgálatokat is kell indítani, főként, ha egyenél több szervet érintő tünettel állunk szemben, a malignitás kizárása mellett szisztémás autoimmun betegségre is gondolni kell. Ugyanakkor egy vasculitisszel gondozott betegnél is szimultán fennállhat pulmonalis infekció, melyre a gondozás során figyelni szükséges.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

A szerzők köszönetüket fejezik ki a Tolna Vármegei Balassa János Kórház Radiológiai Osztályának, labor diagnosztikájának és a Pécsi Tudományegyetem Immunológiai Klinikájának a képzővizsgálatok felvételeiért és az eset kivizsgálása során nyújtott segítségükért!

Irodalom

1. Losonczy Gy, Müller V, Horváth G, Tamási L. Pulmonológia. Budapest: Medicina Zrt.; 2020. p. 543-4.
2. Losonczy Gy, Müller V, Horváth G, Tamási L. Pulmonológia. Budapest: Medicina Zrt.; 2020. p. 367-89.
3. Balikó Z, Sárosi V. Pulmonológia. Budapest: Medicina Zrt.; 2020. p. 74-83.
4. Alby K, Mitchell SL. Lower respiratory multiplex panels for the detection of bacterial and viral infections. *Clin Microbiol Newsl* 2018;40(16):131-6. <https://doi.org/10.1016/j.clinmicnews.2018.07.005>
5. Johansson N, Kalin M, Tiveljung-Lindell A, Giske CG, Hedlund J. Etiology of community-acquired pneumonia: increased microbiological yield with new diagnostic methods. *Clin Infect Dis* 2010;50(2):202-9. <https://doi.org/10.1086/648678>
6. Aydemir O, Aydemir Y, Ozdemir M. The role of multiplex PCR test in identification of bacterial pathogens in lower respiratory tract infections. *Pak J Med Sci* 2014;30(5):1011-6. <https://doi.org/10.12669/pjms.305.5098>
7. Serigstad S, Markussen D, et al and The CAPNOR Study Group. Rapid syndromic PCR testing in patients with respiratory tract infections reduces time to results and improves microbial yield. *Sci Rep* 2022;12:326. Published online 2022 Jan 10. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-03741-7>
8. Gerd H, et al. Belgyógyászat. Budapest: Medicina Könyvkiadó Zrt.; 2015. p. 888-90.
9. Czirják L. Reumatológia. Budapest: Medicina Könyvkiadó Zrt.; 4. kiadás 2019. p. 113-21.
10. Palmucci S, et al. Pulmonary vasculitides: A radiological review emphasizing parenchymal HRCT features. *Diagnostics* 2021;11(12):2318. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11122318>
11. Pyo JY, Lee LE, Park Y. Comparison of the 2022 ACR/EULAR Classification Criteria for Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis with Previous Criteria. *Yonsei Med Journal* 2023;64(1):11-7. <https://doi.org/10.3349/ymj.2022.0435>

Vérképzőrendszeri eltérések és koagulációs zavarok közösségben szerzett pneumoniához társuló szepszisben

BOZÓKY GÉZA, RUBY ÉVA, MOHOS ANDREA

HEMATOPOIETIC ABNORMALITIES AND COAGULOPATHY IN COMMUNITY ACQUIRED PNEUMONIA ASSOCIATED SEPSIS

A szepszissel szövődött, közösségben szerzett pneumoniában a sokszervi funkciózavar mellett gyakorta jelentkeznek különböző súlyosságú vérképzőrendszeri eltérések és a haemostasisrendszer zavarai. A 2012–2020 közötti időszakban 1826 betegben kórisméztünk közösségben szerzett pneumoniát, közülük 218 esetben a jellegzetes klinikai tünetek és laboratóriumi eltérések alapján szepszis kialakulását észleltük. Ezen szeptikus betegeinkben vizsgáltuk az anaemia előfordulásának gyakoriságát, súlyosságát, a fehérvérsejtek mennyiségi és minőségi változásait, a thrombocyták számbeli eltéréseit, valamint az alvadási rendszerben bekövetkezett kóros irányú történéseket. Szeptikus betegeinkben a leggyakoribb jellegű vérképzőrendszeri eltérésnek az anaemia (n = 159) és a leukocytosis (n = 151) bizonyult. Extrém fokú leukocytosis (fehérvérsejtszám > 50000/μl) hat esetben kórisméztünk. A fehérvérsejtszám csökkenését (leukopenia, agranulocytosis) 34 betegben észleltük. Három esetben igazolódott leukemoid reakció: a leukocytosis mellett a perifériás vérképben kifejezett balra tolt fehérvérsejtrendszeri eltérések, valamint myelocyták, metamyelocyták voltak láthatók, néhány atípusos myeloid sejt jelenléte mellett. Egy betegben a Jamshidi-módszerrel végeztünk crista-biopsziát, mivel a perifériás vérképben súlyos fokú pancytopenia igazolódott. A crista-biopszia szövettani feldolgozása, értékelése myelodysplasiás jellegű csontvelőeltéréseket igazolt. Szeptikus betegeinkben vizsgálva a thrombocyták mennyiségi változásait, a thrombocytopenia előfordulása dominált (n = 82).

In patients with community acquired pneumonia associated sepsis, there are emerging frequently hematopoietic changes and disturbed haemostasis of varying severity as a part of the multiorgan dysfunctions. Between 2012 and 2020, we diagnosed community acquired pneumonia in 1826 patients. Among them, we recognised 218 cases of developing sepsis with typical symptoms and laboratory changes. In these septic patients, we registered the frequency and severity of anaemia, the quantitative and qualitative changes of leucocytes, the numerical abnormalities of platelets, and the pathologic haemostasis. The septic patients' most frequent hematopoietic disorders were anaemia (n=159) and leucocytosis (n=151). Extremely severe leucocytosis (white blood cell count >50000/microlitre) was diagnosed in six patients. Decreased leucocyte count (leucopenia, agranulocytosis) was detected in 34 cases. There were three cases of leukemoid reaction: in prevalent leucocytosis we observed myelocytes, metamyelocytes and some atypical myeloid cells in the peripheral blood. In one patient crista biopsy was performed with Jamshidi technic, due to severe pancytopenia in the peripheral blood count. The histology of the crista biopsy revealed myelodysplastic bone marrow characteristics. In our patients with sepsis, concerning the number of platelets, the thrombocytopenia dominated (n=82).

**közösségben szerzett pneumonia,
szepszis,
mennyiségi és minőségi vérképzőrendszeri
eltérések,
alvadási rendszer zavarai**

**community acquired pneumonia,
sepsis,
quantitative and qualitative hematologic
changes,
disorders of the haemostasis**

dr. BOZÓKY Géza (levelező szerző/correspondent), dr. RUBY Éva, dr. MOHOS Andrea: Bács-Kiskun Vármegyei Oktatókórház, Kecskemét, Tüdőbelgyógyászati Osztály/Bács-Kiskun County Hospital, Department of Pulmonology and Internal Medicine; H-6000 Kecskemét, Nyíri u. 38. E-mail: bozokyg@freemail.hu

Érkezett: 2023. április 25. Elfogadva: 2023. június 30.

<https://doi.org/10.33616/lam.33.0355>

Aszepszis a fertőző képességgel bíró mikroorganizmus és az általa megfertőzött szervezet immun-, inflammációs és koagulációs rendszere közötti interakció eredményeként következik be (1, 2). A szervezet fertőzésre adott válaszreakciói és az infekciót kiváltó kórokozó gyulladást előidéző hatása a meghatározó jelentőségű patogenetikai tényező a szepszis kialakulásában (1). A szervezetbe behatoló kórokozók a szepszist nem közvetlen módon idézik elő, hanem a macrophagokra, leukocytákra, monocytákra és a kiserek endotheliumára hatva endogén mediátorok fokozott termelésének és felszabadulásának az elősegítésével (1–4). A komplex patológiás történések következtében a parenchymás szervek microvasculaturájának a károsodása jön létre, miáltal sokszervi funkciózavar (MODS) alakulhat ki, súlyosabb kórfarmákban pedig sokszervi elégtelen működés tünetei jelentkezhetnek (1, 2, 5). A sokszervi funkciózavar mellett, azzal egyidejűleg a vérképzőrendszer minden elemében és a koagulációs szisztémában is alapvető változások következnek be, melyek jelezhetik a szepszis súlyosságát, befolyást gyakorolnak annak súlyosságára és lefolyására, és hatással vannak a gyógyhajlamra is (3). 1826, igazolt CAP miatt osztályunkon kezelt beteg retrospektív vizsgálatát végeztük el. A CAP jellemző eltéréseinek elemzése mellett arra kerestünk választ, hogy milyen gyakorisággal társul szepszis a pneumoniához, s melyek a szeptikus kórfolyamatok jellegzetességei és súlyossági fokozatai. A szepszisben szenvedő betegekben előforduló vérképzőrendszeri eltérések mennyiségi és minőségi jellemzőit, valamint a koagulációs rendszer kóros irányú változásait elemeztük, értékeltük. Korábbi munkánkban beszámoltunk a szepszis klinikai megjelenésével kapcsolatos tapasztalatainkról (2), valamint a pulmonalis infekciókhoz társuló vérképzőrendszeri eltérésekről (6). Jelen közleményünkben a CAP-hoz társuló, szepszisben előforduló vérképzőrendszeri anomáliák jellegzetességeit és koagulációs zavarait taglaljuk.

Szepszissel szövődött, közösségben szerzett pneumonia klinikai jellemzői és a vérképzőrendszer elemeinek vizsgálata

2012–2020 közötti időszakban közösségben szerzett pneumonia (CAP) kórisméjével osztályunkon kezelt betegek dokumentációit elemeztük. A retrospektív vizsgálatok alapján 1826

RÖVIDÍTÉSEK

CAP: közösségben szerzett pneumonia
 CRP: C-reaktív protein
 CURB-65: tudatállapot változása, szérum-urea-nitrogén, légzésszám, vérnyomás, életkor
 DIC: disszeminált intravasculáris koaguláció
 FVS: fehérvérsejt
 Hb: hemoglobin
 HUS: haemolyticus uraemiás szindróma
 ISTH: Nemzetközi Thrombosis és Hemostasis Társaság
 MODS: sokszervi funkciózavar szindróma
 PSI: pneumonia súlyossági index
 qSOFA: lépcsőzetes szervi elégtelenség gyors vizsgálata
 SOFA: lépcsőzetes szervi elégtelenség vizsgálata
 SIRS: szisztémás gyulladással válasz szindróma
 TTP: thromboticus thrombocytopeniás purpura
 VVT: vörösvérsejt

1. táblázat. Mellkasröntgen-felvételeken észlelt eltérések közösségben szerzett pneumoniában (n = 1826)

Radiológiai eltérések	Betegszám (n/%)
Egyoldali egy tüdőlebenyi érintettség	426/23
Egyoldali több tüdőlebenyi infiltrátum	372/20
Bilaterális több tüdőlebenyi beszűrődés	315/17
Teljes egyoldali tüdőfedettség	268/14
Pleuralis fluidum megléte	213/5
Kavitáció	96/5

beteg kórtörténete bizonyult feldolgozásra alkalmasnak. Minden esetben kétirányú mellkasröntgen-felvétel igazolta a CAP fennállását. A röntgenfelvételeken ábrázolódó eltéréseket összefoglaló 1. táblázatból kiolvasható, hogy a betegek többségében kiterjedt pneumonia igazolódott. Az általános klinikai tünetek közül a láz, a nehézlégzés, a mellkasi fájdalom, a köhögés és nagyfokú gyengeség bizonyult a leggyakoribbnak (2. táblázat). A 3. táblázatban a jellemző klinikai tüneteket és laboratóriumi eltéréseket foglaltuk össze: hipotenzio, tachycardia, tachypnoe, alacsonyabb oxigénszaturáció, vércukor- és CRP-szint-emelkedés, leukocytosis

volt a leggyakoribb. A pneumonia kórismézésével egyidejűleg meghatároztuk a kórfolyamatok súlyossági fokozatát a CURB-65 és a PSI alapján (2, 7). A PSI szerint 708 beteg a mérsékelt súlyos II–III. stádiumú csoportba (70–90 pont) tartozott, 1128 eset pedig a kedvezőtlen klinikai stádiumú, IV–V. kategóriába volt sorolható (91–130 pont). Az 1826 beteg közül 436 esetben történt komputertomográfias angiográfia az emelkedett D-dimer-érték, a haemoptoe, a sinus tachycardia, a pitvarfibrillációs tachyarrhythmia miatt. 184 esetben akut nem masszív pulmonalis embolia igazolódott. Ennek következtében 1102, CAP-ban szenvedő beteg további vizsgálatát végeztük.

A *szeptikus betegek* súlyossági állapotának meghatározása a korábbi években az SIRS definíciója alapján történt, melyet a hiperventiláció ($\text{PaO}_2 < 32$ Hgmm), tachycardia, magas láz, valamint a leukocytosis vagy leukopenia jellemez (8). Ezen korábbi ajánlás három súlyossági kórformát különít el: szepszis = SIRS + infekció; súlyos szepszis = SIRS + infekció + szervi diszfunkció; szeptikus sokk = súlyos szepszis + hipotenzio (adekvát folyadékpótlás ellenére) (8, 9). A 2016-ban megtartott nemzetközi konszenzuskonferencia ajánlása szerint („Sepsis = 3”) lokális infekció (akut gyulladással járó kórfolyamat); szepszis (infekció + szervi elégtelenség); szeptikus sokk (szepszis + refrakter hipotenzio + emelkedett szérumlaktátszint) különíthető el (10). A sokszervi diszfunkció meghatározását a qSOFA kritériumok (légzésszám > 22 /min, megváltozott mentális status és hipotenzio), valamint a SOFA értékelése alapján javasolt végezni (9, 10): a SOFA-score respiratorikus, cardiovascularis, hepaticus, renalis, neurológiai és koagulációs rendszerek diszfunkcióját vizsgálja és pontozza (9).

Az 1102 beteg közül a súlyossági fokozat meghatározása alapján 32 betegben *szeptikus sokk* igazolódott, ezen betegeket a Központi Intenzív Osztályra áthelyeztük, a további kezelésük ott folytatódott. 218 esetben típusos szepszis klinikai tüneteit és laboratóriumi jellegzetességeit észleltük. Az általános klinikai tünetek (láz, mellkasi fájdalom, nehézlégzés, köhögés, nagyfokú gyengeség, elesettség) mellett a szepszis kialakulására utaló jellemzőket figyeltünk meg (4. táblázat): a hipotenzio, magas légzésszám, csökkent oxigénszaturáció, emelkedett CRP- és plazmaprocalcitonin-érték volt a leggyakoribb. Az antibiotikum-kezelés elkezdése előtt végeztünk hemokultúrát, és 86 szeptikus betegben igazolódott patogén kórokozó: a leggyakoribbnak a *Streptococcus pneumoniae*

2. táblázat. Általános klinikai tünetek közösségben szerzett pneumoniában, betegeinkben

Általános klinikai tünetek	Betegszám (n = 1826)
Életkor	66,8 / 44–82
Nemek	nő: 873, férfi: 951
Láz	1588
Hidegrázás	690
Mellkasi fájdalom	1324
Köhögés, köpetürítés	1382
Általános tünetek (gyengeség, fogyás, étvágytalanság)	1296
Tudatzavar	395

3. táblázat. Jellemző klinikai tünetek közösségben szerzett pneumoniában, betegeinkben (n = 1826)

Klinikai tünetek és laboratóriumi eltérések	Eredmények
Láz (°C)	38,8 (38,6–39,6)
Pulzusszám/perc	118 (94–132)
Szisztolés vérnyomás (Hgmm)	108 (69–138)
Diasztolés vérnyomás (Hgmm)	68 (64–86)
Légzésszám/perc	28 (22–36)
Oxigénszaturáció (%)	86 (80–92)
Vércukorszint (mmol/l)	9,6 (6,6–14)
Ureanitrogén-szint (mmol/l)	12 (9,4–17,0)
Fehérvérszám (μl)	13 400 (11 000–17 600)
Hemokultúra-pozitivitás	n = 367

4. táblázat. Jellemző klinikai tünetek és laboratóriumi eltérések szepszissel szövődött közösségben szerzett pneumoniában, betegeinkben (n = 218)

Klinikai tünetek	Betegszám (n = 218)
Láz $> 38,5$ (°C)	179
Hypothermia < 36 (°C)	14
Pulzusszám > 90 /min	189
Tachypnoe: légzésszám > 30 /min	176
Hipotenzio: szisztolés RR < 90 Hgmm	138
Hipotenzio: diasztolés RR < 60 Hgmm	92
Artériás hypoxaemia: $\text{PaO}_2 < 80$ Hgmm	159
C-reaktív protein (mg/l)	168 (112–220)
Plazmaprocalcitonin (μl/l)	4,6 (1,6–10)
Szérumurea-nitrogén (mmol/l)	14 (10–19,6)
Vércukor (mmol/l)	10,8 (8,2–18,9)
Alterált mentális státusz	97
Pozitív hemokultúra*	86

*A részletek a szöveg részben olvashatók.

5. táblázat. Vérbérvizsgálórendszeri eltérések szeptikus klinikai tüneteivel járó betegeinkben

Klinikai tünetek	Betegszám (n = 218)
Anaemia	
Hemoglobin < 120/g (83–114)	159
hypochrom microcytaer	72
normochrom normocytaer	112
vérvesztéses	21
B ₁₂ -vitamin-hiány	11
haemolyticus	2
Fehérvérsejt-eltérések	
leukocytosis: FVS > 12 000/μl	151
extrém leukocytosis: FVS > 50 000/μl	6
leukemoid reakció	3
leukopenia: FVS: < 1800/μl	29
agranulocytosis FVS < 500/μl	4
Thrombocyták eltérései	
thrombocytosis: THR > 400 000/μl	58
thrombocytopenia: THR < 100 000/μl	82
Csontvelői rendellenesség	
myelodysplasiás jellegű csontvelőkép	
Coagulopathia	
disszeminált intravasculáris koaguláció	

THR: thrombocyták

(n = 38), a *Haemophylus influenzae* (n = 13) és a *Staphylococcus aureus* (n = 11), bizonyult. A többi esetben közel egyforma gyakorisággal észleltünk *Pseudomonas aeruginosa*, *Moraxella catarrhalis* és *Legionella pneumophyla* által okozott infekciót. Szeptikus betegeinkben elemeztük a társbetegségek fennállását is. A 218 beteg közül 149 esetben fordult elő már korábban kórismételt és kezelt megbetegedés: a különböző cardiovascularis kórképek (n = 36), a COPD (n = 32), valamint a korábban kezelt malignus megbetegedések (n = 22) fordultak elő leggyakrabban. Kisebbszámúban észleltük a diabetes mellitus (n = 20), a májbetegségek (n = 15) és neurológiai kórfolyamatok (n = 17) mint társbetegségek fennállását.

A 218 szeptikus betegben vizsgáltuk a vérbérvizsgálórendszer működésére utaló eltéréseket: minden esetben hetente legalább két alkalommal értékeltük a hemoglobin- és hematokritértéket, a VVT-számot, a mennyiségi és minőségi FVS-eltéréseket, a thrombocyták számbeli változásait, valamint az alvadási rendszer működését jelző laboratóriumi értékeket (protrombinidő, parciális tromboplastinidő, szérumbifibrinogén, D-dimer) is. Amennyiben a vérbérvizsgálórendszeri értékek súlyosfokú eltérést jeleztek, a monitorizálást

naponként folytattuk. Meghatároztuk a szérumvas-, folsav- és B₁₂-értékeket, az öszvaskötő kapacitást, a transzferrinszintet, és a direkt és indirekt Coombs-tesztet is.

A szeptikus betegek kezelésében meghatározó jelentőségű az antibiotikum megfelelő megválasztása: betegeinkben az antibiotikum-kezelés alapvető szempontja volt, hogy az empirikusan alkalmazott gyógyszer hatásos legyen mind a Gram-pozitív, mind pedig a Gram-negatív kórokozók, valamint az „atípusos” mikrobák ellen is. Hemokultúra-pozitivitás eseteiben kizárólag célzott antibiotikum-kezelést alkalmaztunk. Emellett szükség szerinti folyadék- és elektrolitpótlást, a szénhidrát-anyagcsere korrekcióját, nem invazív oxigénkezelést, a sav-bázis eltérések rendezését végeztük, preventív LMWH-kezelést alkalmaztunk. Vesepótló kezelésre átmenetileg négy esetben volt szükség.

Vérbérvizsgálórendszeri eltérések szeptikus klinikummal járó betegeinkben

Szeptikus betegeinkben elvégzett vizsgálatok szerint leggyakoribbnak az *anaemia* bizonyult (n = 159, 73%) (5. táblázat). Az esetek nagyobb hányadában (n = 91) kifejezett anaemiát észleltünk, a hemoglobinérték 83–100 g/l között volt. Az anaemia 112 betegben normochrom-normocytás jellegű volt, 72 betegben pedig hypochrom-microcytás vérszegénységet találtunk, mely esetekben alacsony szinten volt a szérumvasérték (2–5 μmol/l). Tizenegy esetben B₁₂- és folsavhiány is hozzájárult az anaemia kialakulásához. Huszonegy betegben okkult gastrointestinalis vérzés (ulcerosus oesophagitis, ventricularis eróziók) fokozta az anaemiát. Haemolyticus anaemia két esetben igazolódott.

A fehérvérsejtek mennyiségi és minőségi eltéréseinek vizsgálata során az esetek jelentős részében (n = 151, 69%) változó mértékű leukocytosist (FVS-szám 12 000–19 000/μl) észleltünk. Közülük hat betegben extrém fokú volt a leukocytosis (FVS > 50 000/μl), s a perifériás minőségi vérbérvizsgálórendszeri eltéréseket figyeltünk meg. Három betegben leukemoid jellegű minőségi vérbérvizsgálórendszeri eltérések igazolódtak: 3–5%-ban myelocytákat, metamyelocytákat látunk, s elvétve 1-1 atípusos formátumú myeloid sejt is megfigyelhető volt. Ezen esetekben a FVS-szám meghaladta a 20 000/μl értéket. Leukopeniát (FVS < 1800/μl) 29 betegben, agranulocytosist (FVS < 500/μl) pedig négy esetben észleltünk. Egy szeptikus betegben súlyos pancytopenia

miatt Jamshidi-módszer szerint cristabiopsziát végeztünk, melynek szövettani értékelése során myelodysplasiás jellegű csontvelői eltérések igazolódtak.

Mérsékelt fokú *thrombocytaszám*-emelkedést (400 000–600 000/ μ l) a szeptikus kórfolyamatok kezdeti szakaszaiban, 58 betegben észleltünk. Néhány nappal a szepszis kezdeti tüneteinek jelentkezése után azonban már kizárólag változó súlyosságú thrombocytopenia (40 000–80 000/ μ l) igazolódtott 82 betegben. Thrombocytopeniával közvetlen összefüggésbe hozható belszervi eredetű vérzéses komplikációt nem észleltünk.

A 218 szeptikus beteg közül hat esetben állítottuk fel a *DIC* kórisméjét (5. táblázat).

Az anaemia kialakulásának okai szepszisben

A szepszisben gyakran kialakuló *anaemia kórok-tanában* a fertőző ágens által kiváltott gyulladásnak van meghatározó patogenetikai szerepe (3). A szisztémás gyulladás hatására csökken az eritropoetin képződése, a VVT-k elősejtjeinek az eritropoetin érzékenysége a csontvelőben mérséklődik, miáltal ezen sejtek differenciálódási és proliferációs képessége visszaszorul, s az élettartamuk is csökken (4, 11). A szepszis a VVT-k deformabilitásának a csökkenését eredményezi, melynek következtében a viszkozitás fokozódik, a mikrocirkuláció és a szöveti perfúzió romlásával egyidejűleg az oxigéntranszport is károsodik (11). A szepszisben kialakuló anaemiát súlyosbíthatják a nemritkán előforduló okkult gastrointestinalis vérzések, amelyek a szérumvasszint további csökkenését eredményezik (12). A szepszis manifesztációját megelőzően kórismézett és kezelt krónikus megbetegedések (máj- és vesebetegségek, immunológiai folyamatok, tartós szteroidkezelés, daganatos betegségek, diabetes mellitus) is hozzájárulnak az anaemia súlyosbodásához (3).

Szeptikus betegekben észlelt anaemia mértéke összefüggésben volt a szepszis súlyosságával. A jelentős fokú anaemia szinte kivétel nélkül a PSI szerinti súlyos klinikai stádiumú (IV–V. kategória) betegekben fordult elő. A klinikai tapasztalatok és szakirodalmi adatok igazolják, hogy a szeptikus kórfolyamatok oki kezelése, valamint a hiányzó, vérsejtképzéshez szükséges faktorok pótlása (vas, folsav, B₁₂) az anaemia mértékének javulásához, majd pedig annak rendeződéséhez vezetnek. VVT-szuspenzió alkalmazása kizárólag igen súlyos fokú anaemia (Hb < 85 g/l) eseteiben indokolt és szükséges.

A fehérvérsejtek mennyiségi és minőségi eltérései szepszisben

A súlyos infekciók által okozott pulmonalis gyulladással járó folyamatokban a mennyiségi jellegű FVS-eltérések dominálnak: az igen gyakran észlelhető *változó mértékű leukocytosis* a fokozott csontvelői sejtes aktivitás következménye (13). A csontvelőben a myeloid elősejtek érésének a folyamata felgyorsul, a proliferáció megsokszorozódik, ezáltal a perifériás keringésben nagyszámban jelennek meg az érett FVS-ek mellett éretlenebb myeloid sejtek is, melynek következtében kifejezetten balra tolt vérkép jellegzetességek figyelhetők meg (3, 13). *Extrém fokú leukocytosis* során jelentősen emelkedett FVS (50 000/ μ l) számot észlelünk. Azon esetekben, amikor a balra tolt perifériás vérképben éretlenebb FVS-elősejtek (myelocyták, metamyelocyták) mellett néhány százalékban atípusos morfológiájú sejtek is megjelennek, *leukemoid reakcióról* beszélhetünk (3, 13). A sokszínű, esetenként bizarrnak tűnő perifériás vérkép ellenére azonban a csontvelőkép intakt, patológiás sejtzapórolat nem igazolható. Úgy látszik, hogy mind a perifériás *FVS-szám csökkenése* (leukopenia, agranulocytosis), mind pedig a myeloid elősejtek megjelenése esetén a szepszis kedvezőtlen kórfolyására lehet számítani (13).

Tudomásunk szerint első alkalommal tudtunk megfigyelni és igazolni szepszisben *myelodysplasiás jellegű csontvelői eltéréseket*: súlyos perifériás pancytopenia kialakulása miatt végeztünk cristabiopsziát, melynek révén nyert minta feldolgozása és elemzése igazolta ezen eltérést. A szepszis eredményes kezelése során a perifériás vérkép lassan, fokozatosan javult, majd pedig normalizálódott. Ezt követően újabb cristabiopsziát végeztünk a „de novo” myelodysplasiás szindróma kizárása céljából, amelynek során azonban sem mennyiségi, sem pedig minőségi jellegű csontvelőeltérések már nem igazolódtak.

Thrombocyták mennyiségi eltérései szepszisben, koagulációs zavarok elemzése

Szeptikus kórfolyamatok kezdeti szakaszaiban átmenetileg mérsékelt fokú thrombocytaszám-emelkedés fordult elő eseteinkben, a szepszis előrehaladtával azonban a *thrombocytopenia* kialakulása volt jellemző. Az irodalmi adatok alapján szepszisben 20%-os gyakorisággal jelentkezik thrombocytopenia, súlyos klinikai tünetekkel járó esetekben azonban 35–59%-ban fordul elő vérlemezkeszám-csökkenés (3, 14). Szepszis

6. táblázat. Szepsziszhez társuló coagulopathia (SIC) és a disszeminált intravasculáris koaguláció (DIC) jellemzői a Thrombosis és Haemostasis Nemzetközi Társaság (ISTH) ajánlása alapján (18)

Laboratóriumi eltérések	Pontok	SIC	DIC
Thrombocytaszám ($\times 10/l$)	2	<100	<50
	1	>100; <150	>50; <100
FDP v. D-dimer	3	–	jelentős emelkedés
	2	–	mérsékelt emelkedett
	1	–	normál
Protrombinidő-INR	2	>1,4	>6
	1	>1,2; <1,4	>3; <6
Fibrinogén (g/l)	1	–	<1
SOFA súlyossági index	2	>2	–
	1	1	–
Össz-súlyossági index		>4	>5

FDP: fibrinogén/fibrin degradációs produktum, INR: nemzetközi normalizált ráta, SOFA: lépcsőzetes szervi elégtelenség vizsgálata

következményeként a parenchymás szervek kis ereiben a sérült endotheliumhoz kötődő thrombocyták destruktója és szekvesztrációja következik be mikroaggregátumok kialakulásával (3, 14, 15). A gyulladáshoz mediátorok fokozott képződése elősegíti a thrombocyták leukocytákkal történő interakcióját, amely kóros folyamat hatására a thrombocyták élettartama tovább csökken (14, 15). A thrombocytopenia kialakulásában az immunpatomechanizmus is lényeges: a thrombocytákhoz kötődni képes autoantitestek a destruktó révén tovább csökkentik a thrombocyták számát, élettartamát (16).

Szepsziszhez gyakran társulnak koagulációs eltérések is, melyek tovább súlyosbítják a szeptikus betegek klinikai állapotát és kedvezőtlen hatást gyakorolnak a gyógyhajlamra (17–20). A coagulopathiák közül a DIC kialakulásának a gyakorisága és jelentősége emelhető ki. A 218 szeptikus beteg közül hat esetben állítottuk fel a DIC kórisméjét (5. táblázat). Mindegyik betegben a szepszis legsúlyosabb klinikai megjelenésének időszakában észleltük a DIC kialakulását. Kivétel nélkül a szűrcsatornából eredő tartós vérzés hívta fel a figyelmet a betegségre. Emellett fogínyvérzés, orrvérzés, haemoptoe és haematuria fordult elő eseteinkben. A laboratóriumi vizsgálati eltérések közül az igen alacsony thrombocytaszám (<10 000/ μ l), a jelentősen megnyúlt protrombin- és parciális tromboplastinidő, alacsony fibrinogénszint, valamint a fibrin/fibrinogén degradációs produktumok (D-dimer) emelkedett értéke volt észlelhető DIC-ben szenvedő betegekben. Az ISTH által javasolt meghatározás szerint a DIC a koagulációs rendszer kifejezett

intravasculáris aktivációját jelenti, melynek következtében a parenchymás szervek kis ereiben multiplex microthrombusok alakulnak ki (18–20). A súlyos dekompenzált DIC eseteiben a szisztémás intravasculáris koaguláció kiváltotta sokszervi funkciózavar, valamint a véralvadási faktorok és thrombocyták felhasználódása következtében kialakuló haemorrhagiás jelenségek egyidejűleg jelentkeznek, hangsúlyozza az ISTH (18–20).

A haemostasis rendszerének thromboticus irányú eltolódásához a fibrinolysis folyamatának a gátlása és az antithromboticus hatású fehérjék (antitrombin, protein C, protein S) csökkent működése is hozzájárul (15, 17, 19).

Az ISTH ajánlására az utóbbi években vált elfogadottá a SIC („sepsis-induced coagulopathia”) definíciója (18, 19, 21): ennek jellemzői a thrombocytopenia, a megnyúlt protrombinidő és a SOFA súlyossági fokozat, mely elsősorban respiratorikus, cardiovascularis, hepaticus és renalis jellegű funkciózavar kialakulását jelenti (6. táblázat). DIC esetén a súlyossági fokozatot jelentő összpontszám 5 vagy e feletti, míg SIC-ben ugyanezen érték 4 vagy alatti (6. táblázat). A táblázatból és a pontértékekből következik, hogy SIC esetén a szervi diszfunkció áll a patológias folyamat középpontjában, DIC-ben pedig az alvadási rendszer eltérései (alvadási faktorok és thrombocyták jelentős mértékű csökkenése) a jellemzők (19). A SIC klinikai alkalmazásának az előnye és lényege abban áll, hogy igen kifejezett szenzitivitást mutat a koagulációs rendszer korai, kezdeti kóros tüneteinek a megjelenésekor, időben megelőzi a valódi, típusos DIC kialakulását (18, 19): ennek eredményeként a szepsziszhez társuló coagulopathia célirányos kezelése (antikoaguláns terápia, aktivált protein C) a folyamat korai fázisában már elkezdhető, ezáltal megelőzhető a még súlyosabb következményekkel járó DIC kialakulása (19, 20).

A klinikai gyakorlatban a SIC és a heparin alkalmazásához társuló thrombocytopenia („heparin-induced thrombocytopenia”) elkülönítése lényeges, mivel a két kórformában a klinikai tünetek megjelenése között átfedés mutatkozik (18, 19). A heparin alkalmazásához társuló thrombocytopenia autoimmun folyamat következménye, mivel a thrombocyták 4-es faktora és a heparin alkotta komplexek által képződött thrombocytaktíváló antitestek a prokoaguláns folyamatokat felgyorsítják, ezáltal fokozott thrombosis hajlam alakul ki (19). A „thrombocyták 4-es faktor dependens immunoassay” diagnosztikus értékű ebben a kórformában (19, 20). Amennyiben a klinikai gyakorlatban felmerül a

heparin alkalmazásához társuló thrombocytopenia kialakulásának a lehetősége, a heparinkezelést fel kell függeszteni, direkt trombingátló kezelésre (argatroban, bivalirudin) javasolt átérni (19).

A TTP és HUS a thromboticus microangiopathiák jellegzetes kórformái, melyek ritkán fordulnak elő a klinikai gyakorlatban, jellemzően súlyos thrombocytopeniát okoznak. TTP kialakulásakor a thrombocytopenia mellett haemolyticus anaemia és a mikrocirkulációt károsító extenzív thrombusképződés a jellemző (20). A TTP autoimmun megbetegedés, melynek során a thrombocyták aggregációját a von Willebrand-multimereket hasító specifikus proteáz, az ADAMTS13 (disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13) csökkent szintje és gátolt működése okozza (18). Az ADAMTS13 enzim csökkent működése következtében elégtelenné válik a von Willebrand-faktor multimerikus egységekre bontása, miáltal nem képes megakadályozni a fokozott thrombosiskészség kialakulását (20). A TTP eredményesen kezelhető naponként alkalmazott plazmaferézis alkalmazásával (18). A HUS kialakulását intravasculáris haemolysis, thrombocytopenia és akut veselégtelenség jellemzi (19). Az *Escheria coli*-fertőzés következtében a Shiga toxin kiváltotta HUS gyermekkorban fordul elő, míg a kevésbé gyakori, szepszisben előforduló „atípusos HUS” kiváltásában a komplemrendszer aktivációja a meghatározó oki tényező, és eredményesen kezelhető komple-

mentaktivációt gátló „ecolizumab” alkalmazásával (19).

Következtetés

A szepszis klinikai tüneteinek jelentkezése esetén a fertőzést előidéző mikroorganizmus komplex gyulladást okoz a szervezet immun-, inflammatios és koagulációs rendszereire gyakorolt hatás, valamint ezen rendszerek egymással kapcsolatos interakciója következtében. Ugyanakkor ezen komplex, kóros folyamatokkal szinte egyidejűleg a vérképzés minden alkotóelemében alapvető változások következnek be: az anaemia, thrombocytopenia, a fehérvérsejtek mennyiségi és minőségi eltéréseit észleljük, melyek kóros irányú változásai összefüggést mutatnak a szep-tikus kórfolyamatok súlyosságával. A koagulációs rendszer zavarai (DIC, SIC), valamint a thromboticus microangiopathiák társulása a szep-tikus kórfolyamatokhoz heveny, életet veszélyeztető szövödményeknek tekinthetők, melyek befolyásolják a kórlefolyást és a betegek életkilátásait is.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

A szerzők köszönetüket fejezik ki dr. Krenács László kolléga úrnak a *crisabiopsziás minta feldolgozásáért és értékeléséért*.

A szerzők munkájukat dr. Kelemen Endre és dr. Rák Kálmán professzorok emlékének ajánlják.

Irodalom

1. Angus DC, van der Poll T. Severe sepsis and septic shock. *N Eng Med* 2013;369:840-51. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1208623>
2. Bozóky G, Ruby É. Community-acquired pneumonia as a cause of sepsis. *Trends Med* 2019;19:1-4. <https://doi.org/10.15761/TiM.1000185>
3. Aird WA. The Hematologic System as a marker of organ dysfunction in sepsis. *Mayo Clin Proc* 2003;78:869-81. <https://doi.org/10.4065/78.7.869>
4. Jurado RL. Iron, infections, and anemia of inflammation. *Clin Infect Dis* 1997;25:888-95. <https://doi.org/10.1086/515549>
5. Opal SM, Van der Poll T. Endothelial barrier dysfunction in septic shock. *J Intern Med* 2015;277:277-93. <https://doi.org/10.1111/joim.12331>
6. Bozóky G, Ruby É. Haematological abnormalities in patients with severe community acquired pneumonia who did not require mechanical ventilation and in patients with severe pulmonary tuberculosis. *Trends Med* 2019;19:1. <https://doi.org/10.15761/TiM.1000207>
7. Aujeski D, Fine M. The pneumonia severity index: A decade after the initial derivation and validation. *Clin Infect Dis* 2008;47:S133-9. <https://doi.org/10.1086/591394>
8. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2004 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Med* 2003;29:530-8. <https://doi.org/10.1007/s00134-003-1662-x>
9. Moreno R, Vincent J-L, Matos R, et al. The use of maximum SOFA score to quantify organ dysfunction failure in intensive care. Results of a prospective, multicentre study. *Intensive Care Med* 1999;25:686-96. <https://doi.org/10.1007/s001340050931>
10. Singer M, Deutschman CS, Warren Seymour C, et al. The

- Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016;315(8):801-10. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0287>
11. Lipowsky HH, Cram LE, Justice W, et al. Effect of erythrocyte deformability on in vivo red cell transit time and hematocrit and their correlation with in vitro filterability. *Microvasc Res* 1993;46:43-64. <https://doi.org/10.1006/mvre.1993.1034>
 12. von Ahnen, Muller C, Serke S, et al. Important role of non-diagnostic blood loss and blunted erythropoietic response in the anemia of medical intensive care patients. *Crit Care Med* 1999;27:2630-9. <https://doi.org/10.1097/00003246-199912000-00005>
 13. Mare TA, Treacher DF, Shankar-Hari M, et al. The diagnostic and prognostic significance of monitoring blood levels of immature neutrophils in patients with systemic inflammation. *Critical Care* 2015;19:57. <https://doi.org/10.1186/s13054-015-0778z>
 14. Akea S, Haji-Michael P, de Mendonca A, et al. Time course of platelet counts in critically ill patients. *Crit Care Med* 2002;30:753-6. <https://doi.org/10.1097/00003246-200204000-00005>
 15. Iba T, Levy JH. Inflammation and thrombosis: roles of neutrophils, platelets and endothelial cells and their interactions in thrombus formation during sepsis. *J Thromb Haemost* 2018;16:231-41. <https://doi.org/10.1111/jth.13911>
 16. Stephan F, Cheffi MA, Kaplan C, et al. Autoantibodies against platelet glycoproteins in critically ill patients with thrombocytopenia. *Am J Med* 2000;108:554-60. [https://doi.org/10.1016/S0002-9343\(00\)00332-6](https://doi.org/10.1016/S0002-9343(00)00332-6)
 17. Mavrommatis AC, Theodoridis T, Orfanidou A, et al. Coagulation system and platelets are fully activated in uncomplicated sepsis. *Crit Care Med* 2000;28:451-7. <https://doi.org/10.1097/00003246-200002000-00027>
 18. Iba T, Levy JH, Raj A, et al. Advance in the management of sepsis-induced coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. *J Clin Med* 2019;8:728. <https://doi.org/10.3390/jcm>
 19. Iba T, Levy JH. Sepsis-induced coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. *Anesthesiology* 2020;132:1238-45. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000003122>
 20. Iba T, Levy JH, Warkentin TE, et al. Scientific and standardization committee on DIC, and the scientific and standardization committee on perioperative and critical care of the international society on thrombosis and hemostasis. Diagnosis and management of sepsis-induced coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. *J Thromb Haemost* 2019;17:1989-94. <https://doi.org/10.1111/jth.14578>
 21. Yamakawa K, Yoshimura J, Ito T, et al. External validation of the two newly proposed criteria for assessing coagulopathy in sepsis. *J Thromb Haemost* 2019;119:203-12. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1676610>



Válogatás az eLitMed.hu orvostudományi portál Klinikum rovatának szemlézéseiből

Prereperfüziós vérnyomásértékek hatása a thrombectomia kimenetelére nagyérelzáródással járó stroke-okban

Az optimális vérnyomáskontroll hozzájárulhat a jobb kimenetelhez azáltal, hogy javítja az ischaemiás penumbra perfúzióját, valamint csökkenti az ICH vagy az agyödéma kialakulásának kockázatát. Az EVT alatt és a beavatkozást követően mért magasabb szisztolés vérnyomásértékek (systemic blood pressure, SBP) rosszabb funkcionális kimenetellel és gyakoribb ICH-val társulnak. Az Amerikai Stroke Társaság (ASA) ajánlásai szerint EVT előtt a vérnyomást 185/110 Hgmm alatt ajánlott tartani, ami egy IIb erősségű, C szintű evidencián alapuló ajánlás, valamint az EVT hatékonyságát igazolt vizsgálatok kizárási kritériuma. Azaz, erős evidenciák a vérnyomás fenti szint alatt tartását nem támasztják alá. Noha a magasabb vérnyomás a kollaterális keringés esetleges javításával az ischaemiás terület infarktuszának rizikóját csökkentheti, mégis rosszabb funkcionális kimenetellel és magasabb ICH-rizikóval társul, valamint csökkenti a sikeres revascularisatio esélyét is. Másfelől az alacsony vérnyomás csökkentheti a penumbra perfúzióját, ezzel növelheti az infarktus területét. Az EVT alatti vérnyomáscsökkenés szintén rosszabb kimenetekkel társul.

Hoffman és munkatársai a *Journal of Clinical Neuroscience*-ben megjelent cikkükben retrospektív analízisben vizsgálták az EVT-n átesett betegek körében az SBP és az artériás középnyomás (mean arterial pressure, MAP) átlagának, maximumának, minimumának és szórásának funkcionális kimenetellel és az ICH előfordulásával való viszonyát. A vizsgálatban egy stroke-központ 2015 januárja és 2021 decembere között előforduló keringést érintő LVO miatt EVT-n átesett betegeit vizsgálták. A vizsgálat szerint a magasabb maximális SBP- és MAP-értékek csökkentették a kedvező kimenetel és növelték az ICH esélyét. A magasabb SBP- és MAP-variabilitás szintén rosszabb kimeneteket eredményezett. Ezek az összefüggések akkor is jelen voltak, ha az egész prereperfüziós periódus, vagy csak az EVT alatti időszakban mért vérnyomásértékeket vették figyelembe, és legkifejezettebben azoknál a betegeknél mutatkoztak, akiknél a kollaterális keringés megtartott volt.

<https://elitmed.hu/ilam/klinikum/pre-reperfuziós-vernnyomasertekek-hatas-a-thrombectomia-kimenetelere-nagyerelezarodással-jaro-stroke-okban>



A szemlézések az eLitMed.hu orvostudományi portálon a *Rovatok* menüpont alatt találhatóak. A cikkek közvetlen elolvasásához okostelefonjának QR-kód-olvasó alkalmazását irányítsa a kiválasztott cikk melletti kódra.

Híd a szakadék felett – A lipidcsökkentő kezelés ajánlásai és a valósága

REIBER ISTVÁN, MEZŐ IZABELLA

BRIDGE OVER THE ABYSS – RECOMMENDATIONS AND REALITY OF LIPID-LOWERING TREATMENT

2023-ban evidenciaként kell elfogadunk azt a tényt, hogy az emelkedett LDL-C okozó rizikótényezője az atheroscleroticus érbetegségeknek és a következményként fellépő érkatasztrófáknak (myocardialis infarktus, stroke, perifériás érelzáródás). Intenzív lipidterápiával, azaz intenzív dózisu statin (20–40 mg rosuvastatin vagy 40–80 mg atorvastatin) és ezetimib kombinációjának alkalmazásával 50% feletti mértékben csökkenthető az LDL-C-szint, és így a kezelték nagy részénél elérhetőek lennének a hazai és a nemzetközi ajánlásokban szereplő LDL-C-célértékek. Ugyanakkor jól ismertek azok az adatok, hogy a dyslipidaemiás betegeknél nagyon rossz a lipidcsökkentő gyógyszerek vonatkozásában a terápiás fegyelem (gyenge adherencia, perzisztencia). A dyslipidaemiás betegek terápiás együttműködésének javításához a kezelőorvosnak határozott meggyőződéssel kell képviselni, hogy az LDL-C hatásos csökkentésével megelőzhetőek az érkatasztrófák és azok ismétlődése. A rendelkezésre álló gyógyszerek biztonságosak, hatásosak. A betegeket individuálisan megválasztott kommunikációval meg kell győzni, hogy az emelkedett LDL-C-szint idő előtti érkárosodáshoz vezet, és az LDL-C hatásos csökkentésével a már kialakult érelváltozások visszafordíthatóak, javíthatók. A betegek rendszeres ellenőrzésével a szükséges terápiás együttműködést hosszú távon fenn kell tartani.

In 2023, we must accept as evidence the fact that elevated LDL-C is a causative risk factor for atherosclerotic vascular diseases and the resulting vascular events (myocardial infarction, stroke, peripheral vascular occlusion). By intensive lipid therapy, i.e. using a combination of an intensive dose of statin (20-40 mg rosuvastatin or 40-80 mg atorvastatin) and ezetimibe, the LDL-C is reduced by more than 50%, thus in the majority of patients would be reached the LDL-C targets of national and international recommendations. At the same time, it is well known that patients with dyslipidemia have very poor compliance to lipid-lowering drugs (poor adherence, persistence). In order to improve the therapeutic cooperation of patients with dyslipidemia, the attending physician must strongly be convinced that by effective lowering the LDL-C vascular events and their recurrence are preventable. All available medications are safe and effective. Patients must be convinced through individually tailored communication that elevated LDL-C levels lead to premature damage of blood vessels, and that already developed vascular changes can be reverted and repaired by effective reducing the LDL-C. Controlling regularly the patients, the necessary therapeutic cooperation will be maintained in the long run.

**LDL-C, érvédelem, statin,
ezetimib, adherencia**

**LDL-C, vascular protection, statin,
ezetimibe, adherence**

dr. REIBER István (levelező szerző/correspondent), dr. MEZŐ Izabella: Fejér Vármegyei Szent György Egyetemi Oktató Kórház; H-8000 Székesfehérvár, Seregélyesi u. 3. E-mail: ireiber2@mail.fmkorhaz.hu

Érkezett: 2023. május 18.

Elfogadva: 2023. június 30.

<https://doi.org/10.33616/lam.33.0364>

Miert nem működik a mindennapi érvédelem 2023-ban? Elsőként az egészséges ereket nem tudjuk kellő mértékben és időben megvédeni az atherosclerosis folyamatától. Az atherosclerosis összetett, progrediáló folyamat, amelynek következtében az életet

veszélyeztető érkatasztrófák alakulhatnak ki érrendszerünk bármelyik területén. Sajnos már gyerekkorban halmozottan jelen vannak az érkárosító rizikótényezők, mint az egészségtelen étkezés, mozgásszegény életvitel és az ezek következtében létrejövő elhízás, cukorbetegség,

magas vérnyomás. Az érbetegségek és a következményként fellépő halálos érkatasztrófák (szívizom-infarktus, stroke, perifériás érelzáródás) leghatásosabban a gyermekkortól folytatott egészséges életmóddal előzhetőek meg. Az energiatudatos, állati zsírban és szénhidrátban szegény, növényi és halolajban, rostban gazdag, mediterrán típusú táplálkozás mellett a rendszeres testmozgás, a stressz- és dohányzásmentesség az egészséges életvitel legfontosabb elemei. Ma már igazolt tény, hogy az atheroscleroticus érelváltozások egyik legfontosabb rizikótényezője, ha a vérben megemelkedik a kicsi sűrű lipoprotein koleszterinszint (LDL-C) (1, 2). A különböző cardiovascularis veszélyállapotokban az érvédelmet jelentő kívánatos LDL-C-értékeket nemzetközi és hazai szakmai ajánlások határozzák meg. Ha valakinél már károsodott érrendszer mutatható ki, vagy valamilyen érkatasztrófa utáni állapot áll fenn, akkor a feladat, hogy lassítsuk le az erek további atherogen károsodását és előzzük meg a további érkatasztrófák kialakulását. A sikeres másodlagos érvédelemhez az LDL-C-szintet gyógyszeresen is csökkenteni kell. Jelenleg többfajta, hatásos és biztonságos LDL-C-szintet csökkentő gyógyszer áll rendelkezésünkre, amelyeket gyakran kombinációban kell alkalmaznunk, hogy a megfelelő LDL-C-értékeket elérjük és azokat hosszú távon meg is tartsuk. A mindennapi másodlagos érvédelem sikerességének megvalósulásához három fontos dolog elengedhetetlen: 1. az egészségügyi személyzetnek tisztában kell lennie az LDL-C-érkárosító szerepével és csökkentésének fontosságát meggyőződéssel kell képviselni, 2. az egyénre szabott, megfelelő kommunikációval meg kell tudni győzni a beteget a minél alacsonyabb LDL-C elérésének és fenntartásának a fontosságáról és az alkalmazott kezelés hatásosságáról és biztonságosságáról, 3. rendszeres és folyamatos betegellenőrzésekkel követni kell az alkalmazott kezelés hatásosságát (célértékek elérése) és biztonságosságát (esetleges mellékhatások) (1. ábra). Amiről persze sem az orvos, sem a beteg nem tehet, hogy jelenleg hazánkban az egészségügyi finanszírozás nem segíti az időben adható hatásos terápia széles körű alkalmazását.

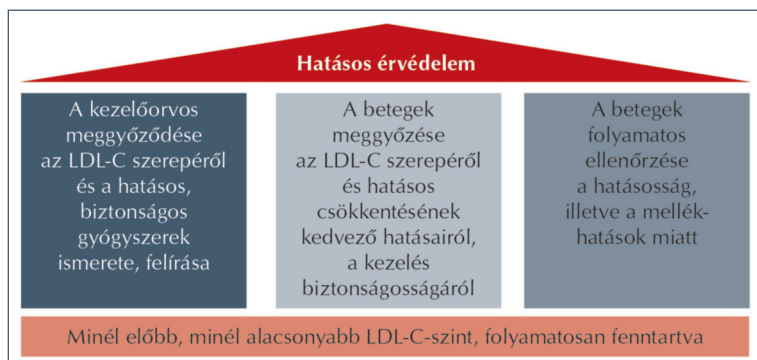
Az ajánlott LDL-C-értékek

Az elmúlt évtizedekben elvégzett epidemiológiai felmérések, genetikai elemzések és lipidcsökkentő gyógyszerekkel végzett klinikai vizsgálatok alapján egyértelmű tény, hogy az emelkedett LDL-C okozó rizikótényezője az atheroscleroticus érelváltozásoknak (3). Egy, az LDL-C-t be-

RÖVIDÍTÉSEK

CK: kreatininkináz
 HDL: nagy sűrűségű lipoprotein
 LDL-C: kis sűrűségű lipoprotein koleszterin
 NIS: nagy intenzitású statin
 PCSK9: proproteinkonvertáz szubtilizin-kexin 9

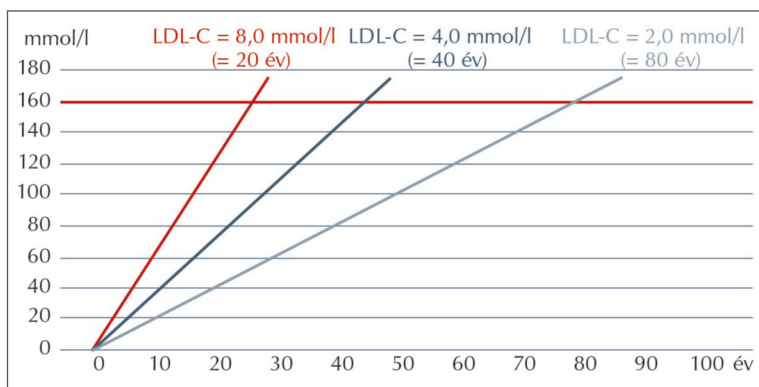
folyásoló génekre kiterjedő metaanalízis azt mutatta, hogy ha valaki születésétől fogva alacsony LDL-C-vel rendelkezik, akkor minden 1 mmol/l LDL-C-csökkenés 54,5% cardiovascularis rizikócsökkenést jelenthet egy életen át (4). Az LDL-C ismerete nélkül ma már hatásos érvédelem nem képzelhető el. Az LDL-C értékét meghatározhatjuk direkt laboratóriumi eljárással vagy ennek hiányában kiszámíthatjuk magunk is. A korábban használatos Friedewald-képlet (LDL-C = összkoleszterin – HDL-C – triglicerid / 2,2) helyett az aktuális ajánlásokban inkább a Martin/Hopkins-féle számítás szerepel, amely az alacsonyabb LDL-C és egyidejűleg 2,0 mmol/l feletti triglicerid esetén is (például diabetes mellitus, metabolikus szindróma) pontosabb, a direkt meghatározáshoz közelebbi értéket ad (5). Egy ingyenes applikáció segítségével (<https://www.hopkinsmedicine.org/apps/all-apps/ldl-cholesterol-calculator>) okostelefonon, tableten vagy számítógépen az összkoleszterin-, a HDL-C- és a trigliceridértékek megadásával bárki hozzájuthat a kívánt LDL-C-értékhez. Az Európai Kardiológusok Társasága (ESC) és az Európai Atherosclerosis Társaság (EAS) legutolsó közös szakmai ajánlása 2019-ben jelent meg (6). A 2020-ban megfogalmazott Magyar Kardiovaszkuláris Konszenzus Konferencia ajánlása gyakorlatilag az európai útmutatásnak megfelelően határozta meg az LDL-C-célértékeket (7). Az



1. ábra. A mindennapi érvédelem eredményességének három fő pillére

1. táblázat. A Magyar Kardiovaszkuláris Konszenzus Konferencia (MKKK) által ajánlott LDL-C-célértékek

	LDL-C-célértékek
Igen nagy (KV) kockázat	< 1,4 mmol/l és legalább >50% kiindulási LDL- (C-) csökkenés
Nagy (KV) kockázat	< 1,8 mmol/l és legalább >50% kiindulási LDL- (C-) csökkenés
Közepes (KV) kockázat	< 2,6 mmol/l elérése
Kis (KV) kockázat	< 3,0 mmol/l elérés
Akut ischaemiás történet után 2 éven belül újabb vascularis esemény jelentkezik a maximálisan tolerálható, statinalapú terápia ellenére	< 1,0 mmol/l elérése megfontolható



2. ábra. Az összeadódó (kumulatív) LDL-C-terhelés

igen nagy cardiovascularis kockázat fennállása-
kor (például érkatasztrófák után) az ajánlás szer-
int legalább 50%-os csökkentéssel el kell érni az
1,4 mmol/l alatti LDL-C-szintet és azt meg is
kell tartani. Nagy cardiovascularis kockázat ese-
tén (például kimutatott verőér-elháltozás) a leg-
alább 50%-os csökkentéssel biztosítani kell az
1,8 mmol/l alatti LDL-C-szintet tartósan. Egy
érkatasztrófán átesett betegnél, ha az alkalmazott
lipidcsökkentő kezeléssel elért 1,0 és 1,4 mmol/l
közötti LDL-C mellett is újabb éresemény (szív-
izominfarktus, stroke vagy perifériás érelzáró-
dás) jelentkezik 2 éven belül (extrém nagy rizi-
kó), akkor meg kell próbálni a még alacsonyabb
(1,0 mmol/l alatti) LDL-C-szint elérését és tar-
tását (1. táblázat). A LDL-C esetében kijelenthe-
tő, hogy nem létezik J görbe, azaz veszélyesen
alacsony szint, mint ahogy azt a vércukornál vagy
a vérnyomásnál láthatjuk. Az emberi szervezet szá-
mára szükséges és elegendő, fiziológias LDL-C-
szint 0,6 és 1,2 mmol/l tartományban van.
Ugyanakkor létezik az érrendszer számára egy
LDL-C-telődési küszöbérték, amely 160 mmol/l
(8). Ez azt jelenti, hogy mindenkinek van egy az
életéveire jellemző átlagos LDL-C-szintje, és ha

ezeket összeadva eléri a 160 mmol/l értéket,
akkor az adott egyén érrendszerében onnantól
kezdve megnő az éresemény kialakulásának a
veszélye. Ha valakinek 2,0 mmol/l az életévekre
jellemző átlagos LDL-C-szintje, akkor az illető-
nél 80 éves korára alakul ki ez a veszélyállapot (2.
ábra). Ha valakinek viszont 4,0 mmol/l a jellem-
ző átlagos LDL-C-szintje, akkor bizony már
40 éves korára eléri a küszöbértéket. A veleszü-
letett, monogénes hypercholesterinaemiában
(familiáris hypercholesterinaemia), amikor akár
8,0 mmol/l feletti LDL-C-szinttel is találkozha-
tunk, az érintetteknél már huszonéves korban
súlyos érkárosodás jelentkezhet. Véleményünk
szerint az LDL-C-értékek és az életévek össze-
függését mutató koordináta egyszerűen érthető
és meggyőző lehet a betegek számára az LDL-C
szintjének jelentőségével kapcsolatban. A hatásos
érvédelem elfogadott célkitűzése jelenleg, hogy
minél előbb minél alacsonyabb LDL-C-szintet
érjünk el és azt minél hosszabb ideig meg is tart-
suk (9).

Az LDL-C-csökkentés lehetőségei

Statinok

A májsejtekben az endogén koleszterin termelő-
dését csökkentő statinok jelentik jelenleg a leg-
hatásosabb orális LDL-C-szintet mérséklő terápia-
t. Az intenzív dózisban adott rosuvastatin (20–40 mg), illetve atorvastatin (40–80 mg) átlag-
osan akár 50%-os LDL-C-csökkenést is ered-
ményezhet. Ha a kiindulási LDL-C-szint nem
magasabb 2,8 mmol/l-nél, akkor a nagy intenzi-
tású statin-monoterápiával is elérhető az 1,4 alati
célérték (10). Miért jó gyógyszerek a statinok?
A hatásos LDL-C-csökkentés mellett számos
pleiotrop hatással is bírnak (például a gyulladá-
sos folyamatok mérséklése, hsCRP csökkentése),
így bizonyítottan jelentős vascularis védelmet
nyújtanak. A statinokat minden orvoskolléga fel-
írhatja, olcsók, jól kombinálhatóak egyéb lipid-
csökkentő vagy érvédő gyógyszerrel és az évti-
zedek alatt összegyűlt tapasztalatok alapján biz-
tonságosnak tekinthetőek. A statinokkal kapcsola-
tosan meg kell említeni a statinrezisztencia
fogalmát, amely azt jelenti, hogy kisebb mértékű
vagy egyáltalán nem jelentkezik az elvárt LDL-
C-csökkentő hatás. A rezisztencia okai lehetnek
egyéb kórállapotok (hypothyreosis, gyulladá-
sos folyamatok, hipertónia), dohányzás, genetikai
eltérések, de a leggyakrabban a pszeudorezisz-
tenciával találkozunk, amikor a beteg egyszerűen
nem szedi a statint. 2023-ban is igaz, hogy

az életmentő statint a gyógyszer elindítása után 1 évvel már csak az érbetegek egyötöde szedi. Az érkatasztrófán átesett betegekkel az első perctől kezdve tudatosítani kellene, hogy a statin elhagyása 4–7-szeresére növeli a vascularis okú halálozást (11). A másik fontos fogalom statinintolerancia, amely lehet teljes (ha az egyén igazolt statin okozta mellékhatások miatt semmilyen statint, semmilyen dózisban nem tud szedni) vagy részleges (ha csak bizonyos statint, illetve bizonyos dózisban nem tud szedni) (12). A betegek részéről sokkal gyakrabban felvetődik az intolerancia, amelyhez hozzájárulnak a médiában, az interneten keringő megalapozatlan álhírek, állítások. A valóságban 9% körül fordul elő az intolerancia, amelynek nagy része még így sem objektíven valódi (13). További vizsgálatok és metaanalízisek alapján úgy tűnik, hogy a betegek által jelzett izommellékhatások nagy része nem is a statinoktól származnak (14, 15). Mivel mindegyik statinból több generikus forma áll rendelkezésre, ezért megfontolandó több készítmény kipróbálása az azonos hatóanyagból, akár többféle dózisban, mielőtt kimondhatjuk, hogy az adott betegnél statinintolerancia áll fenn.

Ezetimib

Sajnos a legtöbb érbetegségben szenvedő egyénél a gyógyszerrel átlagos LDL-C-szint inkább 3,0 mmol/l feletti vagy még magasabb. Ilyenkor jelenthet segítséget a nagy intenzitású statinhoz adott napi 10 mg ezetimib, amely a bélben a koleszterin felszívódását gátolja (16). A megfelelő dózisú statinhoz adott ezetimib rendszeres szedésével átlagosan 65-70%-os LDL-C-csökkenés is elérhető (2. táblázat). Miért jó gyógyszer az ezetimib? Hatásosan fokozza a statinok LDL-C-csökkenő hatását és szinergista pleiotrop folyamatokon keresztül fokozzák a vascularis védelmet. A betegek gyógyszereszedési adherenciáját javítandó rendelkezésre állnak fix statin-ezetimib kombinációs készítmények is (17). Mi a baj az ezetimibbel? Sajnos az alapellátásban dolgozó kollégák nem írhatják fel kedvező áron, és a szakorvosok nagy része, akik felírhatják, egyszerűen nem gondolnak erre a fontos gyógyszerre.

PCSK9-gátlók és egyéb lehetőségek

Az ezredforduló környékén találtak a vérben egy olyan fehérjét, amely jelentősen befolyásolja a koleszterinszint szabályozásért felelős LDL-receptorok működését. A proproteinkonvertáz szubtilizin-kexin 9-es típusú (PCSK9) fehérje szintjének emelkedésével párhuzamosan nő a

2. táblázat. A hatásos LDL-C-csökkenés kombinációjában alkalmazható jelenlegi eszközei

PCSK9i (kéthetente/havonta/hathavonta)	-80%
Ezetimib (napi 1 × 10 mg)	-65–70%
Statinok (intenzív vagy maximum tolerálható dózisban)	-50%
Egészséges életvitel (táplálkozás – rendszeres mozgás – nem dohányzás)	

szérumban mért LDL-C szintje, mert kevesebb aktív LDL-receptor lesz a májsejtek felszínén. A PCSK9 fehérje szintjének csökkenéséhez alacsonyabb LDL-C-szint társul a nagyobb számú működőképes receptornak köszönhetően. Kézenfekvőnek tűnt a kutatók számára, hogy ha sikerül csökkenteni a PCSK9 fehérje szintjét, akkor további LDL-C-csökkenés érhető el. Pár év alatt ki is fejlesztették a PCSK9 működését gátló humán monoklonális antitest tulajdonságú injekciókat, melyeket a megfelelő klinikai vizsgálatok után 2015-ben gyógyszerként törzskönyveztek a világon (18). Jelenleg két készítmény érhető el hazánkban is, az evolocumab és az alirocumab, amelyeket subcutan kell adni két hetente vagy havonta, az intenzív dózisú statin-ezetimib terápiához társítva, amennyiben a tablettákkal nem érjük el a kívánt LDL-C-szintet. Az említett kiegészítő kezeléssel további 50-60%-os LDL-C-csökkenés jelentkezhet, amely a lefolytatott cardiovascularis végponttal rendelkező klinikai vizsgálatok eredményei szerint további éreseményrizikó-mérsékléssel jár. A PCSK9-gátlók alkalmazásának a jelentőségét növeli, hogy valódi, teljes statinintolerancia esetén ezetimibbel kombinálva hatásos LDL-C-csökkenés érhető el. 2015-ben egy újabb technikával, a fehérje kicsi interferáló RNS-ének (siRNA) bejuttatásával sikerült a PCSK9 fehérje sejten belüli szintézisét gátolni. Az inclisiran hatóanyagot tartalmazó injekciót szintén subcutan kell beadni a statin-ezetimib terápia mellé, de a monoklonális antitestes injekciónál jóval ritkábban, hathavonta. A becsomagolt, „okos” szintézisgátló hatás így is 50-60%-os további LDL-C-csökkenést eredményez folyamatosan. Az inclisiranterápiával cardiovascularis végpontú klinikai vizsgálat jelenleg folyik, de 2020-ban az Európai Gyógyszerügyi Hatóság már befogadta gyógyszerként. Magyarországon mind a három PCSK9-gátló injekció egyéni engedélyeztetés után írható fel támogatással. A közeljövőben egy további tablettás koleszterincsökkentő gyógyszer forgalomba kerülése várható hazánkban is. A bempedonsav hatóanyag a statinokhoz hasonlóan a májsejtekben történő koleszterin szintézisét gátolja, csak éppen másik lépésnél blokkolva

3. táblázat. Az elérhető LDL-C-szintek a különböző lipidcsökkentő terápiaikkal (mmol/l)

Kiindulási LDL-C mmol/l	NISZ (-50%)	NISZ + ezetimib (-65%)	NISZ + ezetimib (-70%)	NISZ + ezetimib + PCSK9 i (-85%)
4,5	2,25	1,58	1,35	0,68
4,3	2,15	1,51	1,29	0,65
4,0	2,00	1,40	1,20	0,60
3,7	1,85	1,30	1,11	0,56
3,5	1,75	1,23	1,05	0,53
3,2	1,60	1,12	0,96	0,48
3,0	1,50	1,05	0,90	0,45
2,7	1,35	0,95	0,81	0,41
2,5	1,25	0,88	0,75	0,38
2,2	1,10	0,77	0,66	0,33
2,0	1,00	0,70	0,60	0,30

NISZ: nagy intenzitású statin

azt. Nagyon fontos különbség a statinokhoz képest, hogy a bempedonsav nem jut be az izomszövetekbe, így semmilyen izommellékhatás sem jelentkezhet.

Az LDL-C-csökkentés problémái

A jelenleg alkalmazott koleszterincsökkentő gyógyszerek hatásos és biztonságos módon tudják az LDL-C-t az érvédelmet nyújtó szinten tartani különösen akkor, ha kombinációban alkalmazzuk azokat. A statinok szedése mellett a leggyakoribb mellékhatás az izmokkal kapcsolatos (19). Jelentkezhet izomfájdalom CK-emelkedéssel vagy a nélkül. Ha ezek a panaszok valóban a statintól jelentkeznek, akkor a gyógyszer elhagyása után megszűnnek. Ritkán felléphet reverzibilis transzamináz-emelkedés is, de inkább a normalizálódó lipidanyagcsere következtében kimutatható javuló májműködés a jellemzőbb. Sajnálatos módon a statinokról sok valótlan és alaptalan hír és állítás kering a médiában, ezzel megnehezítve a mindennapi érvédelmet végző egészségügyi személyzet munkáját. Az intenzív dózisban adott, „rosszhírű” statinok bizonyítottan kedvező érvédő hatásukat éppen azért nem tudják kifejteni, mert a betegek gyógyszereszedési fegyelme kimutatottan gyenge. Az ezetimibnél gyakorlatilag nem találunk nemkívánatos mellékhatást és a betegek szívesebben szedik, mint a statinokat. Sajnos önmagukban szerény az LDL-C-csökkentő hatásuk (15-20%), és igazából csak

a statinokkal együtt adva várhatunk érdemben LDL-C-célérték-elérést. A jelenleg meglévő nehezített felírás (csak szakorvosi javaslatra) jelentősen mérsékli a statin-ezetimib kombinációt szedők számát, pedig egy érkatasztrófán átesett betegnél az intenzív statin-monoterápiával körülbelül az esetek felében, ezetimib hozzáadásával pedig kétharmadában lehet elérni az 1,4 mmol/l alatti LDL-C-célértéket (3. táblázat). Sajnálatos módon primer prevencióban és még familiáris hypercholesterinaemiában sincs lehetőségünk a statin-ezetimib kombináció adására támogatott formában. A PCSK9-gátló injekciók szintén nagyon kedvező mellékhatásprofilal rendelkeznek, leggyakrabban a beadással kapcsolatos lokális elváltozásokat látni. Fontos, hogy a betegeket tanítsuk meg a megfelelő beadási technikára.

A megkezdett lipidcsökkentő kezelés után rendszeresen ellenőrizni kell a beteg gyógyszereszedési fegyelmét. A lipidértékek és a biztonságosági paraméterek (májműködés, CK) rendszeres kontrollálásával megbizonyosodhatunk a célértékek eléréséről vagy annak hiányáról és ugyanakkor az esetleges reverzibilis mellékhatásokra is fény derülhet. Személyre szabott, megfelelő kommunikációval a betegeket meg kell győzni a lipidcsökkentő gyógyszerek folyamatos szedésének a fontosságáról és az elért jó eredmények segítségével tartósan fenn kell tartani a terápiahűséget.

Összefoglalás

Ha valaki genetikailag élethossziglan alacsony 1,4 mmol/l körüli LDL-C-szinttel rendelkezik, az számíthat rá, hogy hosszú, érbetegségek nélküli élete lehet, persze ha egyébként egészséges életmódot folytat. Ma már rendelkezésünkre állnak olyan koleszterinszintet csökkentő gyógyszerek, amelyekkel monoterápiában, de inkább kombinációban adva biztosítható a fiziológias szint körüli LDL-C, amellyel megelőzhető vagy kedvezően csökkenthető az érbetegségek kialakulása. A hatásos érvédelem 21. századi célkitűzése, hogy minél előbb, minél alacsonyabb LDL-C-szintet érjünk el és azt minél hosszabb ideig meg is tartsuk. Ha valakinél már kimutatható atheroscleroticus érelváltozás vagy esetleg nem halálos érkatasztrófán van túl, akkor mindenképpen törekedni kell a szakmai ajánlásokban szereplő rizikóállapotnak megfelelő LDL-C-célérték elérésére és annak megtartására. A forgalomban lévő nagy intenzitású statinok és az ezetimib kombinációjával biztosan megvalósítható az 50%-os LDL-C-csökkentés és az esetek több-

ségében az 1,8 mmol/l vagy akár az 1,4 mmol/l alatti szint. A hatásos lipidcsökkentő terápia alappillérei, hogy az arra rászoruló egyéneknek a kollégák felírják a nagy intenzitású statin-ezetimib kombinációt (lehetőleg fix kiszerezésben) és a betegek azt nap mint nap be is szedik, folyamatosan, akár évtizedekig (20). Nagyon fontos, hogy a betegek megkapják a szükséges felvilágosítást, képzést a betegségükről és a terápia előnyös hatásairól, annak biztonságosságáról. Ilyenkor nagyon fontos figyelembe venni az adott beteg képzettségi szintjét, cardiovascularis állapotának konkrét jellemzőit és a beteg informáltságát az érbetegségekkel kapcsolatban. A betegek meggyőzésében úgy kell használni az evidenciaszintű tényeket, összefüggéseket, hogy

az adott egyén a saját veszélyeztetettségét, illetve javulási lehetőségeit lássa azokban. Nem studykról és tudományos publikációkról kell beszélnünk, érthető, egyszerű összefüggésekről. Ehhez nagyon jó lehetőség a beteg előtt felrajzolt LDL-C-életévek koordinátarendszer, amelyben megjeleníthető a beteg konkrét LDL-C-története és annak következményei, és az esetleges kezeléssel elérhető lehetőségek. A hatásos, megfelelő érvédő terápia alkalmazásához, a gyógyszereszedési fegyelem javításához elengedhetetlen, hogy a kezelő egészségügyi személyzet (szakorvos, rezidens, háziorvos, nővér, gyógyszerész) egységes, határozott és érthető kommunikációt használjon a betegek meggyőzéséhez.

Irodalom

- Karádi I. Az LDL centrális szerepe ateroszklerózisban. *Metabolizmus* 2020;18:101-5.
- Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, et al. Low-density lipoprotein cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J* 2017;38(32):2459-72. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx144>
- Ray KK, Ference BA, Severin T, et al. World Heart Federation Cholesterol Roadmap 2022. *Glob Heart* 2022;17:75. <https://doi.org/10.5334/gh.1154>
- Ference BA, Yoo W, Alesh I, et al. Effect of long-term exposure to lower low-density lipoprotein cholesterol beginning early in life on the risk of coronary heart disease: a Mendelian randomization analysis. *J Am Coll Cardiol* 2012;60(25):2631-9. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.09.017>
- Reiber I. Kellenek-e új lipidterápiás célértékek? *Metabolizmus* 2019;17:82-7.
- Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020;41:111-88. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>
- Paragh Gy, Karádi I. A lipidajánlást befolyásoló legújabb tanulmányok. *Metabolizmus* 2021;19 (8. MKKK Különszám):27-33.
- Márk L, Bajnok L, Reiber I. Gondolatok a 2019. évi új európai dyslipidaemia és krónikus koronáriszindróma ajánlások kapcsán. *Cardiol Hung* 2020;50:378-81. <https://doi.org/10.26430/CHUNGARICA.2020.50.5.378>
- Márk L, Barna I, Kiss RG. Gondolatok a plakkokról és az élethosszig tartó lipidcsökkentésről. *Cardiol Hung* 2023; 53:161-3. <https://doi.org/10.26430/CHUNGARICA.2023.53.2.161>
- Reiber I, Márk L, Bajnok L. Az érvédelem új jelszava: az intenzív lipidcsökkentő kezelés. *Metabolizmus* 2021;19:220-24.
- Kim MC, Cho JY, Jeong HC, et al. Impact of discharge statin withdrawal on long-term outcomes in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2015;115(1):1-7. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2014.09.039>
- Banach M, Rizzo M, Toth PP, et al. Statin intolerance - an attempt at a unified definition. Position paper from an International Lipid Expert Panel. *Arch Med Sci* 2015;11:1-23.
- Bytci I, Penson PE, Mikhailidis DP, et al. Prevalence of statin intolerance: a meta-analysis. *Eur Heart J* 2022; 43:3213-23. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac015>
- Krishnamurthy A, Bradley C, Asuncion R, Kim SM. SAMSON and the placebo effect: Management of statin intolerance. *Curr Cardiol Rep* 2022;9:1101-8. <https://doi.org/10.1007/s11886-022-01729-x>
- CTTC: Effect of statin therapy on muscle symptoms: an individual participant data meta-analysis of large-scale, randomised, double-blind trials. *Lancet* 2022;400:832-45. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01545-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01545-8)
- Márk L, Harangi M, Paragh Gy, et al. Javaslat az európai és hazai ajánlásokat követő lipidcsökkentő terápia hatékonyabb megvalósítására a magyarországi gyakorlatban akut koronáriaesemény utáni betegekben. *Cardiol Hung* 2021;51:273-8. <https://doi.org/10.26430/CHUNGARICA.2021.51.4.273>
- Barna I. A kardiovaszkuláris betegségek kockázatának csökkentése fix kombinációjú rosuvastatin és ezetimib alkalmazásával. *Metabolizmus* 2020;18:181-6.
- Harangi M, Nádró B, Paragh Gy. PCSK9-gátlás a mindennapi gyakorlatban. *Cardiol Hung* 2022;52:167-75.
- Paragh Gy, Újfalusi Sz, Harangi M. A statinterápia során észlelhető gyakori mellékhatások. *Metabolizmus* 2020;18: 187-92.
- Márk L. A fix dózisú kombináció előnyei a hypertonia és a hyperlipidaemia kezelésében. *LAM* 2023;33(3):139-43. <https://doi.org/10.33616/lam.33.0139>

A közlemény megjelenését az EGIS Gyógyszergyár Zrt. támogatta. A közleményt a szerkesztőség a szakfolyóirat szerkesztési elveinek megfelelően lektoráltatta. Az itt közölt információk a szerző véleményét tükrözik, amely eltérhet a szerkesztőség és az EGIS Gyógyszergyár Zrt. álláspontjától.
Bármelyik említett termék alkalmazásakor az érvényes alkalmazási előírás az irányadó.

A közepes intenzitású statin + ezetimib kombináció összehasonlítása a nagy intenzitású statinnal a RACING vizsgálat diabeteses, érelmeszesedésben szenvedő betegeiben

Lee YJ, Cho JY, You SC, et al. Moderate-intensity statin with ezetimibe vs. high-intensity statin in patients with diabetes and atherosclerotic cardiovascular disease in the RACING trial. *Eur Heart J* 2023;44(11):972-83. doi: 10.1093/eurheartj/ehac709

Szemlézte: dr. Varjas Norbert

A statinok a lipidcsökkentő terápia sarokkövét jelentik dokumentált atheroscleroticus cardiovascularis betegségben (ASCVD) szenvedő személyeknél. Becslések alapján 2021-ben globálisan körülbelül 537 millió felnőtt szenved cukorbetegségben (DM). Az egyidejűleg DM-ben és ASCVD-ben szenvedő betegekben a jövőbeni cardiovascularis események kockázata fokozott, ezért az LDL-koleszterin-szint intenzív csökkentésére van szükség. A nagy intenzitású statinok alkalmazása mellett előfordulhat, hogy nemkívánatos hatások miatt a betegek nem tudják folytatni a szedésüket. Ezeknél a betegek-nél a statin és nem statin szerekkel végzett kombinációs terápia jelenthet megfelelő alternatívát.

Az ezetimib a leggyakrabban alkalmazott nem statin lipidcsökkentő terápia. Hatásos stratégiát jelenthet az ezetimib hozzáadása kisebb intenzitású statinokhoz, különösen azoknál a betegek-nél, akik nem tolerálják a nagy intenzitású statinkezelést. Egyelőre nem áll rendelkezésre elegendő bizonyíték, amely közvetlenül alátámasztaná az ezetimib és a közepes intenzitású statin kombinációjának klinikai hatékonyságát és biztonságát DM-ben és ASCVD-ben szenvedő betegeknél. A közelmúltban a RACING vizsgálat igazolta, hogy a közepes intenzitású statinnal és az ezetimibnek a kombinációja nem rosszabb, mint a nagy intenzitású statin-monoterápia az ASCVD-ben szenvedő betegek 3 éves összetett cardiovascularis eseményeinek a kockázatát tekintve. Így a RACING vizsgálat jelen alcsoport-analízisének az volt a célja, hogy értékelje az ezetimib és a közepes intenzitású statin kombinációját a nagy intenzitású statin-monoterápiával szemben, a diabeteses betegeknél.

A RACING vizsgálatba 3780 beteget vontak be, 26 dél-koreai centrumban. Ezek a betegek dokumentált ASCVD-ben szenvedtek, és nagy intenzitású statinkezelést igényeltek az 1,8 mmol/l alatti LDL-koleszterin-célérték eléréséhez. A betegeket véletlenszerűen, 1:1 arányban sorolták ezetimib kombinációs terápiára (10 mg rosuvastatin + 10 mg ezetimib) vagy nagy intenzitású statin-monoterápiára (20 mg rosuvastatin). A betegek lipidprofiljának és éhomi glükózsztintjének ellenőrzése 1, 2 és 3 év után történt. A hemoglobin A_{1c} értékét 1 és 3 év elteltével mérték. Az elsődleges végpontként a cardiovascularis halálozás, a súlyos cardiovascularis események vagy a nem halálos stroke együttes kockázatát értékelték 3 éves utánkövetés után. A másodlagos végpontokat a klinikai hatásosság és a biztonságosság képezték. A post hoc analízis során elemezték azoknak a betegeknek az arányát is, akiknek LDL-koleszterin-szintje <1,4 mmol/l volt, mivel az időközben megjelent 2019-es európai ajánlás ezt az új célértéket javasolta a másodlagos prevencióban az ASCVD-ben szenvedő betegek számára.

A 2017. februártól 2018. decemberig bevont 3780 beteg közül 1398-nál (37,0%) diagnosztizáltak DM-et a vizsgálat kezdetekor. A nem diabeteses betegekkel összehasonlítva a diabeteses betegek nagyobb valószínűséggel voltak idősebbek, nagyobb testsúlyúak és nagyobb arányban estek át korábban percutan koszorúér-beavatkozáson, koszorúérbypass-műtéten, valamint nagyobb arányban volt korábban ischaemiás stroke-juk, krónikus vesebetegségük és magas vérnyomásuk. A diabeteses betegeket nagyobb valószínűséggel kezelték nagy intenzitású sta-

dr. Varjas Norbert: Tolna Vármegyei Balassa János Kórház, I. Sz. Belgyógyászati Osztály (Kardiológia/Nefrológia), Szekszárd

tinokkal a randomizálás előtt (40,3 vs. 36,8%; $p = 0,002$), nagyobb számban voltak köztük olyan betegek, akiknek az LDL-koleszterin-szintje $< 1,8$ mmol/l volt (42,6 vs. 27,9%; $p < 0,001$), valamint magasabb éhomi glükóz- (medián 7,38 vs 5,71 mmol/l; $p < 0,001$) és hemoglobin A_{1c} - (medián 7,0 vs. 5,8%; $p < 0,001$) szinttel rendelkeztek. A szérum-LDL-koleszterin-szint nagyobb valószínűséggel volt alacsonyabb a diabeteses betegekben (medián 1,91 vs. 2,15 mmol/l; $p < 0,001$).

A betegeket átlagosan 3,0 évig követték. A diabeteses betegeknek az elsődleges végponti esemény aránya 10,0% volt a kombinációs csoportban és 11,3% a nagy intenzitású statin-monoterápiás csoportban (HR: 0,89; 95% CI: 0,64–1,22; $p = 0,460$). Intolerancia miatt a vizsgálati gyógyszer elhagyásának vagy dóziscsökkentésének az aránya kisebb volt a kombinációs csoportban, mint a monoterápiás csoportban (5,2 vs. 8,7%; $p = 0,014$). Az egyéb másodlagos hatásossági és biztonságossági eredmények aránya nem különbözött a két terápiás csoport között.

A nem diabeteses betegek körében az elsődleges végpont aránya 8,9% volt a kombinációs csoportban és 9,4% a statin-monoterápiás csoportban (HR: 0,94; 95% CI: 0,72–1,23; $p = 0,674$). A gyógyszer elhagyásának vagy dóziscsökkentésének aránya itt is kisebb volt a kombinált terápiás csoportban, mint a monoterápiás csoportban (4,5 vs. 7,9%; $p = 0,001$). Az egyéb másodlagos hatásossági és biztonságossági eredmények aránya szintén nem különbözött a két csoportban.

A diabeteses betegek között az átlagos LDL-szint a vizsgálati időszak alatt 1,37 mmol/l volt a kombinációs csoportban, és 1,57 mmol/l a nagy intenzitású statin-monoterápiás csoportban ($p < 0,001$). Az átlagos LDL-szint mindvégig (az 1., a 2. és a 3. évben is) szignifikánsan alacsonyabb volt az ezetimib + rosuvastatin csoportban. Azon betegek aránya, akiknek az LDL-koleszterin-szintje $< 1,8$ mmol/l volt, következetesen nagyobb volt az ezetimib kombinációs terápiás csoportban: 1. (81,0% vs. 64,1%), 2. (83,1% vs. 70,2%) és 3. év (79,9 % vs. 66,8%) (minden $p < 0,001$).

A nem diabeteses betegekben az átlagos LDL-szint a vizsgálati időszak alatt 1,57 mmol/l volt az ezetimib kombinációs terápiás csoportban és 1,78 mmol/l a nagy intenzitású statin-monoterápiás csoportban ($p < 0,001$). Az átlagos LDL-szint következetesen alacsonyabb volt az ezetimib kombinációs terápiás csoportban, mint a nagy intenzitású statin-monoterápiás csoportban, 1, 2 és 3 év elteltével (minden $p < 0,001$). Azon betegek aránya, akiknek LDL-koleszterin-szintje $< 1,8$ mmol/l volt, következetesen

nagyobb volt az ezetimib kombinációs terápiás csoportban 1, 2 és 3 év elteltével (minden $p < 0,001$).

A post hoc analízis alapján az ezetimib kombinációs csoportban következetesen nagyobb volt azoknak a betegeknek az aránya, akiknek LDL-koleszterin-szintje $< 1,4$ mmol/l volt, mint a nagy intenzitású statin-monoterápiás csoportban a vizsgálati időszak alatt, függetlenül a DM státustól. Az ezetimib kombinációs terápia alacsonyabb összkoleszterin- és trigliceridszinttel járt, míg a HDL-koleszterin-szint nem különbözött a két terápiás csoport között, függetlenül a DM jelenlététől.

A vizsgálat diszkussziója

A RACING vizsgálat jelen diabeteses alcsoport-elemzésének a legfőbb megállapításai következők voltak: DM-ben és ASCVD-ben szenvedő betegek között a 3 éves összetett cardiovascularis végpontok kockázata hasonló volt az ezetimib kombinációs terápiában részesülők és a nagy intenzitású statin-monoterápiában részesülők között. Az ezetimib kombinációs terápia mellett szignifikánsan kisebb volt az intolerancia miatti gyógyszerelhagyás vagy a dóziscsökkentés aránya. Az ezetimib kombinációs terápia alacsonyabb LDL-szinttel járt, és a betegek nagyobb arányban érték el az 1,8 mmol/l alatti LDL-koleszterin-szintet.

Összességében, a nagy intenzitású statin-monoterápiával összehasonlítva, a teljes RACING vizsgálati populációban az ezetimib kombinációs terápia klinikai hatékonysága és biztonságossága megegyezett a DM-ben szenvedő betegpopulációban is. Az ASCVD-ben szenvedő betegek számára a jelenlegi irányelvek szerint nagy intenzitású statinok javasoltak az LDL-koleszterin-szint intenzív csökkentésére. Ekkor azonban előfordulhat, hogy a betegek nem tolerálják a nagyobb dózisokat. Emiatt a mérsékelt intenzitású statin + ezetimib gyógyszer-kombináció észszerű alternatív stratégiának tekinthető. Bár az IMPROVE-IT vizsgálatban a statin és ezetimib kombinációs terápia előnyeit igazolták akut coronariaszindrómában szenvedő betegeknek, mindkét terápiás csoportban ugyanazt a közepes intenzitású statint (40 mg simvastatint) alkalmazták. Más szóval, a vizsgálat az ezetimibnek az azonos dózisú statinokra gyakorolt additív hatására összpontosított. Ezzel szemben, a RACING vizsgálat bebizonyította, hogy a közepes intenzitású statin + ezetimib kombinációs terápia nem rosszabb, mint a nagy intenzitású statin-monoterápia. Ezenkívül a vizsgálat az ASCVD

különböző megjelenési formáit is magába foglalta, beleértve azokat a betegeket, akiknek nem csak koszorúér-betegségük volt, hanem strokeban vagy perifériás érbetegségben is szenvedtek.

A nem diabeteses betegekhez képest a diabetesesekben gyakoribbak voltak a kísérőbetegségek. A DM globális prevalenciája 2021-ben 10,5% volt, ami 2045-re várhatóan 12,2%-ra fog növekedni. A diabeteses betegeknél nagyobb az ASCVD kialakulásának kockázata. Nem véletlen, hogy az egyidejűleg DM-ben és ASCVD-ben szenvedő betegek a legnagyobb cardiovascularis kockázatú csoportba tartoznak. Az American Heart Association/American College of Cardiology (AHA/ACC) dyslipidaemia kezelésére vonatkozó 2018. évi irányelve szerint ezeknél a betegeknél nagy intenzitású statinterápia javasolt az LDL-koleszterin csökkentése érdekében, amelyik megegyezik az Amerikai Diabetes Társaság ajánlásával is. A 2016. évi European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society (ESC/EAS) irányelve alapján az LDL-koleszterin-szint intenzív csökkentése volt javasolt 1,8 mmol/l-nél alacsonyabb szintre. A frissített, 2019. évi ajánlás pedig még intenzívebb, < 1,4 mmol/l célt javasolt, hasonlóan az Európai Diabetes Társasághoz. Ezen ajánlások alapján a nagy intenzitású statinok helyett akkor adjunk hozzá ezetimibet a közepes intenzitású statinokhoz, ha az LDL-koleszterin-szint további csökkentésére van szükség, vagy ha a nagy intenzitású statinokat a betegek nem tolerálják. Ez az ajánlás azonban mindössze egy korábbi tanulmányon alapul: az IMPROVE-IT vizsgálat diabeteses alcsoportelemzésén.

Az IMPROVE-IT vizsgálatban az ezetimib additív hatását vizsgálták közepes intenzitású statin alkalmazása mellett, ezért további vizsgálatokra volt szükség a közepes intenzitású statin és ezetimib kombinációs terápia és a nagy intenzitású statin-monoterápia közötti összehasonlításra, hogy közvetlen bizonyítékot szolgáltatassanak a DM-ben és ASCVD-ben szenvedő betegek kezelésében.

A statinokkal összefüggő mellékhatások, mint az izomtünetek, a glükózhomeosztázis-változás, a máj- és vesekárosító hatás gyakoribbak nagy intenzitású statin alkalmazása mellett. Egy metaanalízis szerint a DM fennállása fokozza a statinintolerancia kockázatát. A mellékhatások megjelenése csökkentheti a betegek compliance-ét és a statin elhagyásához vagy dóziscsökkentéséhez vezethet, mely következképpen nem megfelelő LDL-koleszterin-kontrollal járhat. Jelen vizsgálatban a nagy intenzitású statin-monoterápiához képest, az ezetimib kombinációs terápia keve-

sebb intoleranciát okozott, ugyanakkor hasonló hatékonyságot ért el az összetett cardiovascularis végpontokat illetően. Ez az eredmény összhangban van az érvényes ajánlásokkal, melyek szerint az ezetimib hozzáadása a közepes intenzitású statinhoz megfelelő alternatívát jelent, amennyiben a nagy intenzitású statin nem tolerálható DM-ben vagy ASCVD-ben. Az ezetimiben kívül a PCSK9-gátlókat is meg kell említeni, melyek szintén kedvező hatásúak DM-ben és ASCVD-ben. A FOURIER és ODYSSEY vizsgálatban az evolocumab és alirocumab hatását értékelték a maximálisan tolerált statinterápiával összehasonlítva. Mindkét vizsgálatban a PCSK9-gátlók hozzáadása alacsonyabb LDL-koleszterin-szintet eredményezett, és csökkentette az összetett cardiovascularis végpontok kockázatát a statin-monoterápiához képest. Az IMPROVE-IT vizsgálathoz hasonlóan azonban ezek a vizsgálatok is a PCSK9-gátlók additív hatására összpontosítottak, nem pedig a statin dózisének csökkentésére.

A vizsgálat korlátai

Ennek a tanulmánynak számos korlátja van. Limitációként említhető, hogy jelen közlemény egy alcsoport-analízis, a RACING vizsgálat pedig egy nyílt vizsgálat; a kis eseményszám, a bevont betegek kisebb kockázatúak voltak, valamint a vizsgálatban a kombinációs terápia nem bizonyult jobbnak a nagy intenzitású statin-monoterápiánál. További vizsgálatokra, nagyobb betegszámra és hosszabb követésre lehet szükség. Ezen eredmények csak hipotézisgenerálónak tekinthetők, és további prospektív megerősítést igényelnek.

A vizsgálat konklúziója

A RACING vizsgálat diabeteses alcsoportelemzése azt mutatta, hogy az ezetimib és a közepes intenzitású statinterápia kombinációja hasonló hatékonyságú, mint a nagy intenzitású statin-monoterápia a cardiovascularis halálozás, a nem halálos stroke és a súlyos cardiovascularis események kockázatában, a 3 éves utánkövetés eredményei alapján. Az ezetimib kombinációs terápia mellett kevesebb volt a terápiaelhagyás, és a betegek nagyobb aránya érte el az LDL-koleszterin-célértéket. Ezek az eredmények közvetlenül alátámasztják a közepes intenzitású statin + ezetimib kombinációs terápia alkalmazásának létjogosultságát a nagy intenzitású statin-monoterápia alternatívájaként.

A szemlélő kommentárja

A szemlézett közlemény újból felhívja a figyelmet a diabeteses betegpopuláció kezelésének kiemelt fontosságára. Az egyidejűleg fennálló diabetes és ASCVD nagyon nagy cardiovascularis kockázatot jelent, így nem véletlen, hogy a 2019. évi európai dyslipidaemia-irányelv (1) ebben a csoportban szigorúbb, < 1,4 mmol/l LDL-célértéket fogalmazott meg.

A célértékek eléréséhez nagy intenzitású statin használatára van szükségünk, azonban az esetleges mellékhatások megjelenése a gyógyszer elhagyásához vagy dóziscsökkentéshez ve-

zethet. A RACING vizsgálat eredményeit áttekintve kijelenthetjük, hogy a közepes intenzitású statin és ezetimib kombináció nem rosszabb, mint a nagy intenzitású statin-monoterápia a nem diabeteses és a diabeteses betegek esetében. Mindezek alapján ismételten hangsúlyozni kell az ezetimib szerepét, mely alternatív kezelési stratégiát jelenthet betegeinknél, ezáltal nagyobb mértékben számíthatunk a terápiahűségre, valamint kevésbé kell tartani a mellékhatások kialakulásától. Az egyszerűbb alkalmazhatóság érdekében az ezetimib és a statin több egytablettás, fix kombinációs készítmény formájában is rendelkezésünkre áll.

Irodalom

1. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force

for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *European Heart Journal* 2020;41(1):111-88.



Válogatás az eLitMed.hu orvostudományi portál PharmaPraxis rovatának szemlézéseiből

Molekuláris sebészettel a jobb gyógyszerek előállításáért

A hatékony molekulaváz-szerkesztés drámaian felgyorsíthatja a gyógyszerkutatásokat, és teljesen átalakíthatja a szerves kémikusok molekulatervezési módszereit – írja *Mark Pevlov*, a *Nature* tudományos ismeretterjesztő újságírója. Hozzáteszi: „Az elmúlt két évben több mint 100 tanulmány jelent meg a technikáról, és jelenleg óriási az érdeklődés e téma körül.” A szénalapú kismolekulák – ilyen a legtöbb gyógyszer – általában kevesebb mint 100 atomot tartalmaznak, és a természetben kémiai reakciók sorozatában rakódnak össze. Kevés olyan módszer van azonban, amely képes megbízhatóan módosítani a már összeállt molekula vázát.

A molekulavázak módosításának képessége fontos volna a gyógyszerkutatás számára. A változatok készítéséhez viszonylag könnyű a molekula perifériáján lévő atomcsoportokat megváltoztatni, a molekulaváz átszerkesztéséhez azonban általában vissza kell térni a szintézis kezdetéhez, a módosított vázat a nulláról kell elkészíteni. A legértékesebb molekulaváz-szerkesztés az, ha egyetlen lépésben sikerül kicserélni az egyik atomot egy másikra. A vázszerkesztés a gyógyszerkutatás korábbi szakaszaiban is segítséget nyújthat: a gyógyszerkémikusok a molekulák szélesebb körében férhetnek hozzá a gyógyszerkészítés szűréséhez. A szakértők szerint a gyógyszerkémiai térben eddig nagy üres terek tátongtak. A vázszerkesztés segíthet kitölteni ezeket.

A stratégiát néhány gyógyszeripari vállalatnál már elkezdték kipróbálni. A *Nature*-nek nyilatkozó kutatók szerint azonban a molekulaváz-szerkesztés fiatal tudományág, módszerei jelen stádiumban csak speciális molekulákon működnek vagy kevésbé hatékonyak. A módszerek általánosítása és hatékonyabbá tétele tehát a jövő feladata.

<https://elitmed.hu/ilam/pharmaprxis/molekularis-sebeszettel-a-jobb-gyogyszerek-elollitasaert>



A szemlézések az eLitMed.hu orvostudományi portálon a *Rovatok* menüpont alatt találhatóak. A cikkek közvetlen elolvasásához okostelefonjának QR-kód-olvasó alkalmazását irányítsa a kiválasztott cikk melletti kódra.

Támogatásokkal a hatékonyabb munkáért

A Magyar Orvostársaságok és Egyesületek Szövetsége (MOTESZ) a magyar orvostársadalom egyik legnagyobb, önkéntes tagságon alapuló szervezete, amely 1966-ban alakult. A MOTESZ-nek jelenleg 121 tagtársasága van, ezzel csaknem 30 ezer orvos kapcsolódik a Szövetséghez. Egyik legfontosabb célunk szövetségi szinten összehangolni a tagegyesületek/társaságok tevékenységét, erősíteni az együttműködést és elősegíteni a problémák közös megoldását. Felkérés alapján részt veszünk az egészségügyet érintő jogszabálytervezetek véleményezésében.

Munkánkat az eddigiekhez képest még hatékonyabban szeretnénk végezni, amihez nélkülözhetetlenek a támogatások. A MOTESZ leendő támogatóit a jövőben a következőképpen tünteti fel honlapján, levélpapírján, szakmai rendezvényein és elnöki beszámolóiban:

- a MOTESZ Aranyfokozatú támogatója;
- a MOTESZ Gyémántfokozatú támogatója;
- a MOTESZ Platinafokozatú támogatója.

MOTESZ Aranyfokozatú támogató, aki 1 millió forinttal támogatja a Szövetséget. A támogató cég kommunikációjában használhatja „a MOTESZ Aranyfokozatú támogatója” címet, azt feltüntetheti honlapján, levélpapírján. A MOTESZ az Aranyfokozatú támogatók listáját feltünteti a honlapján, levélpapírján, továbbá megjelenteti a LAM-ban rendelkezésére álló oldalakon.

MOTESZ Gyémántfokozatú támogató, aki 3 millió forinttal támogatja a Szövetséget. A támogató cég kommunikációjában használhatja „a MOTESZ Gyémántfokozatú támogatója” címet, azt feltüntetheti honlapján, levélpapírján. A MOTESZ Gyémántfokozatú támogatóinak listáját feltünteti a honlapján, levélpapírján, továbbá megjelenteti a LAM-ban rendelkezésére álló oldalakon. A támogató – amennyiben igényt tart rá – a következő években előnyt élvez mint a Magyar Tudomány Ünnepe részét képező MTA-rendezvény, a Magyar Orvostudományi Napok támogatója. A támogatás évében a cég elhelyezheti roll-upját és egyéb információs anyagait a Magyar Orvostudományi Napok helyszínén.

MOTESZ Platinafokozatú támogató, aki 5 millió forinttal támogatja a Szövetséget. A támogató cég kommunikációjában használhatja „a MOTESZ Platinafokozatú támogatója” címet, azt feltüntetheti honlapján, levélpapírján. A MOTESZ Platinafokozatú támogatóinak listáját feltünteti a honlapján, levélpapírján, továbbá megjelenteti a LAM-ban rendelkezésére álló oldalakon.

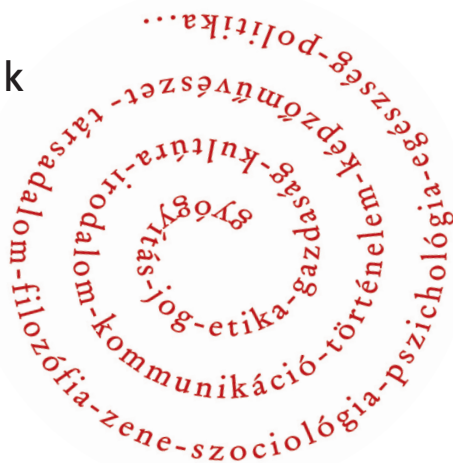
Egyedi támogatási cél kijelölése a MOTESZ és a támogató közötti megállapodás alapján történik.

a MOTESZ

Aszklepion

2023 július

Orvoslás a
társtudományok
és művészetek
tükrében



Vermeer képei egy meghitt világba invitálják a nézőt, festményein gyakran ábrázolja a világi élet örömeinek szimbólumait.

(„Vermeer megdicsőülése, avagy egy zseniális festő lenyűgöző képei az amszterdami Rijksmuseum monografikus kiállításán” című írásunk a 386. oldalon olvasható.)

A képen: Johannes Vermeer: Egy pohár bor, 1658–1660. Gemäldegalerie, Berlin

„Nem szabad hagyni, hogy a medicina mechanisztikus folyamattá váljon”

A Pécsi Tudományegyetem, 1. Számú Belgyógyászati Klinika 100 éves évfordulója alkalmából rendezték meg a Magyar Belgyógyász Társaság Dunántúli Szekciójának 61. Vándorgyűlését. A klinika igazgatóját, Tóth Kálmán professzor urat Benczúr Béla, a LAM társfőszerkesztője kérdezte az alapításról, kezdetekről, eredményekről.

– Professzor úr, kérlek, számolj be röviden a Belklinika történetéről, tájékoztasd az olvasókat az elődök által elért eredményekről, innovatív kezdeményezésekről!

– Köszönöm szépen ezt a megtisztelő felkérést és lehetőséget, hogy bemutathatom a 100 éves Belklinikát, jelenlegi nevén az 1. Számú Belgyógyászati Klinikát. A klinika alapítása tulajdonképpen egy véletlennek köszönhető, hiszen az első világháború vérzivatarra és a trianoni békediktátum után a pozsonyi egyetemet, ami akkor még csak néhány éve működött, át kellett helyezni valahová a megmaradó Magyarország területére. Budapest tűnt a leggyorsabb megoldásnak, így átmenetileg Budapest adott néhány évre helyet a pozsonyi egyetemnek. Az akkori kormányzat úgy döntött, hogy a végleges helye Pécssett lesz. 1923 tavaszán a Magyar Királyi Erzsébet Tudományegyetem szenátusának ülése hozott végleges döntést arról, hogy a különböző orvoskari és nem orvoskari intézetek, klinikák hol nyernek Pécssett elhelyezést. A mai nomenklatúrával azt mondanánk, hogy az idő tájt Pécssett nem volt megfelelő infrastruktúra, tehát nem volt egy egységes campus, ahova ezt az egyetemi intézményt telepíteni lehetett volna, így a legkülönbözőbb állami intézményekben, leginkább korábbi iskolákban, illetve kórházakban helyezték el az orvoskart. Az orvoskar mellett jogi és bölcsészkar is indult akkor a pécsi Erzsébet Tudományegyetemen. Az orvoskar intézetei között már akkor is a Belklinika volt a legnagyobb, ami a korábbi kórház helyére, a Kórház térre került, később vált megyei kórházzá. A Belklinika alapítója és első igazgatója Ángyán János professzor volt. Az első tanévet 1923 őszén nyitották meg. Az ezt követő években átépítette ezt az épületegyüttest, és az akkori kor szellemének megfelelő modern belgyógyászati klinikát hozott létre. Három épülete volt: egy főépület, abban helyezkedtek el a belgyógyászati osztályok, egy fertőzőépület, ahol a fertőző betegeket, illetve külön a tuberkulózisos betegeket kezelték, valamint egy ambuláns épü-



Tóth Kálmán

let. Eredetileg 150, később 172 ágyon működött a klinika, és hogy milyen modern szemlélet uralkodott száz évvel ezelőtt, mutatja, hogy már az 1930-as évek elején, tehát nem egészen tíz évvel a Belklinika megalapítása után a Belklinika átvette az Irgalmasrendi Kórház működtetését is, ahol 100 krónikus ágy jött létre. Tehát megvolt a 172 ágyas, ha úgy tetszik, aktív belgyógyászat, és a mögött háttérként egy 100 ágyas krónikus belgyógyászat. Érdekes módon sokan azt gondolják, hogy akkoriban nem volt sok beteg a klinikán. Kérem szépen, az 1930-as évek elején a 272 ágyasra földuzzasztott Belklinikának 90 százalék fölött volt az ágykihasználtsága, ami most is kiemelkedő szám, ahogy utána tudtam nézni az irodalmakban, de erre majd még visszatérek. Évi 50 000 betegnapot, ápolási napot teljesített a kli-

nika, ami gyakorlatilag megfelel a mostani klinikai kapacitásunknak, ezt ma sem tudjuk felülmúlni. Azért vannak ilyen pontos információink erről az időszakról, mert Ángyán professzor úrnak 1934 elején megjelent egy meglehetősen hosszú, több tíz oldalas közleménye, amelyben leírja a Belklinika akkori működését és az első tíz év eredményeit. Ami még érdekes tény ebből az időszakból, hogy mennyire más volt, ma úgy mondanánk, hogy a humán erőforrása, a személyzeti összetétele a klinikának. A mostani orvoslétszámhoz képest körülbelül egyharmad orvoslétszámmal dolgozott az akkor is nagynak számító klinika, és talán a jelenkor számára ez teljesen hihetetlen, hogy az akkori 27 orvos közül összesen hat kapott fizetést. Tehát fizetéses orvos közülük hat volt, a többiek díjtalan tanársegédek vagy díjtalan gyakornokok voltak. Ők általában a klinikán kaptak ellátást, napi háromszori étkezést, és némelyikük szállást is, tehát tulajdonképpen ennyi volt a „díjazásuk”. Hogy miből éltek, az a közleményekből nem derül ki, de feltehetően komoly családi támogatás kellett a fenntartásukhoz egészen addig, amíg nem tudtak egy díjazott állást megszerezni. A díjtalan gyakornokok között vannak olyan nevek, akik később akadémikusok lettek. Az egyik híres pécsi akadémikus, a későbbi kórélettan-professzor, a kórélettan intézet igazgatója, Donhoffor Szilárd, aki például 1924-ben az Ángyán-klinikán díjtalan gyakornokként kezdett. Ez volt a hőskorszak, igen magas szintű gyógyítással, elsősorban a radiológiai diagnosztika és klinikai kémiai diagnosztika terén. A Belklinika természetesen az összes későbbi, úgynevezett belgyógyászati szubdiszciplínát magában foglalta. Egyébként maga Ángyán professzor, aki kiváló általános belgyógyász tudása mellett a kor elvárásainak megfelelően elsőrangú pulmonológus és kardiológus is volt, leginkább ezt a két szakterületet művelte. 36 évig vezette a Belklinikát, az egyetemünkön ezzel biztosan rekorder, de országosan is szinte példátlan, hogy valaki ilyen hosszú ideig igazgasson egy klinikát. Nem volt még 40 éves, amikor rendes, nyilvános egyetemi tanárként a Belklinika élére került, és 73 éves korában vonult nyugdíjba. Őt rövid időre tanítványa, Barta Imre professzor úr követte, aki szintén kiváló általános belgyógyász és hematológus volt. Neki csak hét év adatott a Belklinika, illetve már az 1. Számú Belgyógyászati Klinika élén. Viszont erre az időszakra tehető, amikor a Belklinika régi helyéről, a Kórház térről, a Garay utcából átköltözött 1966-ban újonnan átadott 400 ágyas klinikára. Ez volt az első igazán modern kórházi intézmény. Igazgatását Debrecen-

ből a Petrányi-tanítvány, Jávor Tibor professzor pályázta meg, aki 1968-tól 1993-ig igazgatta a Belklinikát. Ő teremtette meg a modern belgyógyászati szemlélet alapjait, speciális osztályokat, speciális szakrendeléseket szervezett, amelyek nagyszámú beteget láttak el az egész régióból, egész Dunántúlról, de az ország más területeiről is. A klinika igazgatásában öt szoros közeli munkatársa, a szintén fiatal tanársegédként Debrecenből jött Mózsik Gyula professzor úr követte 1993 és 2003 között, aki követte a Jávor professzor által megteremtett hagyományokat, tovább modernizálta és építette a klinikát. Ebben az időszakban a klinika rendkívül sokat erősödött tudományos téren, számos PhD-disszertáció, habilitáció, sőt MTA doktori disszertáció született, több egyetemi tanár került kinevezésre. Neki a kötelező korhatár miatt 10 év adatott, 2003-ban én vettem át a klinika igazgatását, tehát immár 20 éve vagyok az igazgatója.

– *Professzor úr, itt különböző korszakokat idéztünk fel, ez a 20 év és a mi személyes, több mint negyedszázados ismeretségünk is azt bizonyítja, hogy Tóth Kálmán-korszakról is beszélhetünk. Hogyan valósul meg a klinika életében és a te személyes karrieredben a gyógyítás, oktatás, kutatás hármassága, visszautalva arra is, hogy én egészen fiatalon a hemoreológiával estem szerelembe, és akkor tudtam meg, hogy Tóth Kálmán ennek a hazai pápája.*

– Köszönöm szépen a kedves szavakat. Nyilvánvaló, hogy amikor az ember ilyen kiváló elődök után átveszi egy ilyen jelentős klinika igazgatását, akkor merész elképzeléseket tűz ki maga elé, hiszen meg kell felelni az elődöknek. Nos, nekem is voltak merész elképzeléseim. Szerettem volna folytatni a klinika modernizálását, de volt egy fontos szempont is, ami az ezredfordulón egyre erősebben, egyre nyomatékosabban középpontba került, mégpedig a gazdálkodás, gazdaságosság kérdése. Mindemellett szerettem volna továbbvinni az erős oktatási és tudományos vonalat is, úgyhogy az első intézkedéseim között például az szerepelt, hogy a hosszú évtizedek során kialakult kissé tekintélyelvű szerkezetet hozzáalakítsam a betegellátás igényeihez, azokhoz az ágyszámokhoz, amelyeket annak idején az ÁNTSZ befogadott és az OEP finanszírozott. Ez lényeges átalakításokat jelentett. Emellett igazgatásom második hónapjában létrehoztam egy gazdasági irodát, ahova egy felsőfokú végzettségű gazdasági munkatárssal és egy informatikussal gyakorlatilag hárman dolgoztunk ki a klinika működésének az alapjait. Egy év alatt másfélszeresére, két év alatt kétszeresére növeltük a teljesítményt és a bevételt. Az 1. Számú

Belgyógyászati Klinika ebben az időszakban körülbelül 5-6-700 millió forint pozitívumot termelt évente. Sajnos Pécsset soha nem volt endofinanszírozás, ahogy például Debrecenben volt, csak hogy egy ellenpéldát említsek. Ennek a jelentős összegnek csak egy kis részét tudtuk a saját céljainkra felhasználni. A többi sajnos megetté a nagy egyetem. Ezt követően adódott egy óriási lehetőség, egy EU pályázat, a TIOP2 nagy projekt, amelyet 10 éven keresztül vittem a legkülönbözőbb beosztásokban centrum-elnök-helyettesként, rektori megbízottként, orvosszakmai vezetőként, majd végül rektorhelyettesként. 2006-ban indult a pályázat összeállítása, és 2016-ra valósult meg teljes mértékben. Nekem megadott a lehetőség, hogy az 1966-ban felépült és az ezredfordulóra meglehetősen korszerűtlenné vált 400 ágyas klinikát teljes mértékben 15 milliárd forintból felépítsük, illetve újrapiáltsuk. Azért nem a felújítás szót használom, mert ez sokkal több volt egy felújításnál. Nyilvánvaló, hogy egy óriási lökést adott az 1. Számú Belgyógyászati Klinika különböző diszciplínáinak is, hiszen olyan szintű klinikai egységeket, olyan infrastruktúrát lehetett létrehozni, ami a legnagyobb nemzetközi kívánalmaknak is még legalább egy évtizedig megfelel, és most már közel egy évtizede működik. Ezenkívül volt még egy lényeges esemény, ami félig-meddig a véletlennek köszönhető, 2010-ben a politika úgy döntött, és ezt a Baranya megyei önkormányzat támogatta, hogy a megyei kórházat integrálják a Pécsi Tudományegyetembe. Erről a megyei kórházról tudni kell, hogy döntően az azon a telephelyen működő Belklinika különböző egységeinek a helyén jött létre. Oda tartozott például a tüdőgyógyintézet, a megyei kórház fertőző osztálya és belgyógyászati osztályai. Tulajdonképpen 1966-ban, a 400 ágyas klinika megépülésével egy reintegráció következett be. Ez nyilvánvalóan egy második nagy lökést adott a klinikának, hiszen olyan új diszciplínákkal gazdagodtunk, mint a tüdőgyógyászat, a fertőző osztály, a geriatéria és a kardiológiai rehabilitáció. Közel azonos ágyszámnövekedést jelentett, mint amivel itt a 400 ágyas klinikán dolgoztunk. Ezt az ágyszámot természetesen racionalizálni kellett. Az elmúlt tíz évben körülbelül 300 körülre csökkent, majd a Covid ezt még egy kicsit tovább erodálta, és a Covid utáni újraindítás végül is 272 ágyon történt meg. Ez azért nagyon érdekes, mert ahogy korábban említettem, a harmincas évek elején a Belklinika 272 ágyal működött, a két szám átfedése véletlen, úgy alakult, hogy most is ezen az ágyszámon dolgozunk. A klinikák a Klinikai Központba szerveződtek. A tudó-

mányos és pályázati tevékenységünk mellett arra is büszkék vagyunk, hogy több mint 10 éve minden évben megkapjuk a legjobban oktató klinika kitüntető címét, tehát az oktatásra is nagy hangsúlyt fektetünk. Ennek megfelelően az elmúlt 20 évben nagyon sok PhD-disszertáció született. Egészen pontosan 70. A klinika munkatársai között voltak külső PhD-ek is, 20 habilitáció, közel 20 docensi kinevezés, öt egyetemi tanári kinevezés, és amit külön kiemelendőnek és nagy eredménynek tartok, hogy az elmúlt öt évben elindultak az MTA doktori pályázatok, valamint a sikeres MTA doktori védések, amelyekből az elmúlt öt évben három is összejött. Remélem, hogy a hátralévő időszakban további egyetemi tanárokat, MTA doktorokat fogok kinevelni és kinevezni.

– *Szívből gratulálok az eddigiekhez. Olvastam a jubileumi kiadványban, hogy 2022-ben, a vezetésed alatt is megkapta a klinika a „Kiváló klinika” címet. Említettük a hemoreológiát, de te izig-vérig kardiológus vagy, és 2010-től az MKT főtitkára, majd az előző évtized derekától elnöke is voltál. Mi jellemezte akkor a Magyar Kardiológus Társaságot, mit tartasz a legnagyobb vívmánynak, mennyire nehéz vidéki egyetemről vezetni a pesti székhelyű MKT-t, és kardiológusként biztosan állíthatjuk, hogy az ország legerősebb szakmai szervezetét?*

Úgy emlékszem, akkor alakult ki a stroke kapcsán a Stroke Társasággal nagyon szoros együttműködés, aminek gyönyörű példája a közös Koronária Órztők itt a folyosón.

– Ez így van. 2010–13 között voltam főtitkár. Nem volt könnyű időszak, hiszen vidékiként rendszeresen Pestre járni bizony nem volt egyszerű. Ugyanebben az időszakban igazgattam a nagy belklinikát, hiszen az már a 2010-es megyei kórház-integráció után volt, akkor 3-400 ágyal működünk, emellett zajlott a TIOP2 nagy projekt, tehát a tervezési szakasz után akkor indult el a megvalósítás. Akkoriban tulajdonképpen nem is kettő, hanem három lovat kellett egyszerre megülnöm, úgyhogy ez valóban nehéz korszak volt. A Magyar Kardiológusok Társasága szempontjából is egy prosperáló időszak, ugyanis Merkely Béla, a Semmelweis Egyetem jelenlegi rektora volt a Magyar Kardiológusok Társaságának az elnöke, aki még nálam is fiatalabb volt az idő tájt is, és ezzel a fiatalos lendülettel állt neki a Magyar Kardiológusok Társasága megújításának. Örülök, hogy ennek a reformfolyamatnak a részese lehettem. Ha egyetlen dolgot kellene kiemelnem a sok közül, amikre te is utaltál, akkor az a nemzetköziesítés lenne. Ezen a téren is hatalmas fejlődést értünk el. Az európai kardiológia legnagyobb alakjai, az Európai Kardio-

lógusok Társasága elnökei, főtítkárai, elnökségi tagjai egymásnak adták a kilincset, sokan vettek részt a balatonfüredi konferenciákon, ami szintén nagyot fejlődött ebben az időszakban. 2016–2019 között Becker Dávid főtítkárral dolgoztam, aki jelen pillanatban egyébként már a Magyar Kardiológusok Társaságának elnöke, de továbbra is igen szoros volt a munkakapcsolat Merkely professzor úrral, aki ekkor az Európai Kardiológusok Társaságának az alelnöke volt. Úgyhogy ezt a nemzetköziesítési folyamatot valóban kart karba öltve valósítottuk meg. Kiemelkedő eredmény, hogy a közép-kelet-európai kapcsolatokat sikerült ilyen nagy mértékben fel erősíteni. Ezek elsősorban a volt szovjet tagköztársaságok kardiológiai társaságait jelentik, amelyeknek a tekintélyes része földrajzi elhelyezkedésüket tekintve ázsiai, de mind az Európai Kardiológusok Társaságának részei és tagjai. Ezeket sikerült itt Magyarországon egy eléggé szoros szövetségbe behívni. Eredményes közös rendezvényeink voltak, a nagy balatonfüredi konferenciákat egy új, nagyon kulturált, nemzetközi szinten is elfogadható helyszínre hoztuk, a Konferencia Szállóba épületeibe, de sok egyéb innovatív törekvésünk is volt. Természetesen mindez teammunkában valósult meg. Kiváló főtítkárral, kiváló elnökséggel dolgozhattam, sok segítséget kaptam. Az elnöki időszak sem volt könnyű, mert ezzel egy időben a Pécsi Tudományegyetem tudományos innovációs rektorhelyettese is voltam. Mindezekon kívül erre az időszakra esett az a pályázati dömping, amit az EFOP GINOP pályázatok jelentettek elsősorban. Tehát akkor is a megszokott hármas terhelés alatt végeztem a munkámat.

– *Kanyarodjunk vissza Pécsre és a belgyógyász rendezvényre. Álnaivnak fog tűnni a kérdés, de van-e létjogosultsága 2023-ban a belgyógyász diszciplínának, a belgyógyász rendezvényeknek, amikor azt látjuk, hogy sorra fragmentálódnak a belgyógyászat alapágából kifejlődő szubspecialitások. Mi erről a véleményed?*

– Szerintem abszolút van helye és szerepe ezeknek a rendezvényeknek, hiszen a belgyógyászat egy kifejezetten integratív, komprehenzív szakterülete a medicinának. Valóban már a nyolcvanas évektől elindult egy specializáció, ami bizonyos területeken nem is specializációhoz vezetett. Ennek is abszolút megvan a helye a medicinában, de kellene az erős közös alapok, közös gyökerek. Ebből a szempontból az amerikai rendszernek vagyok a híve, nem az európaiak. Amerikában, ha valaki valamilyen belgyógyászati irányú szakterületre kíván specializálódni, nincs más lehetőség, mint először belgyó-



Magyar Királyi Erzsébet Tudományegyetem központi épület. Pécs, Rákóczi út 80. Fortepan — ID 15706

gyászatból kell szakvizsgáznia. Igaz, ez a szakképzés rövidebb, általában 3 éves szakképzést jelent, erre lehet ráépíteni a különböző belgyógyászati típusú szakvizsgákat, kardiológiát, gasztroenterológiát, hematológiát, nefrológiát stb., ahogy régen nálunk is ráépített szakvizsgának hívták. Egy harmadik lépcsőben lehet ezen belül szuperspecialistává válni, tehát például a kardiológián belül szívelégtelenség és szívtranszplantációs szakemberré, vagy intervenciók kardiológus szakemberré, vagy elektrofiziológus szakemberré, tehát ez egy háromlépcsős folyamat. Ez az európai rendszerben sajnos nem így működik, itt primeren képzünk specialistákat, sőt nagy centrumokban nem is primeren specialistákat, hanem mindjárt szuperspecialistákat, hiszen még a kardiológiai diszciplínát sem tanulja meg teljes szélességében, hanem egyből intervenciók kardiológiát, elektrofiziológiát gyakorol. Ez a nagy sietség véleményem szerint nem jó irányba megy, mert ezek a kollégák lehetnek ugyan kiválóan képzettek ezen a szűk szakterületen, de a teljes kardiológiát nem látják át, nem is beszélve a belgyógyászatról. Én mint kardiológus azt szoktam kérdezni a medikusoktól, hogy kik okozzák a világon a legtöbb gastrointestinális vérzést. Általában nem tudják. Erre válaszként mondom büszkén, idézőjelben a büszkét, hogy mi, kardiológusok. Mi csináljuk a legtöbb gastro-

intestinalis vérzést azzal a töméntelen gyógyszerrel, amit adunk, mert nem biztos, hogy mindig átgondoljuk, hogy az adott betegnél milyen beavatkozásokhoz milyen gyógyszereket kötelező adni, és komplexitásában nézve, a beteg szervezete mindezt hogyan viseli. Ezért lenne hasznos az integratív belgyógyászat. A klinikánkon részéről nem támogatom ezeket az elsődleges szakvizsgákat. Néhány sporadikus esetben volt példa az elsődleges szakvizsgára, de a kollégáim döntő többsége, több mint 90 százaléka először belgyógyászatból szakvizsgázik, majd erre épít rá a különböző szubspecialitásokat.

– *Mivel én most a LAM társfőszerkesztőjeként ülök veled szemben, te pedig nemzedékeket oktattál, és készítettél fel a szakvizsgákra, felteszem neked a kérdést, hogy olvasnak-e még magyar nyelvű szakirodalmat a fiatal magyar orvosok, van-e létjogosultsága a print kiadványoknak, mint amilyen a LAM? És őszintén mondom, nem azt várom, hogy a LAM-ot dicséred, hanem az érdekel, hogy miként motiválhatók a fiatalok az olvasásra?*

– A LAM egyébként egy kiváló folyóirat, tehát hadd dicsérjem azért a lovat. Én magam még sok print alapú folyóiratot olvasok, jobban szeretem, mint mindezt monitoron olvasni. Így is túl sok időt tölt el az ember a monitor előtt a legkülönbözőbb tevékenységekkel. Tehát a szakirodalmat szívesebben olvasom nyomtatott formában. Kétségtelen, hogy ez most már kicsit ódivatúnak tűnik, hiszen napjainkban egyre inkább az online elérhetőség válik korszerűvé. Hogy mennyit olvasnak? Biztos nem annyit, mint amennyit ilyen idős koromban én, illetve az én generációm olvasott. A mai generáció inkább készen kapja az információkat. Gondoljunk csak a kettőnk szűkebb szakterületére, a kardiológiára, hogy az Európai Kardiológusok Társasága x évente újítja meg minden szakterületen a guideline-jait, és amelyeknek kiadja a rövidített változatát, az úgynevezett pocket guideline-okat, és ha valaki egy ilyen pocket guideline-t gyorsan áttekint, ha átnézi a fontosabb táblázatait és ábráit, akkor azzal a területtel nagyjából tisztában lesz. Annak idején ehhez rengeteg irodalmat kellett elolvasnunk, hogy szintetizálni tudjuk, hogy az illető betegcsoportnak vagy konkrét betegségnek a gyógyítása milyen irányba halad, hiszen arra volt pró és kontra irodalom is. Manapság ebből születik egy szakértői bizottság által kiadott guideline, amit kötelező alkalmaznunk. Tehát ilyen értelemben egyszerűsödött, és talán kicsit mechanikussá is vált az orvoslás. Amit hiányolok, és próbálok átadni, meglehetősen korlátozott sikerrel, az a betegek holisztikus szemléletű megközelítése. A legmodernebb diagnosztikus technikák és képalkotó laboratóriumi diagnosztikák

alkalmazásával a fizikális vizsgálat nyilvánvalóan háttérbe szorul, és kevésbé pontos eredményeket ad, ezt mindenkinek el kell fogadni. De amit hangsúlyozni szoktam, a beteg megtekintése rengeteget hozzáad a diagnózishoz, és az első alapos megtekintés adott esetben rögtön helyes úrtelreli ezeket a meglehetősen költséges és bonyolult diagnosztikus modalitásokat. Tehát nem szabad a régi belgyógyászati szemléletet teljesen kiirtanunk a medicinából. Folyamatosan haladni kell a korrallal, a modern szemléletet, a modern terápiás és diagnosztikus eljárásokat széles körben kell alkalmazni, de nem szabad hagyni, hogy a medicina mechanisztikus folyamattá váljon.

– *Utolsó kérdésem következik, bár úgy érzem, napestig tudnánk egymással beszélgetni. Mivel foglalkozol akkor, amikor nem a klinikán vagy, hogyan tudod rekreálni magad, hogyan képviseled az egészséges életmódot mint vezető kardiológus? Láttalak téged MKT-elnökként kerékpárháton is a Városligetben. Mivel töltöd a szabadidődet, amikor éppen nem professzor, amikor nem orvos vagy?*

– Hát ezzel a bizonyos kerékpározással leginkább. Rengeteget kerékpározom, amint megszabadulok a munkahelyről, és az időjárás engedi, bringára pattanok, még télen is. A kerékpáromon van téli gumi, úgyhogy a téli időszak és a sötétség sem gátol, természetesen ilyenkor megfelelően meleg kerékpáros szerelésben biciklizem. Nyilván nagyon szeles vagy esős időben ennek nem tudok hódolni. Van ugyan otthoni szobakerékpárom is, néha azon is edzek, főleg olyankor, amikor huzamosan nem tudok kint kerékpározni, de istenigazából a szabadban szeretem ezt művelni. Bejártam már Magyarország jelentős részét, körbekerültem az összes elérhető nagyobb tavat. Pécs környékét, Baranyát úgy ismerem, mint a tenyeremet, és ezt mind a kerékpározásnak köszönhetem, ez tud leginkább kikapcsolni. Nyilvánvaló, hogy ha valaki ennyi mindennel foglalkozik párhuzamosan, akkor délutánra, kora estére rengeteg feszültség halmozódik fel, ilyenkor 5-10 perc tekeréstől oldódik a feszültség, és a kerékpározás közben szép és magvas gondolataim születnek. Ezek egy részét a következő napokban-hetekben meg is tudom valósítani. Ez az én titkom, ennyi!

– *Professzor úr, nagyon szépen köszönöm, hogy időt szakítottál rám, és megosztottad velem és a LAM olvasóival a gondolataidat, tapasztalataidat. További szakmai sikereket és jó egészséget kívánok a folytatásban.*

– Nagyon köszönöm én is.

Az interjút készítette:
dr. Benczúr Béla



A gazdaváltáshoz nincs szükség semmilyen varázslatra

Az egyre csak súlyosbodó globális ökológiai válsághelyzet a földi élet minden aspektusára hatással van és lesz. Korántsem csupán az élővilág sínyli meg az ember okozta klímaváltozást és az élőhelyek pusztulását, hanem mi magunk is. Az emberre ható káros következmények a mezőgazdasági termelés ellehetetlenülésétől a tengerszint-emelkedésen át az egészségünk megrendüléséig az élet megannyi területére kiterjednek majd. Földvári Gábor, az Ökológiai Kutatóközpont Evolúciótudományi Intézet tudományos főmunkatársa, a Felbukkanó Kórokozók Ökológiája Kutatócsoport vezetője szerint az ember immár olyannyira beavatkozott a természet folyamataiba, hogy az elkövetkező évtizedekben az újonnan felbukkanó kórokozók, illetve az eddig csak trópusi-szubtrópusi vektorok által terjesztett járványok megelőzésére csak gyökeres életmódváltással és soha nem látott monitoringprogramokkal van (némi) esély.

– Az utóbbi években sokat hallani újonnan felbukkanó betegségekről, trópusi betegségek megjelenéséről Európában, kórokozók globális terjedéséről. Mennyiben új a jelenlegi helyzet, hiszen régen is vándoroltak a kórokozók, sőt éghajlatváltozások is zajlottak?

– A mostani helyzetet nagyon sok tényező együttes hatása hozta létre. Korunkat joggal nevezhetjük akár a járványok korának is. Bár mindig is voltak kórokozók, és mindig is változott a klíma, de hatalmas különbség, akár a néhány évtizeddel ezelőtti időszakhoz képest is az, hogy az 1970-es évekhez képest megduplázódott a világ népessége. Ez nemcsak mennyiségbeli változás, hanem hatalmas minőségbeli különbség is, hiszen a jelenleg nyolcmilliárdos emberiség teljesen más életformát folytat, és teljesen más módon avatkozik a természet folyamataiba, mint elődei. Ma már nemcsak a legkiváltságosabb tízezreknek van lehetőségük repülni, hanem milliók és százmilliók rendelkezésére áll a rendszeres légi közlekedés. Ez az egy változás önmagában is sokkal könnyebbé tette a kórokozó-terjesztést. De az újonnan felbukkanó betegségek szempontjából még ennél is lényegesebb hatóerő a természet pusztítása.

– A természetpusztítás szükségszerűen új betegségeket szabadít az emberiségre?

– Az emberi tevékenység környezetpusztító hatásait érdemes két részre bontani, mert ez a jelenség egyszerre hat közvetett és közvetlen módon a járványok kockázatára. Az ember, részben a klímaváltozás okozása révén, közvetetten pusztítja a környezetet, részben viszont nagyon is direkt módon csökkenti a biodiverzitást, változtat az élőhelyek használatán, és ezzel közvetlenül is elősegíti a kórokozók felbukkanását. A környezetpusztítás hatását nagyon egyszerűen egy metaforával fogalmazhatjuk meg: ha megráz-

zuk a fát, akkor valami biztosan le fog esni róla. Ha terjeszkedik egy délkelet-ázsiai város, vagy új utat építenek, amely keresztülszeli a dzsungelt, és ez az út lehetővé teszi a fa kitermelését és az esőerdő területének mezőgazdasági célú használatát, akkor ezzel tulajdonképpen rázzuk a metaforikus fát. Minél több alkalommal találkozik az ember a vadon élő állatokkal, és ennek révén a kórokozókkal, annál gyakrabban adódik lehetősége ennek a kórokozónak vagy parazitának arra, hogy kipróbálja ezt a számára új életteret (az ember szervezetét).

– A járványok, pandémiák indulásakor hatalmas jelentőséget tulajdonítanak a kórokozó állatról emberre történő átugrásának, hiszen a legtöbb világjárványt eredetileg állatokat fertőző patogének váltják ki. De valójában mennyire ritka és különleges jelenség az, hogy egy kórokozó gazdát vált?

– Gyakori tévhit, hogy evolúciós távlatban a patogének és a paraziták egyensúlyra töreksznek a gazdáikkal, és emiatt a kórokozók nehezen tudnak gazdát váltani. Az egyensúlyra való törekvés igaz ugyan, de a gazdaváltás nehézségéről szó sincs. Számtalan példa bizonyítja, hogy a kórokozókról vagy élősködőkről nem szabad azt hinnünk, hogy ők egyetlen gazdaszervezetre specializálódtak, és csak abban érzik jól magukat. A kórokozók sokkal inkább tulajdonságokra specializálódnak. Azok a tulajdonságok, amelyek ott vannak egy csimpánzban, egy rágcsálóban vagy egy denevérből (és nem véletlenül emlitem ezeket a példákat), általános jellegekként megtalálhatók például az emberben is. Korábban azért nem volt a HIV ismert emberi kórokozó, mert még nem találkozott az emberrel (vagy nem tudtunk róla, hogy találkozott vele). De abban a pillanatban, hogy sikerült bejutnia az emberi szervezetbe, például azért, mert vadászni kezdték a csimpánzt vagy más főemlősöket, és megtörtént

a kontaktus az emberrel, a kórokozó azonnal kolonizálni tudta az új életteret (az embert).

– *Vagyis még mutálódnia sem kell a kórokozónak a gazdaváltáshoz?*

– Igen, ez paradigmaváltásként is értelmezhető a járványok megértésében: nem szükséges genetikai változás ahhoz, hogy a kórokozó képessé váljon a gazdaváltásra. Sokuk ugyanis már eleve rendelkezik azzal a genetikai eszközzel, ami képessé teszi őt arra, hogy gazdák között „ugráljon”. Vagyis csupán lehetőségre, kontaktusra van szüksége az új gazdaszervezettel, tehát a természet pusztítása révén minden feltételét megteremtjük a kórokozók gazdaváltásának. Az, hogy a kórokozó megmarad-e az új gazdában, vagy sem, az az ő és a gazdaszervezet adaptív képességeinek függvénye, de úgy tűnik, hogy az esetek jelentős részében a patogének könnyedén fennmaradnak hosszú távon is az új gazdában. A vilá járvány kirobbanásához már csak arra van szükség, hogy a kórokozó emberről emberre is hatékonyan terjedni tudjon.

– *A Covid-19 esetében mennyire igazolható kutatási eredményekkel, hogy ez a vilá járvány a klímaváltozás vagy az ember változó földhasználatának következménye volt?*

– A Covid-19-nél a klímaváltozás közvetlen hatását szerintem nem lehet tetten érni, az viszont egyértelmű, hogy a természet pusztítása, illetve az ember terjeszkedése tette lehetővé a járvány kitörését. Már az első SARS- (súlyos akut légzőszervi szindróma) járvány idején lehetett látni egészen egyértelműen, hogy Délkelet-Ázsiában, közelebbről Dél-Kínában óriási méreteket öltött a vadállatok étkezési célú tenyésztése. Ez nem tévedés, vadon élő állatokról van szó, amelyeket rendkívül rossz és egészségtelen körülmények között tenyésztettek, hogy később szállítsák, piacon eladják, majd megegyék őket. Ezek a zsúfolt állattartó telepek és piacok a vírusok, baktériumok, paraziták tökéletes keveredési helyei. Az első SARS vírus pontosan ennek köszönheti, hogy alkalma volt az emberre ugrani: a vadhúsfogyasztás divatosává válásával megszorodtak ezek a vadállattartó, -tenyésztő és -kereskedő létesítmények is. Bár a 2002–2004-es SARS-járvány idején e telepek nagy részét bezárták, és intézkedések történtek a vadállatpiacok visszaszorítására is, de olyan nagy a kereslet Ázsiában az egzotikus állatok iránt, hogy teljesen megszüntetni nem lehetett ezt az iparágat. A SARS után szinte azonnal visszatért minden a rendes kerékvágásba, és ismét hatalmas iparágá vált. Ezt a folyamatot segíti elő a vadon élő állatok kereskedelmének és fogyasztásának világszintű népszerűsödése is. Csak az ismert, legális iparág több mint 100 milliárd dollárt tett



Földvári Gábor

ki 2019-ben. 1980 óta ez 2000%-os emelkedés. 2004–2005 után a SARS-szal foglalkozó kutatók pontosan leírták, hogy ez a helyzet valóságos időzített bomba, hiszen potenciálisan számtalan emberre átugrani képes koronavírus létezik, amelyek bármikor vilá járványt okozhatnak.

– *Akkor kódolva volt a pandémia az emberi tevékenységben?*

– Szinte teljesen biztos, hogy a délkelet-ázsiai vadállattenyésztés és -fogyasztás tette lehetővé a vírus áterjedését a denevérről az emberre. Az továbbra is nagy kérdés, hogy közvetlenül egy denevér fertőzte-e meg az első embert, vagy a denevér és az ember között volt még egy „lépőkő” vagy „ugródeszka” (stepping stone) faj, egy köztes gazda. Az első SARS-nál volt ilyen: ez volt a pálmásodró.

– *Az teljesen kizárható, hogy a koronavírus egy kínai virológiai laborból szökött ki?*

– Egyelőre elméletben nem lehet kizárni, de a széles körű szakmai konszenzus alapján ezt én összeesküvés-elméletnek tartom. Az összes koronavírus és más felbukkanó kórokozók példája is arra utal, hogy ez a koronavírus-járvány a természetes rezervoárból származhatott.

– *A pandémia jelenlegi stádiumában már mindenki a következő vilá járványra tekint, és ígéretet hangzanak el a megelőzéséről. Ön szerint mekkora a reális esély egy ilyen járvány megelőzésére?*

– Sajnos a reális esély igen csekély. Az egész jelenségben az a legszomorúbb, hogy egyébként a kezünkben lennének az eszközök. Ha tökéletesen megelőzni nem is lehetne, de mindenképpen csökkenthetnénk a hatásait, és felkészülhetnénk

a következményeire. Együtt dolgozunk egy amerikai professzorral, Daniel Brooksszal, aki kidolgozott egy eljárást a felbukkanó kórokozók kutatására: ez a DAMA protokoll. Ez nem valami bonyolult dolog, nem a spanyolviaszt fedezte fel Brooks (hiszen a DAMA protokoll elemeit már eddig is használta a járvány megelőzés), mindössze leírta azt a logikus és szisztematikus folyamatot, amit tennünk kellene e potenciálisan életveszélyes kórokozókkal. A DAMA egy betűszó, a dokumentáció-értékelés-monitorozás-beavatkozás angol rövidítése. A dokumentáció a természet és a benne élő patogének megismerése. A becslések szerint például a világon 1,7 millió madár- és emlősvírusfaj létezik, de csak néhány ezret ismerünk közülük. Ezek alapján több mint félmillió lehet az embert is fertőzni képes vírusok száma. Ameddig nem tudjuk, hogy mivel állunk szemben, addig igencsak rosszak az esélyeink a megelőzésre. Kis reménysugár, hogy hosszú évek pályázását követően jelenleg két nagy kutatási projektet is koordinálok, amelyek a DAMA protokoll gyakorlatba ültetését tűzték ki. Az egyik egy európai kutatói hálózat létrehozását célzó COST pályázat, a másik a tavaly indult Egészségbiztonság Nemzeti Laboratórium Járványökológiai Divíziója (<https://www.eglab.hu>).

– *Ha új kórokozót találnak, akkor mi alapján döntik el, hogy az veszélyes-e az emberiségre nézve?*

– Először is fel kell tárnunk, hogy az adott kórokozó vagy egy rokona korábban betegített-e meg embert vagy sem. Ha igen a válasz e kérdések bármelyikére, akkor potenciálisan veszélyesnek kell tekinteni, és tovább kell foglalkozni vele. Ennek része a rendszeres monitorozás, és ez a protokoll legproblematikusabb eleme a jelentős költségei miatt. Hiába tudjuk, hogy mit kellene csinálnunk, ha nincsenek meg az ehhez szükséges anyagi és egyéb források. Például szükségessé válhat a terület rágcsgálóinak rendszeres vizsgálata, a kiemelt vírusok tesztelése a szervezetünkben. Fel kell deríteni a patogén szezonális, térbeli és genetikai változatosságát. Azaz rendszeresen vissza kell térni és folytatni kell a vadon élő rezervoár fajok és vektorok célzott monitorozását. Csak ezek után következhet a kórokozó elleni cselekvés. Kérdés persze, hogy mit tehetünk az emberre történő átugrás megelőzése érdekében. Itt jön az újabb nehézség, hiszen a kutatók általában a jelenségek leírásában, elemzésében, publikálásában jók, viszont a tényleges cselekvés a döntéshozókon múlik. Mi csak azt tehetjük, hogy megalapozott javaslatokat teszünk a hatóságok és döntéshozók felé a megelőzésre.

– *Mégis, hogyan képzelhetjük el azt a cselekvési tervet, amely eséllyel akadályozhatná meg a következő pandémiát?*

– Sajnos itt meglehetősen nagy léptékű változtatásokra lenne szükség. Például globálisan korlátozni kellene a húsfogyasztást, hogy kevesebb termőföldet kelljen kiszakítani a trópusi esőerdőkből. Már az ebbe az irányba tett kis lépéseknek is komoly járvány megelőző hatása lenne, de itt mindig falakba ütközünk, hiszen rengeteg gazdasági és politikai érdek fűződik a húsfogyasztás fenntartásához, sőt fokozásához. Például az ázsiai és afrikai országokban is egyre inkább szeretnék annyi húst fogyasztani, mint Európában vagy Észak-Amerikában. Érdemes elgondolkodni azon is, hogy 1 kg marhahús előállításához tizenötször akkora földterületre van szükség, mint csirke- vagy sertéshús esetében. Ha az egy főre jutó amerikai marhahúsfogyasztás lehetőségét próbálnánk minden egyes ember számára biztosítani, ahhoz három Földre lenne szükségünk. Csakhogy az emberi döntéshozás – sőt a gondolkodás – jellemzője, hogy hiába megy el a falig (lásd Covid), még abból sem képes tanulni. Lehet, hogy pár hónapra leálltak a repülő, de mostanra visszaállt minden a járvány előtti idők gyakorlatára. Tehát hiába lenne a kezünkben a megoldás, az esélyeink sajnos nem túl jók. Pedig a globális problémák megszüntetésére a helyi, kis léptékben adott válaszok lennének a nélkülözhetetlen első lépések.

– *Mi teszi a vírust különösen alkalmassá a gazdaváltásra? Mitől tudnak a kórokozók könnyen átugrani egyik gazdáról a másikra?*

– E gazdaváltások szerintem túl lettek misztifikálva a laikus és a szakmai közvéleményben egyaránt. Szinte misztikusnak tűnik sok ember számára, hogy egy kórokozó két, látszólag nagyon különböző élőlényt is fertőzni képes, különösen, ha ezek az állatok távol helyezkednek el egymástól az evolúciós törzsfán (például madár-ember a madárinfluenza-, illetve denevér-ember a koronavírusok esetében). Az emberi gondolkodás mechanizmusaiból fakadóan, amikor szinte hihetetlen jelenségekkel szembesülünk, hajlamosak vagyunk kizárólag misztikus megoldásokban, például egy tökéletesen ideillő mutációban gondolkodni. Általában azonban ennél sokkal prózaibb a helyzet. A Covidnál pontosan lehet tudni, hogy a SARS-CoV-2 vírus az ACE2 (angiotenzinkonvertáló-enzim 2) sejt-felszíni receptorhoz kötődik. Ez a receptor gyakorlatilag minden emlősben megvan, vagyis fennáll a lehetősége annak, hogy ez a koronavírus a legkülönbözőbb emlősöket is megfertőzze.

– *Tudható volt, hogy a Covid koronavírususa is meg fog jelenni egy sor fajban?*

– Daniel Brooks már 2019 decemberében megmondta, hogy az ember közelében élő összes állatot szűrni kell, mert a vírus át tud (és át is fog)

lépni ezekbe az állatokba, amelyek azután rezervoárként és fertőző forrásként működhetnek. Ha a vírus rendelkezik azokkal a molekulákkal, amelyek szükségesek egy állati sejt megtámadásához, akkor az ő szempontjából teljesen mindegy, hogy éppen milyen fajról van szó: ha kellően nagy számban létrejön a kontaktus, akkor meg fog jelenni az új fajban is. Az Egyesült Államok fehér farkú szarvas-állományának már hetvennyolcvan százaléka hordozza a SARS-CoV-2 koronavírusot. Maguk a szarvasok nem pusztulnak el ettől tömegesen, de tökéletes olvasztótégelyt kínálnak az új variánsok megjelenéséhez, hiszen a gazdaváltás pillanatától új evolúciós ágat indít a vírus fejlődése, új mutációk fognak megjelenni és elterjedni az új állatot fertőző vírusok között. Ezek egy ideig csendben fejlődnek, de bármikor visszatérhetnek az emberre, és akkor már talán könnyedén ki fogják játszani a vakcina vagy a korábbi fertőzés biztosította immunvédelmet, illetve az addig hatékony terápiát.

– *A klímaváltozás, illetve a természet átalakításának másik következménye a vektorok terjesztette betegségek gyakoribbá válása. Az Ökológiai Kutatóközpont is monitorozza a Magyarországon megjelenő egzotikus kullancsfajokat. Mennyire kell félnünk tőlük? Az állat feltűnése szükségszerűvé teszi az általa terjesztett betegség megjelenését is?*

– Fontos különválasztani a vektorok és az ő közvetítésükkel fertőző patogének terjedését. A terjedőben lévő ízeltlábú vektorok nem feltétlenül képesek a trópusokon általuk terjesztett kórokozókat az új élőhelyükön is terjesztetni. Ugyanakkor a klímaváltozás azért gyakorol jelentős hatást a kórokozók felbukkasására, mert gyakorlatilag ugyanazt teszi, mint a természetet pusztító ember: kontaktust tesz lehetővé addig egymástól izolált fajok között. Ahogy változik az éghajlat, az élőlények vagy kihalnak, vagy elvándorolnak, vagy alkalmazkodnak a megváltozott körülményekhez. A betegségek terjesztése szempontjából a második két opció a problematikus, hiszen például előfordul, hogy a vektor faj számára az addig hűvösebb éghajlatú térségekben (az északi félgömbön északabbra) is alkalmassá válnak a körülmények, így elkezd az Egyenlítő felé távolabb is terjedni. Bizonyos szúnyogfajoknál ez egyértelműen megfigyelhető, de például a közönséges kullancs is megjelent már az Északi-sarkkörön túl is, ahol korábban képtelen volt életben maradni. Sőt, *Borelliával* (Lyme-kórt okozó baktérium) fertőzött kullancsot is találtak már a sarkkörön túl, és a kullancsencephalitis vírusa is növekvő jelentőségűvé vált Skandináviában. Ezekben az esetekben nem csupán a vektor, de a kórokozó is terjed észak felé.

– *Akkor nem lehet kizárni, hogy az eddig trópu-*

sinak tartott betegségek nálunk is fel fognak tűnni, egyre növekvő számban?

– Valóban nem lehet kizárni, hogy sok mediterrán, szubtrópusi vagy trópusi vektorfaj települjön be hozzánk. Hogy a kórokozó is jön-e velük együtt, az sok tényezőtől függ. A Kullancsfigyelő programunkban például vizsgáljuk a *Hyalomma* kullancs, a krími-kongói vérzések láz vírusa terjesztőjének magyarországi megtelepedését. Egyre több érv szól amellett, hogy a kullancs már áttelelni is képes az országban. Gyaníthatóan már több térségben is feltűnt, erre lehet ugyanis következtetni az önkéntesek által a felhívásunkra küldött fényképekből és kullancsmintákból. Viszont ebben a konkrét esetben van jó hír is: a kullancsot hordozó vándormadarak nem hordozzák a krími-kongói vérzések láz vírusát. Emiatt az eddig talált magyarországi kullancsokban általában nincs jelen a vírus. De ezt kizárni sem lehet, hiszen a vírus vertikálisan is terjed a kullancsnemzedékek között. Vagyis egy Afrikában lepetéző kullancsnőstény átadhatja a kórokozót az utódainak, ami, ha kikelve felkapaszkodik egy tavasszal visszatérő vándormadár-ra, akkor az elméletileg behurcolhatja a patogént az országba. A pécsi Nemzeti Virologiai Laboratóriummal együttműködésben szűrjük e kullancsokat a vírusokra, és bár a krími-kongói vérzések láz vírusára eddig negatívnak bizonyultak, találtunk bennük egy rokon vírusot. Ez a faj ugyan eddig még nem betegített meg embert, de a viszonylag közeli rokonság miatt nagyon erős felkiáltójelet kell mellé írunk, és érdemes a továbbiakban monitorozni az előfordulását, hiszen nem lehet kizárni a humán patogenitását.

– *Ha a monitorozás révén kiderül, hogy megjelent egy vektorok által terjesztett betegség az országban, mit lehet tenni ellene a gyakorlatban?*

– Az új betegségek megjelenésére adandó válasz is többlépcsős. A DAMA protokoll követésével már azelőtt felismerhetnénk a kórokozót, mielőtt átterjedne az emberre. De az irtás sok esetben praktikus okokból nem működik. Kullancsot például nem lehetséges a környezetben irtani: nem tudjuk elérni őket vegyszerekkel, és nem is léteznek erre alkalmas vegyszerek. Rengeteg múlik az egészségügyi rendszer, a háziorvosok és a szakorvosok felkészültségén is. A járványökológiai terepvizsgálatokat alkalmazó DAMA protokoll, a folyamatos monitorozás és a járványügyi intézkedések egymásra épülő hatékony működése akadályozhatja meg, hogy egy esetlegesen az országba érkező fertőzés elterjedhessen, és kiterjedt járványt okozhasson.

Az interjút készítette:

Kovács Sándor



Vermeer megdicsőülése, avagy egy zseniális festő lenyűgöző képei az amszterdami Rijksmuseum monografikus kiállításán

Németh István

Bár az utóbbi években Budapesten is hozzászokhattunk a nagyszabású, tömegeket vonzó képzőművészeti tárlatokhoz, a 2023-as év, de talán az egész elmúlt évtized legnagyobb szennációja (legalábbis ami a látogatószámot illeti) valószínűleg az amszterdami Rijksmuseum 2023 februárjában nyílt Vermeer-kiállítása volt. A június 4-ig megtekinthető kiállításra – bármily hihetetlen – már néhány nappal a megnyitó után sem lehetett jegyet szerezni, ugyanis elővételben eladták az összeset, nem kevesebb mint 450 ezer darabot.

De mivel magyarázható ez a szinte tömeghisztériává fajuló, felfokozott érdeklődés a 17. századi holland mester képei iránt? Bár Vermeer életében megbecsült és viszonylag jól megfizetett festőnek számított, tehát korántsem tekinthető olyan meg nem értett zseninek, mint mondjuk 19. századi pályatársa, Vincent van Gogh, de közös bennük, hogy a személyükhöz kapcsolódó mítoszteremtés, illetve sztárkultusz csak haláluk után vette kezdetét. Míg azonban Van Gogh esetében ez a folyamat már néhány évvel a festő tragikus halála után elkezdődött, addig a Delfti Szfinxnek is nevezett 17. századi mesternek közel kétszáz évet (Théophile Thoré-Bürger 1866-os publikációinak megjelenéséig) kellett várnia arra, hogy nevét és műveit újra felfedezzék.

A festő alkotásai közül mindmáig csupán harmincegynéhányat sikerült azonosítani, ezek közül is több sajátkezűségét a legutóbbi időkig vitatták. Mindezt figyelembe véve valóban szennációsnak mondható, hogy a Rijksmuseum említett monografikus kiállításán nem kevesebb mint 28 neki tulajdonított művet láthattak a látogatók, amire korábban még sosem volt példa. Nem csoda, hogy a tárlatot már jóval a megnyitó előtt úgy reklámozták, hogy ezt nem szabad kihagyni,



Leány gyöngy fülbevalóval, 1665. Mauritshuis, Hága

hiszen valószínűleg egyszer adódik az ember életében, hogy a Rembrandt mellett immár a holland aranykor leghíresebb festőjeként ismert, a *Delft látképe*, a *Leány gyöngy fülbevalóval*, a *Téjet öntő nő* és egyéb emblematikus művek alkotójaként ünnepezt művésztől ennyi képet lehessen megcsodálni egy helyen.

Mindezek után érdemes röviden számba venni, hogy Johannes Vermeer van Delft (1632–1675) ma ismert műalkotásai közül valójában melyeket láthatta a nagyközönség a szóban forgó 2023-as amszterdami kiállításon. Bár a festő legismertebb, s ma is leginkább csodált festményei sejtelmes hangulatú életképek, illetve enteriőrök, melyeken rendszerint csupán egy-két alak szerepel, tudjuk, hogy Vermeer korai korszakából származó művei nem ebbe a műfajba tartoztak, hanem az úgynevezett történeti festészet kategóriájába sorolható bibliai, illetve mitológiai tárgyú jelenetek voltak. Az 1655-ben festett, jelenleg a tokiói National Museum of Western Art tulajdonát képező (az olasz Felice Ficherelli egy nem sokkal korábban készült azonos témájú műve nyomán készült) *Szent Praxedis*, a hágai Mauritshuis gyűjteményében őrzött, és ugyancsak az 1650-es évek közepére datált *Diana istennő nimfái körében*, vagy az idővel az edinburghi képtárba került *Krisztus Mária és Márta házában* című festmény feltehetően megrendelésre készülhetett. Ezen korai művek azonosításában nem kis



Tejet öntő nő, 1660 körül. Rijksmuseum, Amszterdam

Diana istennő nimfái körében, 1653–54. Mauritshuis, Hága



szerepet játszott Abraham Bredius, a 17. századi holland festészet egyik legkiválóbb korabeli szakértője, és a hágai Mauritshuis egykori igazgatója, akinek a nevét manapság sajnálatos módon elsősorban azért emlegetik, mert néhány évtizeddel később még őt is megtévesztették Han van Meegeren 1930-as években készült Vermeer-hamisítványai. Ezt az ügyet egyébként a 20. század legnagyobb képhamisítási botrányaként tartják számon a művészeti irodalomban, ami csak tovább fokozta a rejtélyes delfti festő életműve iránti érdeklődést.

Mind a mai napig megoldatlan kérdés, csupán találgatni lehet, hogy néhány évvel pályakezdése után, a delfti mester miért váltott át a korabeli holland festészetben egyre népszerűbbé váló zsánerfestészetre. Vermeer legkorábbi ismert életképe egyébként az az 1656-ban készült, s jelenleg a drezdai Gemäldegalerie Alte Meister gyűjteménynek részét képező *Kerítőnő* című festmény, amely témaválasztásában, és kompozíciós felépítésében még egyértelműen a caravaggisták hatásáról árulkodik. Netán a fiatal Vermeer önarcképét fedezhetjük fel ennek a bordélyjelenetnek a bal oldalán, mint ahogy azt korábban egyesek feltételezték?



Levelet olvasó lány nyitott ablaknál, 1659. Dresden, Gemäldegalerie Alte Meister

Utcácska, 1658 körül. Rijksmuseum, Amszterdam



Érdeemes megjegyezni, hogy az amszterdami tárlat érdekes módon nem ezekkel a korai festményekkel kezdődik, ezek csupán a második teremben kaptak helyet. A kiállítás viszonylag kisebb méretű első termében a festő két olyan alkotása fogadta a látogatókat, a *Delft látképe*, illetve a Pieter de Hooch egyes műveire emlékeztető *Utcácska*, melyek témaválasztásukat tekintve szintén kivételesnek mondhatók az életműben. Ez utóbbi kép, Vermeer *Tejet öntő nő* című festményével együtt egyébként a 19. század végén még a híres amszterdami Six-gyűjtemény részét képezte, melyeket a 20. század elején, 37 másik művel együtt (hosszas parlamenti vita után) azért vásárolták meg a holland állam számára, nehogy esetleg még ezek is az egyre inkább vérszemet kapó dúsgazdag amerikai mágnás és műgyűjtő, Pierpont Morgan birtokába kerüljenek.

Az említett *Tejet öntő nő*, akárcsak a drezdai képtár gyűjteményébe tartozó, és nyilván a tárlat egyik szenzációjának szánt *Levelet olvasó lány* – akinek az alakja egy félig félrehúzott függöny mögött tűnik fel, míg mögötte, a szoba hátsó falán egy Cupidót ábrázoló festmény látható – egy-egy kisebb teremben, külön lettek kiállítva az amszterdami tárlaton. (Szubjektív vélemény, hogy ez utóbbi festmény, restaurálás utáni állapotában sokat veszített korábbi, sejtelmes hangulatából.) Érdeemes itt talán röviden utalni arra, hogy a félrehúzott függöny motívuma, mely Ver-



Levelet olvasó nő kék ruhában, 1663 körül.
Rijksmuseum, Amszterdam

meer és egyes kortársainak más képein is gyakran szerepel, többféle funkciót is betölthet. Azt az érzetet is keltheti a nézőben, hogy most valami titok, intim dolog tárul fel a szemei előtt, de akár az idősebb Plinius, a korabeli Hollandiában jól ismert *Naturalis Historia* című művében olvasható ókori művészanekdotára, nevezetesen a Parrhasziosz és Zeuxisz között zajló festőversenyre is utalhat. A történet szerint a két művész abban mérte össze tudását, hogy ki tud kettőjük közül illuzionisztikusabb képet festeni. A vetélkedés nyertese Parrhasziosz lett, aki egy olyan élethű függönyt tudott festeni, amellyel még a híres Zeuxisz szemét is megtévesztette.

Vermeer maga is rendkívül illuzionisztikus, szinte fotószerűen valóságúnak tűnő képeket festett, megfigyelőképessége egészen kivételesen bizonyult. A vele egy időben Delftben működő mesterekhez hasonlóan (részben talán a camera obscura segítségével) ő maga is alaposan tanulmányozta a perspektivikus ábrázolás törvényszerűségeit, és a sajátos optikai és fényhatásokat. Talán senki nem tudta nála jobban megragadni, és képein visszaadni az ablakon át beszűrődő, a szobabelső egyes részeit fényel átítató, egyes tárgyak körvonalait szinte feloldó napfény varázslatos hatását. A művész azt is megfigyelte, hogy napszaktól, illetve a fény erősségtől függően a tárgyak árnyékának a színe is megváltozik. Képeinek nézőpontját egyébként

ugyancsak gyakran változtatta. Hol távolról, egy-egy előtérben elhelyezett tárgy (szék, asztal, földre helyezett hangszer stb.) közbeiktatásával ábrázolta a jelenet szereplőit, hol pedig egészen közeli nézőpontot választott, mintha csak egy kamerával fókuszált volna rá egy alakra vagy tárgyra, melynek körvonalai határozottan látszanak, környezete ugyanakkor elmosódik.

Ami a festő képeinek téma- és motívumválasztását illeti, ezekben nincs semmi igazán új, lényegében jól illeszkednek a korabeli életképfestészetbe. Ami mégis egyedivé teszi ezeket a festményeket, az az ábrázolás, illetve a láttatás módja. Vermeer kedvelt, visszatérő témái voltak például a levelet író vagy olvasó nők, muzsikáló alakok, vagy önfeledten poharazgató párok, melyekhez hasonló jelenetekkel számos kortárs művész, így többek között Gerard ter Borch vagy Gerrit Dou egyes alkotásain is gyakran találkozhatunk. A festő egyes képeinek modelljei – így például a *Levelet olvasó nő kék ruhában* című képen szereplő nőalak is – várandósnak tűnnek, amin különösebben nem is csodálkozhatunk, ha figyelembe vesszük, hogy a művész felesége, Catharina Bolnes szinte állandóan várandós volt. Házasságukból nem kevesebb mint tizenöt

A geográfus, 1669. Städél Museum, Frankfurt am Main



gyermek született. Már csak ezért is furcsának mondható, hogy míg pályatársainak (így például a vele egy időben Delftben tevékenykedő Pieter de Hooch, vagy mondjuk Gerard ter Borch és Nicolaes Maes) egyes életképein gyakran találhatunk anyjuk által gondozott csecsemőket vagy nagyobbacska gyermekalakokat, addig Vermeer alkotásairól ezek teljesen hiányoznak, leszámítva talán az *Utcácska* című festmény előterében felfedezhető, játszadozó apróságokat.

Szembetűnő, hogy a festő legtöbb életképén nők játsszák a főszerepet, két festmény kivételével: az egyik az 1668-ban készült, jelenleg a párizsi Louvre gyűjteményében található, és a Rijksmuseum szóban forgó monografikus kiállításán nem szereplő *Asztronómus*, míg a másik, a valószínűleg ennek párdarabjaként készült *Geográfus* (Städel Museum, Frankfurt am Main), melyek modellje (legalábbis egyes feltételezések szerint) talán a mikroszkópjairól ismert delfti mikrobiológus, Anthonie van Leeuwenhoek lehetett, akinek a neve, a művész halála után a család hagyatéki végrehajtójaként is felbukkan a korabeli forrásokban. Ennek a két képnek a megrendelője egyébként valószínűleg a Holland Kelet-indiai Társaság akkori igazgatója, Adriaen

Paets volt, s ez máris némi magyarázattal szolgálhat az említett festmények kissé szokatlan téma-választására.

Vermeer képein gyakran fedezhetünk fel különféle képeket a jelenetek háttérében, ezek közül néhány ma is pontosan azonosítható. Az egyik ilyen festmény a holland caravaggista, Dirck van Baburen 1622 táján festett *Kerítőnő* című alkotása, melynek egy változata egykor kimutathatóan a festő anyósa, Maria Thins birtokában volt. Érdemes itt megjegyezni, hogy többek között ez a festmény is látható volt azon az időszaki tárlaton, melyet az amszterdami Vermeer-kiállítással párhuzamosan rendeztek meg 2023-ban a delfti Museum Prinsenhof épületében, Het Delft van Vermeer, azaz Vermeer Delftje címmel. Bár korántsem szükségszerű, sőt kérdéses, hogy ezeknek a háttérben felfedezhető képeknek mindig valamilyen szerepet kell-e tulajdonítanunk az előtérben látható jelenet értelmezése szempontjából, ez olykor legalábbis feltételezhető, és az 1664 táján készült *Mérleget tartó nő* (National Gallery of Art, Washington) című festmény esetében szinte biztosra vehető. A félhomályos szobabelsőben egy asztal mellett álló, melankolikus tekintettel a kezében tartott

mérlegre pillantó fiatal nő háta mögött, a falon ugyanis egy Utolsó ítéletet ábrázoló festmény látható, amely az emberiség megmérettetésére utal. Nem véletlen, hogy többen nem is zsánerképet, hanem allegóriát láttak a képben, melyet különféle módon próbáltak értelmezni.

Ha már az allegóriáknál tartunk, Vermeer egyik legkiválóbb, legismertebb alkotása, a bécsi Kunsthistorisches Museumban őrzött, *Műterem* címen is emlegetett *A festészet allegóriája* – mely a II. világháború idején még a Führer gyűjteményét is megjárta –, sajnos nem volt látható a 2023-as amszterdami tárlaton. Nyilván senkit sem vigasztal, hogy az osztrákok ezt az 1666–68 táján készült festményt már a Washingtonban, majd a hágai Maurits-huisben megrendezett korábbi, 1995–96-os monografikus Vermeer-kiállításra sem adták kölcsön. A valamivel később-

Mérleget tartó nő, 1664. National Gallery of Art, Washington DC





A katolikus hit allegóriája, 1670–72. Metropolitan Museum of Art, New York

re, 1670 tájára datált mű, *A katolikus hit allegóriája*, melynek allegorikus nőalakja meglehetősen teátrális pózban egyik kezét szívére téve tekint az ég felé, egyes motívumaiban – mint ahogy erre már korábban is rámutattak – híven követi Cesare Ripa 1644-ben holland fordításban is kiadott *Iconologiajának* a leírásait. Ez a feltehetően katolikus, netán jezsuita megrendelő számára készült festmény egyébként 2014-ben, a „Rembrandt és a holland arany évszázad festészete” című kiállítás keretében, a festő két másik festményével együtt, még Budapesten is látható volt.

Kérdés, hogy a Rijksmuseum szóban forgó tárlata, s az ehhez kapcsolódó vaskos, több mint 300 oldalt számláló katalógus mennyiben tudott a korábbiakhoz képest valami mást, többet, igazán újat nyújtani a közönségnek, és közelebb vinni a látogatókat Johannes Vermeer van Delft művészetének a megértéséhez. Nem vitatom az önmagában nagy jelentőségű ténytet, hogy a

jelenleg a festőnek tulajdonított művek közül ilyen sokat sikerült megszerezni az amszterdami tárlat számára (egyébként csupán hattal többet, mint amennyi már az említett 1995-ös monografikus kiállításon is látható volt). Az elmúlt évtizedek tapasztalatai azonban azt mutatják, hogy a Vermeernek tulajdonított, sajátkezűnek elfogadott művek száma szinte állandóan, lényegében mind a mai napig változik, sőt egyesek még a most bemutatott képek közül is néhányat vitathatónak tartanak. Csupán egyetlen, már csak magyar vonatkozásai miatt is érdekes példa annak érzékeltetésére, hogy egyes művek megítélése hogyan változott az idők során: a budapesti Szépművészeti Múzeum jelenleg Willem Drostnak tulajdonított *Női képmása*, amely egykor még Rembrandt neve alatt is szerepelt, később, évtizedeken keresztül mint Vermeer egyik legkiválóbb műve került említésre a szakirodalomban, s a festmény az 1935-ben, a rotterdami Boijmans-Van Beuningen Museum-

ban megrendezett Vermeer-kiállítás anyagában is helyet kapott.

—
A szerző: művészettörténész, a *Károli Gáspár Református Egyetem docense*.

E-mail: stvnemeth@yahoo.co.uk

Ajánlott irodalom

- Blankert A. Vermeer of Delft. Complete Edition of the Paintings. Oxford/New York, 1978.
- Montias JM. Vermeer and his milieu. A web of social history. Princeton, 1989.
- Broos B, Wheelock Jr. AK (szerk.). Johannes Vermeer, kiállításkatalógus, (National Gallery of Art) Washington – (Mauritshuis) Hága, 1995.
- Gaskell I, Jonker M (szerk.). Vermeer Studies. Washington/New Haven/London 1998.
- Guarnieri L. Vermeer kettős élete. A 20. század legnagyobb képhamisításának története. Geopen Könyvkiadó, 2008.
- Roelofs P, Weber GJM (szerk.). Vermeer, kiállításkatalógus. Amszterdam: Rijksmuseum; 2023.
http://www.essentialvermeer.com/vermeer_painting_part_one.html



Római kori orvostudomány a jázsági lelet fényében

Szabó Katalin

Szenzációs sírleletre bukkantak a régészek: egy római kori orvos maradványait találták meg a teljes orvosi felszerelésével együtt Jászberény közelében. Orvosok sírjában gyakori melléklet volt az orvosi eszköz, ám teljes eszközkészletet eddig csak Pompejiben találtak. De milyen eszközöket ismertek és mire használták őket a rómaiak?

A rómaiak orvosi tudománya

Minden óorkutató megegyezik abban, hogy a rómaiak orvosi tudománya a birodalom alapításának idején igen csekély volt. Inkább csak a misztikán és az intuíción alapult, mintsem valós tudáson. A területi terjeszkedés hozta őket kapcsolatba az etruszk orvoslással, melyről már a görögök is elismerően szóltak. Az előkerült leletekből arra következtettek a kutatók, hogy az etruszkok a kor viszonyai között alapos anatómiai tudással rendelkeztek, orvosi műszereket használtak, és értettek a törések, ficamok kezeléséhez is. Tudásukat a rómaiak a maguk hasznárá kamatoztatták. Később görög rabszolgák révén jutottak alaposabb orvosi ellátáshoz, ugyanis a tehetősebb rómaiak görög servus medicusokat alkalmaztak, akik a görög orvosi tudást közvetítették a birodalom számára. Az időszámításunk előtti 1. századra vált az orvoslás szabad mesterséggé, azaz szabad emberhez méltó foglalkozássá. Ez nemcsak azt jelentette, hogy a görög orvosok polgárjogot nyertek Rómában, hanem azt is, hogy a római polgárok szabadon választhatták az orvosi mesterséget maguknak. De az orvostudomány megbecsülésének minden bizonnyal jót tettek a rómaiak által vívott folyamatos háborúk is, hiszen a katonaság számára fontos volt az egészség, a sebesülések ellátása, a fertőzések gyógyítása.

Az első, igazán jelentős római orvosi írónak Aulus Cornelius Celsust (i. e. 25 körül – i. sz. 50 körül) tartja a szakirodalom, aki ugyan sok tudományterülettel foglalkozott, de érdekelte az orvostudomány, és egy enciklopédikus tartalmú művet írt, az *Artes*, azaz *Művészetek* címűt. Ebben mezőgazdasági, jogi, hadművészeti és filozófiai témákat dolgozott fel. Érdekes, hogy ennek csupán egyetlen része, a nyolc könyvből álló *De*



Aulus Cornelius Celsus portréja. Georg Paul Busch munkája. Rijksmuseum, Amszterdam

Medicina maradt fenn. A *De Medicina* összefoglalja a kor tudását az orvostudomány történetéről, számbaveszi a betegségeket és azok tüneteit, bemutatja a lehetséges gyógynövényeket és gyógyító hatásukat. A legjelentősebb és legalaposabb rész azonban a műtétekről és a csontkezelésekről szóló rész volt. Celsustól származik a gyulladás külső tünetének máig érvényes összefoglalása: a calor, rubor, tumor, dolor.

Az ókori Római Birodalom legjelentősebb és a későbbi korokra legnagyobb hatást gyakorló orvosa kétségtelenül a pergamoni születésű Galénosz, vagy latinosan Aelius Galenus (129–216) volt. Tanulmányait Alexandriában végezte, később különböző külföldi iskolákat látogatott meg, végül pedig visszatérve Pergamonba gladiátororvos lett. Tudását kísérletekkel és folyamatos tanulással fejlesztette tovább, aminek köszönhetően Rómába költözvén sikeres és ismert orvosá vált, sőt Marcus Aurelius (161–180) császár udvari orvosa lett. Anatómiai tudása a maga korában kiemelkedő volt, bár kétségtelen, hogy mivel tudásának egy részét disznók, majmok boncolati anyagaiból szerezte, rengeteg hibája is volt az általa vallott tanoknak. Anatómiai tudásának alaposságát mutatja, hogy megkülönböztette az artériákat és a vénákat, tudta, hogy ezek összeköttetésben vannak, de természetesen nem



Marcus Aurelius mellszobra. Capitolium Múzeumok, Róma

ismerte a módját. A gyulladás tünetegyüttesét kiegészítette a *functio laesa* leírásával. Legnagyobb felfedezései az agyi idegek vizsgálatának terén voltak, melyeket viviszekciók folyamán tanulmányozott. Megfigyelte a pulzust, a bénulásokat, az ureter lekötésével tisztázta a vesék funkcióját, azaz a szervek működésének célszerűségét kutatta. Galénosz úgy vélte, a szervek isteni rendelés alapján végzik munkájukat, gyógytanának alapját a humorálpatólógia képezte. Ez azt jelentette, hogy szerinte az életnedvek minőségi és mennyiségi változása okozza a szervezet megbetegedéseit, idézi elő a betegségeket. A kóros állapotok közül sokat foglalkozott a fertőző betegségekkel. Felismerte a tuberkulózis fertőző természetét. Galénosz medicinája egységbe foglalta az emberi test működésének, betegségeinek és a betegségek gyógyításáról alkotott ismeretek összességét. Olyan szilárd alapot adva ezzel a következő koroknak, hogy csak évszázadok múltával merték megkérdőjelezni a tanait.

Sebészet Rómában

Mivel a Római Birodalmat a folyamatos terjeszkedés szinte szüntelen háborúkba kényszerítette és a gladiátorküzdelmek is mondhatni háborús

sérülésekkel jártak, a fertőzések megakadályozása és leküzdése mellett a másik fontos területe az orvostudománynak a sebészet lett.

Az első római földön született alapos, sebészeti ismereteket összefoglaló mű Celsus nevéhez kötődik, aki a *De Medicina* című áttekintésében igen részletesen tárgyalja korának chirurgiai ismereteit. Írása nagy sebészeti tudást feltételez. Ismerteti a varratok fajtáit: a tova futó és a csomós varratot. Kitér a sebkezelésre, ajánlja a sebek izzó vassal történő kezelését. Gyulladásoknál, tályogoknál, fisztuláknál ajánlja a kimetszést és a forró vassal történő kezelést. Kitér a sebek különböző bekötésére, a vérzéscsillapításra. Leírja, hogy a tüdő sérülésére a habzó vérből következtet, és ilyenkor a beteget a sérült felére fekteti. Művében részletesen kitér a különböző sérülésekre, a sérülések következményeit ismerteti, illetve azt, hogy milyen jelekből állapíthatóak meg a belső sérülések. Tárgyalta továbbá a sipolyok készítését, a kömetszést vagy kötőrést, az amputációt és különböző korrekciós műtéteket ajánlott. Celsus részletesen leírja az egyes műtétek menetét. Zsonda Márk a következőképpen idézi meg Celsus egyik leírását: „Leírása szerint, ha a lövedék nincs túl mélyen, vagy kilóg egy része, egyszerű eltávolítani (akár újjal is), mert könnyen kijön. Ellenben egyre tör-

Az orvos gyógyítja a megsebesült Aeneást. Ókori római freskó a pompeji Sirico házából. Nemzeti Régészeti Múzeum, Nápoly





Pergamoni Galénosz. Pierre Roche Vignerón litográfiaja, 1865 körül

zsek és törzsszövetségek, népek olyan nyílhegyeket használtak, amelyek szakállasak voltak, így azok a húsbba befűrődve megakadtak. Ilyenkor több esetben szikével kitégítették a sebet, megszülesítették a sebszájat, kémlővel,

újja kitapogatták állását, stabil-instabil voltát, és környezetét. Ezután tompabontóval, lapoccal, vagy ha kellett, horoggal széthúzza a sebet, fogást találtak a lövedéken egy fogó segítségével. Ilyen viszonylag mindennapi, de összetett műtét esetén, már a horgok tartásához is segéd kellett. (Esetleg maga a beteg, ha lélekjelenléte, állapota engedte.)”

Celsus könyvében nemcsak a sebészek munkájáról, hanem a chirurgia mestereiről is megemlékezett. A következő szavakkal jellemezte a jó sebészt: „A sebész virágkorában lévő ember legyen, vagy legalábbis nem túl messze ettől a kortól. Rugalmas, határozott kéz jellemezze, amely soha nem remeg meg, a bal keze legyen ugyanolyan mozgékony, mint a jobb. A látása legyen éles; [továbbá] rendíthetetlen elmében; éppen annyi együttérzéssel operáljon, hogy meggyógyítsa, aki hozzá kerül, de nem engedi meg azt, hogy a beteg sikoltozása eltántorítsa, jobban, mint amennyire a körülmények megkívánják. Dolgozzon gyorsan és a lehető legkisebb vágásokat alkalmazza.” (De Medicina, VII 4)

Sebészeti eszközök az ókori Rómában

Nincsenek pontos adataink arról, hogy milyen sikerrel műtöttek a római orvosok, de Hints Elek (1893–1966) a sebészeti beavatkozások

Spatula és sebészeti szondák. Pompeji, Kr. u. 1. század



nagy számából arra következtetett, hogy a betegek jó eséllyel gyógyulhattak a beavatkozások után. Szerinte a sikeres kimenetelt segíthette az a tény, hogy a római gyógyítók kínosan ügyeltek a tisztaságra, és az eszközök egynemű anyagból, fémből készültek, így könnyen lehetett őket tisztítani ellentétben a későbbi korok eszközeivel, ahol a nyél rendszerint más anyagból, fából, csontból, később bakelitből készült. Az orvosok az eszközeiket műszerdobozokban tartották, melyek a szakirodalom szerint rézötvözetből, elefántcsontból is készülhettek, de leggyakrabban fából gyártották őket. Általában téglalap alakúak voltak, több rekeszből álltak és fedővel fedték őket.

Zsonda Márk a régészeti leletekben felbukkant orvosi eszközöket a könnyebb átláthatóság kedvéért rendszerezte. Használatukat, működésüket pedig a korabeli műtéti leírások alapján próbálta meg rekonstruálni. Az alapvető diagnosztikus eszközökhöz sorolta a kutatókat, kutaszokat, kémlőket. A szövetek megszakítására alkalmas eszközök közé a sebészeti tűket, a hályogtűket, a szikéket, a késeket, valamint a sebészeti ollókat csoportosította. A lapocokat, speculumokat, kampókat, terpeszeket a szövetszétválasztás tompa végű eszközeinek csoportjában tartja számon. A csont folytonosságának megszakítására



Római sebészeti eszközök. Nemzeti Régészeti Múzeum, Nápoly

alkalmas eszközök közé sorolta a csontfűrészeket, csontkaparókat, csontemelőket, fogászati fogókat és sebfogókat. A szövetek egyesítésének eszközei a sebészeti tűk és zárócsipeszek. A speciálisan egy-egy területen használt eszközök között például megemlíti az urológiában ismeretes katétereket, a nőgyógyászatban alkalmazott hüvelytükröt, a belgyógyászatban használták a béltükröt, lőtt sebek kezelésénél

a lövetfogókat, csipeszeket, és a kifejezetten sebészetben igénybe vett érfogókat és kautereket. A katonák sebészeti kezelése a katonai kórházakban a valetudinariumban folyt.

Pannon leletek

Pannónia i. e. az 1. század második felében került római uralom alá. Az orvosi leleteket tekintve például Aquincum, Sirmium Siscia, Környe, Flavia Solva büszkélkedhet római kori orvosi leletekkel, bár a szórványosan előforduló orvosi eszközök több pannóniai ásatási leletben is megtalálhatók. Az eszközök elsősorban vasból, bronzból, ezüstből és acélból készültek, de van közöttük csontból készült orvosi szerszám is.

Aquincum katonai jelentőségét bizonyítja a több mint 200 főt befogadni képes valetudinarium, melynek alap-

A római kori orvos csontváza a jászsági leletben. ELTE BTK





Orvosi eszközök a jászszági leletből. ELTE BTK

területe 72×68 méter volt. A magyarországi ókori orvosi vonatkozású leletek között nemcsak eszközöket, épületeket, hanem orvossírokat is feltártak.

Római kori rejtély a Jászszágban

Április folyamán röppent fel a hír a hazai sajtóban, miszerint egészen egyedülálló, világszenzációra igényt tartó, unikális leletet találtak a Jászszágban egy ásatás folyamán. Az ásatáson az ELTE, BTK; a Jász Múzeum és az Eötvös Loránd Kutatóhálózat munkatársai vettek részt, és Jászberény mellett egy i. sz. 1. századból származó orvos maradványait és teljes felszerelését találták meg. A sajtótájékoztatón elmondták, a sírban az orvos lábfejnél elhelyezett faládikában lelték meg a teljes orvosi műszeregyüttest. A lelet különösen értékes, mert ilyen kidolgozott-ságú és teljes orvosi műszerkészletet csak Pompejiben találtak a régészek. A sírból fogó, „tűk, csipesz, valamint sebészeti beavatkozásokra alkalmas, csúcsmínőségű szikék, valamint gyógyszermaradványok láttak napvilágot. A rézötvözet szikéket ezüst tausírozással díszítették és cserélhető acélpengékkel látták el. A halott tér-

A római kori orvos koponyája a jászszági leletben.
ELTE BTK



dénél egy dörzskövet helyeztek el, mely a kopási nyomok alapján gyógynövények és egyéb gyógyszeres egybedolgozására lehetett alkalmas” – áll az ELTE BTK honlapján olvasható közleményben.

A lelet korát az 1. század második felére teszik. Mint Varga Benedek, az MNM Semmelweis Orvostörténeti Múzeum igazgatója a sajtótájékoztatón elmondta, az is szenzációs lenne, ha későbbre datálnák, hiszen hasonló eszközök csak a 3. század második feléből brit és germán ásatásokon kerültek elő. Az eszközök a készítőik komoly metallurgiai tudását tükrözik. Ugyanakkor az is feltételezhető, hogy az eszközöket használó orvos nagy elméleti és gyakorlati tudással is rendelkezett. A magas színvonalon elkészített eszközök azért kerülhettek a sírba, mert a környezete nem ismerhette fel az eszközök különös értékét.

A lelet azért is meglepő, mondhatni rejtélyes, mert a római Pannónia határain kívül találták. Így a kutatókban azonnal felmerült a kérdés, vajon mit kereshetett egy ilyen csúcsmínőségű eszközökkel felszerelt orvos a birodalom határain kívül. Feltételezik, hogy az orvos valakinek a megmentésére utazott a birodalom határain kívülre. A további vizsgálatok és kutatások remélhetőleg fényt derítenek majd arra is, ki volt, honnan jött és hova tartott a jászszági sír titokzatos orvosa.

A szerző: orvostörténész, főmuzeológus,
MN – Semmelweis Orvostörténeti Múzeum.
E-mail: szabokatalin@semmelweis.museum.hu

Ajánlott irodalom

1. Mihók S, Fejes Cs. A katonai orvoslás a Római Birodalomban. *Lélektan és hadviselés - interdiszciplináris folyóirat* 2020;11(2):43-57. <https://doi.org/10.35404/LH.2020.2.43>
2. Zsonda M. A római kori sebészeti műszerek funkcionális elemzésének kísérlete. In: VIII. Grastyán Endre Országos Interdiszciplináris Konferencia tanulmánykötete. Pécs, 2010.
3. Baker PA. Archaeological Remains as a Source of Evidence for Roman Medicine. 2009. https://www.ucl.ac.uk/~ucgajpd/medicina%20antiqua/sa_ArchaeologicalRemains.pdf
4. Purolffy-Szabó B. Római kori orvosi emlékek Pannóniában. *Orv Hetil* 1975;116(20).
5. Korbuly Gy. Aquincum orvosi emlékei. *Orvosképzés*, 1934.
6. Farkaslaki Hints E. Az őskori és ókori orvostudomány. Budapest, 1939.
7. Gurlt EJ. Geschichte der Chirurgie und ihrer Ausübung. Berlin: Hirschwald Verlag; 1898.