



több
mint **30**
éve
az orvostudomány
szolgálatában

LEGE ARTIS MEDICINAE

ORVOSTUDOMÁNYI FOLYÓIRAT

A csökkent ejekciós
frakcióval járó
szívelégtelenség gyógyszeres
terápiája

Az életmódi és gyógyszeres
testsúlycsökkentés újabb
eredményei

A nátrium-glükóz
kotranszporter-2-inhibitorok
reno- és kardioprotektív
hatásai

Diabeteses nők
cardiovascularis kockázata

Nőgyógyászati hormonterápia
és a cardiovascularis rizikó

Májbetegségek a háziorvosi
gyakorlatban

Interjú dr. Karsai Dániellel



Koleszterinkristályok a májban

Együtműködésben
a MOTESZ-szel



több
mint **30**
éve

az orvostudomány
szolgálatában



LEGEARTIS MEDICINAE

SZERKESZTŐBIZOTTSÁG:

BALOGH SÁNDOR	KOVÁCS TIBOR
BALOGH ZOLTÁN	LAKATOS GERGELY
BÁNFALVI ATTILA	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:



FŐSZERKESZTŐ:

BENCZÚR BÉLA, KAPOCS 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 ATTILA,
TORZSA PÉTER, VASTAGH ILDIKÓ,
VÁLYI PÉTER

KULTURÁLIS SZERKESZTŐ:

RÉVÉSZI VALÉRIA

TUDOMÁNYOS TANÁCSADÓ TESTÜLET:

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

NEMZETKÖZI TANÁCSADÓ TESTÜLET (INTERNATIONAL ADVISORY BOARD):

ANTONIO COCA (BARCELONA)
SERAP ERDINE (ISZTAMBUL)
PETER GLOVICZKI (ROCHESTER)
STEPHANE LAURENT (PÁRIZS)
GIUSEPPE MANCIA (MILÁNÓ)
LUIS MARTINS (PORTO)
PETER METZGER (BÉCS)
PETER NILSSON (MALMÓ)
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 2024,

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 2024;34(1–2):1–88.

MEDITATION

Quo vadis? – Hungary, anno Carnival 2024 5
DR. GÁBOR KAPÓCS

LETTER FROM THE EDITOR IN CHIEF

Letter from the co-editor for the new year 6
DR. BÉLA BENCZÚR

LAM-SCIENCE

NEWS

22th Cardiological Days – Conference in Szekszárd 7

REVIEW ARTICLES

Pharmacotherapy of chronic heart failure with reduced
ejection fraction: Vericiguat, the developing 5th pillar? 8
DR. TAMÁS HEPP, DR. NORBERT VARIAS, DR. ZSOMBOR HÉVÍZI,
DR. ALEXANDRA BODOR, DR. BÉLA BENCZÚR

Recent results of lifestyle and drug-induced
body-weight reduction 17
DR. LÁSZLÓ BAJNOK

Reno- and cardioprotective effects of sodium-glucose
cotransporter 2 inhibitors beyond treating diabetes
mellitus 25
DR. BÉLA BENCZÚR, DR. CSABA AMBRUS

WOMEN'S HEALTH

Cardiovascular risk of diabetic female patients 33
DR. TATJANA ÁBEL

Gynaecological hormone therapy and cardiovascular
risk. Part 2: menopausal hormone therapy 39
DR. ÁDÁM LÁSZLÓ

READER'S LETTER

Reflecting on the article “Where is the balance between
patient screening and lifestyle management of the already
recognized cases?” [2023;33(12):610-614.] 45
DR. LÁSZLÓ MÁRK, DR. JÓZSEF VITRAI

BRIEF REVIEW

Make 2024 the year of women's mental health 48
J. VIKTÓRIA KUN

REVIEW ARTICLES

Liver diseases in the general practitioner's practice
– when should we think about it? 49
DR. JÁNOS SCHULLER

The place of rosuvastatin/acetylsalicylic acid fixed
combination in the daily practice 61
DR. GÁBOR SIMONYI

ARTIFICIAL INTELLIGENCE IN THE MEDICINE

Report on the Hungarian Academy of Sciences
Conference about AI in biology and medicine 65
DR. LÁSZLÓ BALKÁNYI

MOTESZ PAGES

Hungarian Medical and Healthcare World Meeting 70

ASCLEPION

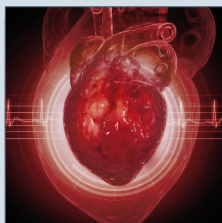
INTERVIEW

“I will not see the hospital wing named after me...”
– Interview with dr. Dániel Karsai constitutional lawyer 72
DR. GÁBOR KAPÓCS

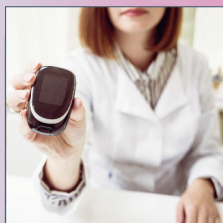
SPIRIT AND CULTURE

Struggle for a peaceful death
Tuki Jencquel: Jackie the wolf 78
ATTILA BENKE

In the drift of souls on the banks of the Seine
Nicolas Philibert: On the Adamant 82
ATTILA BENKE



A krónikus szívelégtelenség incidenciája és prevalenciája világszerte növekszik, morbiditása és mortalitása továbbra is magas, a betegség megfelelő kezelése kiemelt jelentőségű.



A közlemény az 1-es típusú, a gestatiós, és a 2-es típusú diabeteses nők cardiovascularis kockázatát foglalja össze.

TÖPRENGŐ

- 5 Quo vadis? – Magyarország, anno 2024 farsangja
dr. Kapócs Gábor

FŐSZERKESZTŐI BEKÖSZÖNTŐ

- 6 Újévi főszerkesztői beharangozó
dr. Benczúr Béla

LAM – TUDOMÁNY

HÍR

- 7 XXII. Szekszárdi Kardiológiai Napok

ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNYEK

- 8 A csökkent ejekciós frakcióval járó krónikus szívelégtelenség gyógyszeres terápiája: vericiguát, a lehetséges ötödik pillér?
dr. Hepp Tamás, dr. Varjas Norbert, dr. Hévízi Zsombor, dr. Bodor Alexandra, dr. Benczúr Béla

- 17 Az életmódi és gyógyszeres testsúlycsökkentés újabb eredményei
dr. Bajnok László

- 25 A nátrium-glükóz kotranszporter-2-inhibitoroknak a diabetes mellitus kezelésén túlmutató reno- és kardioprotektív hatásai
dr. Benczúr Béla, dr. Ambrus Csaba

A NŐK EGÉSZSÉGE

- 33 Diabeteses nők cardiovascularis kockázata
dr. Ábel Tatjana

- 39 Nőgyógyászati hormonterápia és a cardiovascularis rizikó. 2. rész: a menopauzális hormonterápia
dr. László Ádám

OLVASÓI LEVÉL

- 45 A „Hol az egyensúly a betegek szűrése és a már felismert esetek életmódrendezése között?” című cikkre reflektálva [2023;33(12):610-614.]
dr. Márk László, dr. Vitrai József

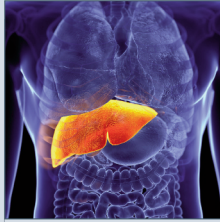


A táplálkozásterápia alapvetően igényli/igényelné a súlyfelesleg gyógyszeres kezelését, ami segíti/segítené az obezitológia felnőtté válását is.



A cikksorozat második része a menopauzális hormonterápia kiemelkedő klinikai jelentőségét taglalja.





A hepatológia robbanásszerű fejlődésével a májbetegségek többségében már hatásos kezelésre van lehetőség.



Karsai Dániel alkotmányjogász kérelme az aktív eutanázia magyarországi engedélyezése iránt széles körű érdeklődésre tart számot Magyarországon.

SZEMLÉZÉS

- 48 2024 legyen a nők mentális egészségének éve!
Kun J. Viktória

ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNYEK

- 49 Májbetegségek a háziorvosi gyakorlatban – mikor gondoljunk rá?
dr. Schuller János
- 61 A rozuvasztatin/acetilszalicilsav fix kombináció helye a mindennapi gyakorlatban
dr. Simonyi Gábor

MESTERSÉGES INTELLIGENCIA AZ ORVOSLÁSBAN

- 65 Beszámoló az MTA „A mesterséges intelligencia alkalmazása a biológiában és az orvostudományban” című konferenciáról
dr. Balkányi László

MOTESZ-OLDALAK

- 70 Magyar Orvosi-Egészségügyi Világtalálkozó

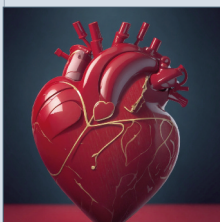
ASZKLEPION

INTERJÚ

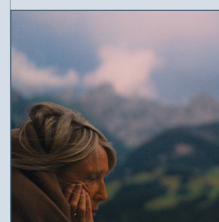
- 72 „A rólam elnevezett kórházi szárnyat már nem fogom látni...”
– Interjú dr. Karsai Dániel alkotmányjogással az életvégi döntésről
dr. Kapócs Gábor

SZELLEM ÉS KULTÚRA

- 78 Küzdelem a békés halálért
Tuki Jencquel: Jackie szerint az élet
Benke Attila
- 82 Lelkek sodrásban a Szajna partján
Nicolas Philibert: Az Adamanton
Benke Attila



A cikk a cardiovascularis betegségek szekunder prevenciójában kiemelkedő szerepet játszó statinokról és az acetilszalicilsavról szól.



Esszé egy dokumentumfilmről egy párizsi nő életvégi döntése kapcsán.



Quo vadis? Magyarország, anno 2024 farsangja

Elmúlt a karácsony, aztán a szilveszter is. Pár, a télre emlékeztető nap után bekopogtatott a tavasz, az eddigi legmelegebb januárt produkálva. Ettől a meteorológiai anomáliától eltekintve – dehogyan anomália ez, inkább az antropocén új normája – az új év éppen ott és úgy folytatódott, ahogy az elmúlt év végződött. Az ünnepeink csak általunk kreált és a kultúránk által megőrzött virtuális mérföldkövek az idő végtelennek tűnő kontinuumában. Én is ott folytatom, ahol tavaly abbahagytam. Mert a hírek egyre csak jönnek a hazai egészségügyről. Hogy ez a helyzet katasztrófális, vagy éppen elfogadható, sőt „elkerülhetetlen törvényszerűség” a gazdasági fejlettségünkhöz mérten, arról erősen megoszlanak a vélemények. Egy azonban biztos: a megélhetési költségek után az egészségügy aggasztja legjobban az itt élőket.

Decemberben még az volt a hír, hogy mintegy kéttucatnyi vezetőt állított fel egyik napról a másikra a belügyminiszter. Ma viszont az, hogy a Dr. Manninger Jenő Baleseti Központ igazgatóját éppen a 65. születésnapját köszöntve menesztették, minden előzmény nélkül. Igaz, olyan hatályos jogszabály nincs, hogy 65 év feletti ne tölthetnének be ilyen posztot... Talán, ha majd a másodfokú bíróság, aztán a Kúria, és végül még az AB is úgy gondolná, hogy nyilvánosságra kellene hozni azt a nagy műgonddal titkosított BCG-tanulmányt, amire az egészségügy átalakításakor előszeretettel hivatkoznak – reformnak nem nevezném, mert az csak egy jobb megoldásokat valószínűsítő, hatástanulmányokkal alátámasztott intézkedéscsomagot illetve meg –, nos akkor a legjobb esetben is csak pár év múlva és akkor is csak esetleg, ráeszmélhetnénk a humánpolitikai intézkedések igazi okára és céljára. Addig csak szurkálgathatjuk a kódot... Spekulálhatunk, hogy kinek az érdeke ez? Mi lesz ettől jobb? És hogyan? De főleg: kinek?

Kinek lesz jobb attól, hogy az ügyeleti rendszer átszervezése után Pest megyében a korábbi 52-ből csupán 18 háziorvosi ügyeleti pont maradt? Az érintettek érdekét szolgálja-e, hogy a megmaradt szentendrei ügyelet közel 100 ezer embert fog ellátni? Javul-e az ellátás hozzáférhe-

tősége és minősége, ha például Egerből Debrecenbe kell vinni az akut szemészeti beteget – akár szirénázó mentővel? Mi lesz azzal a gyermekkel, akit az utolsó kompi után kellene Tahitótfaluból a megmaradt három Pest megyei gyermekorvosi ügyelet közül a legközelebbibe, Vácra szállítani – különösen télen, ködben, hazai útviszonyok között? Ki lesz majd a felelős a súlyos és maradandó egészségkárosodásokért?

Bőven vannak, akiknek nem évek múlva, hanem itt és most van szükségük a megfelelő minőségű, hozzáférhető, elérhető és humánus ellátásra. Ahogy azt az egészségügyi törvény előírja [1997. évi CLIV. törvény az egészségügyről, 6–7. § és 141. § (2) a)]... Nekik egyszerűen nincs idejük kivárni, amíg egy alaposan előkészített reform valóban jobb minőségű egészségügyi ellátást eredményezne. Közéjük tartozik *Karsai Dániel* alkotmányjogász is, aki a minapi blogjában erős kijelentéseket fogalmazott meg a legutóbbi egészségügyi ellátása kapcsán (POSZT MORTEM XXXVI.). Annak ellenére, hogy ő nem egy „átlagbeteg” és magánintézményben is kezelték, a 12 napos kórházi ellátása „rettentő sok kívánnivalót hagyott maga után...”, az „ő esetében különösen megalázó és kiszolgáltatott helyzetek tömkelegét élte át”. Az Alaptörvény II. cikkelyére, a sérthetetlen emberi méltóságra hivatkozva megállapította, hogy „A magyar egészségügy minden vele kapcsolatba kerülő ember méltóságát alkotmányellenesen sérti”. Szerinte azonnali társadalmi párbeszédre van szükség az egészségügy helyzetéről, melynek „...első lépése egy önálló egészségügyi minisztérium létrehozása, melynek élén egészségügyi miniszter áll”.

Igaza van. De ezt oly sokan, oly régóta tudjuk és mondjuk. Imamalomként...

Ez lenne mindenki, minden beteg és egészséges, idős és fiatal, élő és még meg sem született emberi lény, minden egészségügyi dolgozó és minden, Magyarországon egészségügyi ellátásra szoruló ember elemi érdeke. Mindenkié, aki úgy döntött, hogy itt él és itt akar meghalni is. De nagyon nem mindegy, hogy mikor, miért, hol és hogyan...

Kapócs Gábor
társfőszerkesztő



Újévi főszerkesztői beharangozó

Sokat gondolkodtam, szabad-e az újévi beharangozót szubjektív elemekkel tarkítanom? Végül arra jutottam, hogy igen, hiszen a beköszöntő, az aktuális lapszám közleményeiből történő tallózás is szubjektív műfaj. Ennél azonban többet osztanék meg személyes gondolataimból kedves Olvasóinkkal, hiszen egy olyan kórházban dolgozom, amelynek főigazgatóját az adventi időszakban felmentették főigazgatói megbízatása alól – 23 másik kórházigazgató társával együtt. Így az év vége nem (csak) a meghitt ünnepi hangulat és családi együttlétek jegyében telt, hanem a bizonytalanság, a magyarázatok és a kiütkeresés keserűségével, mely persze áthúzódott az új esztendő első heteire is. Kórházunk főigazgatója a Covid szörnyű évei alatt az öt járványkórház egyikének élén állt helyt – váratlan felmentésével az a közel negyedszázados karrier tört derékba, melyet kezdő orvos kora óta a Balassa János Kórházban töltött. A menesztése miatt érzett kudarc és felelősség arra kell sarkalljon mindannyiunkat, hogy többet és jobban kell teljesítenünk, még ha a körülmények (alulfinanszírozottság, orvos- és nővérhiány, morális válság) ezt bizonyóan nehezzé is teszik.

A LAM 2024. évi 1–2. összevont lapszámát kézbe venni számomra segített elterelni a borús gondolatokat: reméljük, a tavalyi utolsó, ünnepi számunkat követő hosszú szünet után igazán színes, élvezetes lapot sikerült Szerkesztőségünknek összeállítani. A tavalyi év értékelésekor egyöntetűen úgy éreztük, hogy a „Nők egészsége” rovat elindításával olyan új távlatokat nyitottunk meg, hogy alig győzzük kiválogatni, melyik két közlemény kerüljön bele az adott lapszámba. Ezúttal folytatjuk *László Ádám* professzor úr kitűnő összefoglalóját a „Nőgyógyászati hormonterápia és a cardiovascularis rizikó” témájában, a menopauzális hormonterápia legkorszerűbb ismereteit olvashatják, melyet természetesen nemcsak nőgyógyászoknak ajánlunk. Másik közleményünk ebben a rovatban a „Nők és a diabetes” címet viseli, melyben *Ábel Tatjana* tanárnő az 1-es típusú, a gestatiós, és a 2-es típusú diabeteses nők cardiovascularis kockázatát foglalta össze, és talán már meg sem lepődnek

hűséges olvasóink, hogy milyen különbségek léteznek férfiak és nők között a diabetológia terén is.

Másik állandó rovatunk a mesterséges intelligencia, ezúttal *Balkányi László* szerkesztő kollégánk beszámolóját olvashatják az MTA által szervezett MI-konferenciáról. A csökkent bal kamrai ejekciós frakciójú szívelégtelenség (HFrEF) kezelése kapcsán még csak éppen most tanultuk meg, hogy négy alapvető gyógyszeren, négy „pilléren” nyugszik annak korszerű kezelése, melyeket minél korábban együtt kell(ene) alkalmazni. A klinikai kutatások eddigi eredményei egy újabb, ígéretes szernek, a szolubilis guanilat-cikláz-receptor-stimulátor *vericiguátnak* a lehetséges szerepét vetik fel, igaz, még csak akut dekompenzált szívelégtelenségben rendelkezünk meggyőző bizonyítékokkal. Ha a jelenleg zajló vizsgálati eredmények HFrEF-ben pozitív eredményeket hoznak, könnyen lehet, hogy „épül a HFrEF kezelésének ötödik pillére”, mint ahogyan *Hepp Tamás* és munkacsoportja közleményéből kiderül.

Izgalmas témakör a krónikus májbetegségek felismerése és kezelése a háziorvosi praxisban (*Schuller János* közleménye), mint ahogyan *Bajnok László* professzor úr összefoglalója a népbetegségnek számító elhízás életmódbeli és gyógyszeres kezeléséről. Fontosnak éreztük *Ambros Csaba* szerkesztőtársammal áttekinteni az eredetileg antidiabetikumként indult SGLT2-gátlók reno- és kardioprotektív előnyeit a 2-es típusú diabetes mellitus kezelésén túl, hiszen mind a nefrológusok, mind a kardiológusok olyan fegyvert kaptak a kezükbe, mellyel krónikus vesebetegség és a szívelégtelenség kimenetelében jelentős javulást lehet elérni. Ráadásul 2024 elejétől a diabestől függetlenül emelt támogatás mellett lehet ezeket a szereket felírni.

Szubjektív beharangozóm végén boldog új esztendőt és hasznos olvasgatást kívánok minden korábbi és új olvasónknak, forgassák örömmel lapunkat!

Benczúr Béla
társfőszerkesztő

XXII. Szekszárdi Kardiológiai Napok

Helyszín: Babits Mihály Kulturális Központ, 7100 Szekszárd, Szent István tér 10.

Időpont: 2024. március 22. 9:30 – március 23. 13:00

A részvétel díjtalan, vizsgával zárul.



Tudományos program

1. nap

Megnyitó: Dr. Pátri Eszter, megyei tisztifőorvos, Kis Zoltán főigazgató, dr. Benczúr Béla, osztályvezető főorvos, címzetes egyetemi docens

Balassa-fiatalok (A 2023-as Balassa-nap díjazott előadásai)

- A Hold sötét oldala (*Hévízi Zsombor*)
Pajzsmirigygöbök differenciáldiagnosztikája egy ritka eset kapcsán (*Tóth Lajos*)
- A Tolna Vármegyei Balassa János Kórház belgyógyászati jellegű osztályainak dohányzási attitűdjének felmérése (*Czigány Diána Gréta*)

Endocarditis

- Az endocarditis profilaxisa, képpalkotó diagnosztikája (*Faludi Réka*)
- Az endocarditis mikrobiológiai diagnózisa és konzervatív kezelése (*Almási István*)
- Az endocarditis szívsebészeti kezelése (*Hejyel László*)
- Egy endocarditises beteg esetének bemutatása a kardiológus oldaláról (*Hepp Tamás*) és a szívsebész oldaláról (*Lénárd László*)

Akut coronariaszindróma (ACS)

- Az akut coronariaszindróma (ACS) diagnosztikája, prehospitalis ellátása (*prof. Horváth Iván*)
- Az ACS korszerű kezelése (*prof. Becker Dávid*)
- Az akut coronariaellátás helyzete a Dél-Alföldön 2023–2024-ben (*Ungi Imre*)

A 2021-es szívelégtelenség-ajánlás megújítása

- A csökkent balkamra-funkcióval járó szívelégtelenség jelentősége, kezelése (*prof. Tomcsányi János*)
- A megtartott balkamra-funkcióval járó szívelégtelenség kezelésével kapcsolatos bizonyítékok (*Benczúr Béla*)

A csökkent balkamra-funkcióval járó szívelégtelenség akut dekompenzációja: vericiguat, az ötödik pillér? (*Varjas Norbert*)

Az ESH 2023-as hypertoniaajánlása

- What is the practical impact of the recent European hypertension guidelines in Portugal? (*Vitor Paixão Dias*)
- A rendelőn kívüli vérnyomásmérés jelentősége a hypertonia korszerű kezelésében (*Nagy Viktor*)

2. nap

Cardiovascularis betegségek és 2-es típusú diabetes mellitus

- A szív- és érrendszeri betegségek és a T2DM kapcsolata (*prof. Tóth Kálmán*)
- Disease Modifying Drugs a diabetológiában (*Sudár Zsolt*)
- A cardiovascularis betegségben szenvedő cukorbeteg kezelésének újdonságai az ESC '23-as ajánlása alapján (*prof. Kiss Róbert Gábor*)

Cardiomyopathiák

- A dilatált és nem dilatált bal kamrai cardiomyopathiák (*prof. Nyolczas Noémi*)
- A hypertrophiás, az aritmogén jobb kamrai és a restriktív cardiomyopathia klinikai megjelenése, kezelése (*prof. Halmosi Róbert*)
- A hirtelen szívhalál rizikóbecslése a cardiomyopathiás betegek kivizsgálásában (*Maláti Éva*)

Jelentkezni az OFTEX-portálon QR-kóddal, valamint az evacsaszi@gmail.com e-mail-címen lehet.



A csökkent ejekciós frakcióval járó krónikus szívelégtelenség gyógyszeres terápiája: vericiguát, a lehetséges ötödik pillér?

HEPP TAMÁS, VARIJAS NORBERT, HÉVÍZI ZSOMBOR, BODOR ALEXANDRA, BENCZÚR BÉLA

PHARMACOTHERAPY OF CHRONIC HEART FAILURE WITH REDUCED EJECTION FRACTION: VERICIGUAT, THE DEVELOPING 5TH PILLAR?

A krónikus szívelégtelenség incidenciája és prevalenciája világszerte növekszik, morbiditása és mortalitása továbbra is magas, a betegség megfelelő kezelése kiemelt jelentőségű. A csökkent balkamra-funkcióval járó szívelégtelenség (HFrEF) kezelése jelenleg négy alappillérré támaszkodik: ACEI/ARNI, β -blokkolók, MRA-k és legújabb csoportként az SGLT-2-gátlók, melyek mindegyike igazoltan csökkenti a HFrEF-betegek mortalitását és morbiditását. A HFrEF gyógyszeres terápiájának viszonylag új terápiás lehetősége a szolúbilis guanilat-cikláz-stimulátor vericiguát, mely a szívelégtelenségben szenvedő betegekben károsodott NO-sGC-cGMP jelátviteli útba avatkozik be. A vericiguát nitrogén-monoxid jelenlététől függetlenül aktiválja a sGC enzimet, melynek következtében az intracelluláris cGMP-szint magas marad, amely javíthatja az endothelialis, myocardialis és vascularis funkciókat egyaránt. A vericiguát biztonságosságát és hatékonyságát a VICTORIA vizsgálatban igazolták. A közelmúltban szívelégtelenség miatt kórházba került, vagy parenterális diuretikumterápiára szoruló, 45%-nál rosszabb ejekciós frakcióval járó krónikus szívelégtelen betegekben a vericiguát szignifikáns mértékben csökkentette a szívelégtelenség miatti hospitalizáció és a cardiovascularis halálozás összetett végpontját placebohoz képest. A relatív kockázat-csökkenés 10%, az abszolút kockázat-csökkenés 4,2% volt a vericiguátcsoportban. A VICTORIA vizsgálatban mutatott pozitív eredményeknek köszönhetően a vericiguát új gyógyszeres terápiás lehetőségként került be a 2021-ben bemutatott

The incidence and prevalence of chronic heart failure (HF) is increasing worldwide, its morbidity and mortality remains high, and its adequate management is of paramount importance. Currently the treatment of heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF) relies on four pillars: ACE inhibitors/ARNI, β -blockers, MRAs, and as the newest class, SGLT-2 inhibitors, all of which have been proven to reduce mortality and morbidity in HFrEF patients. A relatively new therapeutic option for the pharmacotherapy of HFrEF is vericiguat, a soluble guanylate cyclase stimulator, which modifies the NO-sGC-cGMP signaling pathway impaired in heart failure patients. Vericiguat activates the sGC enzyme independently of the presence of nitric oxide, resulting in elevated intracellular cGMP levels, which can improve endothelial, myocardial, and vascular functions alike. Safety and efficacy of vericiguat were confirmed in the VICTORIA trial. Vericiguat significantly reduced the composite endpoint of HF hospitalization and cardiovascular death compared to placebo in chronic HF patients recently hospitalized for HF or requiring parenteral diuretic therapy with an ejection fraction worse than 45%. The relative risk reduction was 10%, and the absolute risk reduction was 4.2% in the vericiguat group. Due to the positive outcomes observed in the VICTORIA trial, vericiguat was included as a new pharmacotherapeutic option in the 2021 ESC Heart Failure guidelines. The current recommendation suggests the use of vericiguat with a level IIb evidence for HFrEF

dr. HEPP Tamás (levelező szerző/correspondent), dr. VARIJAS Norbert, dr. HÉVÍZI Zsombor, dr. BODOR Alexandra, dr. BENCZÚR Béla: Tolna Vármegyei Balassa János Kórház, I. Belgyógyászat (Kardiológia/Nephrológia)/Tolna County, Balassa János Hospital, I. Department of Internal Medicine (Cardiology, Nephrology); H-7100 Szekszárd, Béri Balogh Ádám u. 5–7. E-mail: hepptamas@gmail.com

Érkezett: 2023. augusztus 19. Elfogadva: 2023. október 24.

<https://doi.org/10.33616/lam.34.0008>

ESC Szívelégtelenség irányelvbe. Az ajánlás jelenleg IIb evidenciaszinttel javasolja a vericiguát alkalmazását olyan HFrEF-beteg esetén, akik a közelmúltban optimális gyógyszeres terápia ellenére szívelégtelenség progressziója miatt ellátásra szorultak.

HFrEF, vericiguát, szolubilis guanilat-cikláz-stimulátor, NO-sGC-cGMP jelátviteli út, VICTORIA vizsgálat

patients who recently required medical care due to heart failure progression despite optimal pharmacotherapy.

HFrEF, vericiguat, soluble guanylate cyclase stimulator, NO-sGC-cGMP signaling pathway, VICTORIA trial

A krónikus szívelégtelenség jelentősége

A krónikus szívelégtelenség (SZE) incidenciája, prevalenciája folyamatosan növekszik, jelenleg mintegy 64,3 millió embert érint világszerte (1). A betegség morbiditása és mortalitása továbbra is magas, így a kórkép jelentősége és megfelelő kezelése kiemelt jelentőségű. A csökkent ejekciós frakcióval járó krónikus szívelégtelenség (HFrEF) gyógyszeres terápia az utóbbi évtizedekben jelentős fejlődésen ment keresztül, melynek köszönhetően a betegség morbiditása és mortalitása sokat javult. Az SZE miatti hospitalizáció és cardiovascularis (CV) halálozás kockázata azonban a jelenlegi korszerű, optimális gyógyszeres kezelés mellett is magas.

A HFrEF gyógyszeres kezelése, a négy pillér kialakulása

A HFrEF kezelésében számos „mérőföldkövizsgálat” született az elmúlt évtizedekben, melyek eredményei mind a mai napig alapjaiban határozzák meg az SZE terápiáját.

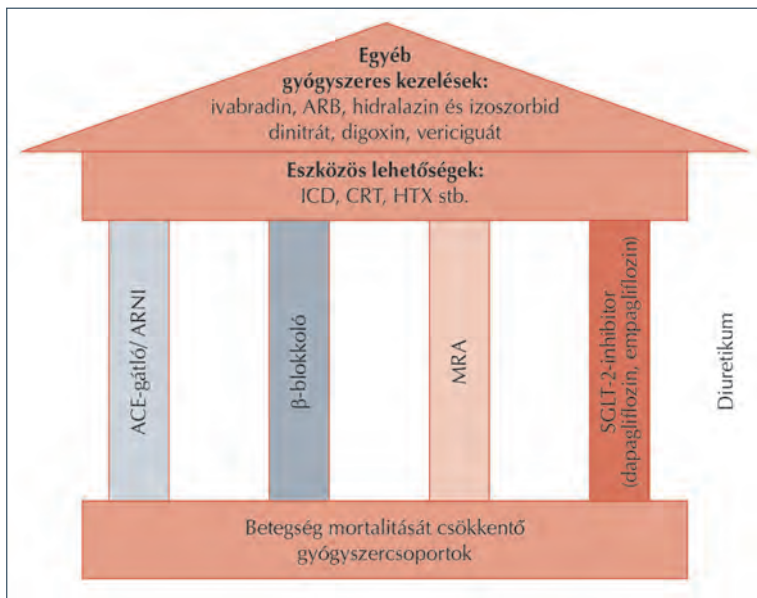
1987-ben publikálták az első igazi „mérőföldköfontosságú” vizsgálat, a CONSENSUS (2) eredményeit, amelyben elsőként igazolódott az angiotenzinkonvertálóenzim-gátló (ACEI) enalapril morbiditás- és mortalitáscsökkentő hatása NYHA IV-es stádiumú HFrEF-beteg kezelésében. Ezt követően a SOLVD (3) vizsgálatban az enalapril hatékonysága igazolódott a kevésbé súlyos HFrEF-beteg esetében is, majd a captopril, SAVE (4), ramipril, AIRE (5), és a trandolapril, TRACE (6) is bizonyította morbiditás- és mortalitáscsökkentő hatását posztinfarktusos, csökkent balkamra-funkciójú SZE esetén. A fenti vizsgálatok egyértelmű eredményei alapján az ACE-gátlók a HFrEF gyógyszeres terápiájának alappilléreivé váltak.

RÖVIDÍTÉSEK

ACEI: angiotenzinkonvertálóenzim-gátló
 ARNI: angiotenzinreceptor-blokkoló/nep-rilysininhibitor
 BB: β -blokkoló
 cGMP: ciklikus guanozin-monofoszfát
 CV: cardiovascularis
 eNOS: endothelialis nitrogén-monoxid-szintáz enzim
 ESC: Európai Kardiológiai Társaság
 HFrEF: csökkent ejekciós frakcióval járó szívelégtelenség
 MRA: mineralokortikoid-receptor antagonisták
 NO: nitrogén-monoxid
 PDE5: foszfodiészteráz-5 enzim
 PKG: protein-kináz G
 sGC: szolubilis guanilat-cikláz
 SGLT-2: nátrium-glükóz kotranszporter-2 (sodium-glucose cotransporter 2)
 SZE: szívelégtelenség

Az 1990-es években a β -blokkolók (BB) csoportjába tartozó carvedilol [(U.S. Carvedilol Heart Failure Study (7); (COPERNICUS) (8).], bisoprolol (CIBIS II) (9) és metoprolol, (MERIT-H) (10) egybehangzóan bizonyították, hogy szignifikáns mértékben csökkentik a mortalitást és az SZE miatti hospitalizációt HFrEF-beteg esetén, melynek hatására a BB-k az SZE terápiájának második alpilléreivé váltak.

A HFrEF terápiájának harmadik alpillérének a mineralokortikoidreceptor-antagonisták (MRA) képezik. Spironolacton a RALES (11) vizsgálatban, az eplerenon az EPHEBUS (12) és EMPHASIS (13) vizsgálatokban bizonyították morbiditás- és mortalitáscsökkentő hatásukat infarktuson átesett HFrEF-beteg esetén.



1. ábra. A HFrEF gyógyszeres kezelésének alappillérei (a szerző saját ábrája)

A 2014-ben publikált PARADIGM-HF (14) vizsgálatban az angiotenzinreceptor-blokkoló/neprilysininhibitor (ARNI) vegyületek csoportjába tartozó sacubitril/valsartan szignifikáns mértékben, 20%-kal csökkentette a CV halálozást és az SZE miatti hospitalizáció elsődleges összetett végpontját, valamint 16%-kal csökkentette az összmortalitást az enalaprilhoz képest. A vizsgálat eredményei alapján az Európai Kardiológiai Társaság (European Society of Cardiology, ESC) 2021-es szívelégtelenség-irányelve (15) I B evidenciaszinttel javasolja HFrEF esetén a sacubitril/valsartan alkalmazását ACEI helyett.

A következő, mérföldkő-jelentőségű fejleményt az SGLT-2-gátlók megjelenése eredményezte a HFrEF terápiájában. A DAPA-HF vizsgálatban (16), majd az empagliflozin az EMPEROR-Reduced (17) vizsgálatban bizonyította, hogy HFrEF-betegeken történő alkalmazásuk esetén diabetes fennállásától függetlenül is további szignifikáns CV halálozás- és SZE miatti hospitalizációcsökkenés érhető el.

A fenti mérföldkővizsgálatok eredményeinek köszönhetően a HFrEF kezelése jelenleg négy alappilléren nyugszik: ACE-gátlók/ARNI, β-blokkoló, MRA és SGLT-2-gátlók (1. ábra). Ezen gyógyszer csoportokat a HFrEF betegségformáló gyógyszereinek is szokás nevezni, melyek mindegyike csökkenti a betegség mortalitását és morbiditását, lényegében kötelezően adandó gyógyszer csoportnak minősülnek. Minden más gyógyszeres és eszközös terápiás lehetőség csak ezek után, ezekre épülve építhető be a krónikus szívelégtelen beteg gyógyszeres terápiájába.

Egy összehasonlító elemzés (18) szerint a HFrEF kezelése szempontjából a jelenleg „legkorszerűbbnek” vélt BB, MRA, ARNI, SGLT-2-gátló együttes alkalmazása 8,3 évvel hosszabbítja meg egy 55 éves HFrEF-beteg eseménymentes túlélését a korábbi BB- és ACEI-kezeléshez képest, mely egyértelműen jelentős eredmény. Az SZE miatti hospitalizáció és CV halálozás residualis kockázata azonban a jelenlegi korszerű, optimális gyógyszeres kezelés mellett is magas. Az EMPEROR-Reduced és DAPA-HF vizsgálatokban már a betegek magas aránya részesült a fenti négyes terápiában, ugyanakkor a CV halálozás és SZE miatti hospitalizáció éves eseményrátája továbbra is 15,8%, illetve 11,6% volt. Az optimális gyógyszeres kezelés ellenére is fennmaradó jelentős residualis CV kockázat miatt nagy szükség van a HFrEF morbiditását és mortalitását tovább javító új gyógyszeres terápiára. Ilyen viszonylag új terápiás lehetőség lehet az optimális gyógyszeres terápia mellé adott vericiguátkezelés.

NO-sGC-cGMP jelátviteli út

A krónikus szívelégtelenség olyan komplex klinikai szindróma, melynek patofiziológiájában kulcsszerepet játszik többek közt a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer és a szimpatikus idegrendszer kóros aktivációja, valamint a natriureticus peptid rendszer is. Az ACEI-k, a BB-k, valamint az ARNI éppen ezen neurohormonális rendszerek gátlásával, illetve aktivációjával érik el a klinikai szempontból kedvező hatásokat. Az SGLT-2-gátlók szívelégtelenségben észlelt klinikailag kedvező hatása hátterében a pontos hatásmechanizmus továbbra sem tisztázott.

A NO-sGC-cGMP jelátviteli út károsodása akut és krónikus szívelégtelenség esetén régóta ismert patofiziológiai folyamat (19). Élettani körülmények között az endothel nitrogén-monoxid-szintáz enzime (eNOS) nitrogén-monoxidot (NO) termel (2. ábra), melyet a falfeszülés és a lamináris áramlás szabályoz. A megtermelt NO átdiffundál a simaizom- és a szívizomsejtbe, ahol hozzákapcsolódik a szolúbilis guanilát-cikláz enzim (sGC) hemcsoportjához, mellyel aktiválja az enzimet. Az aktivált sGC katalizálja az intracelluláris ciklikus guanozin-monofoszfát (cGMP) szintézisét, melynek következtében emelkedik az intracelluláris cGMP szintje. A cGMP hatására végül aktiválódik a cGMP-függő protein-kináz G (PKG), mely a jelátviteli út legfőbb effektora (20). A cGMP protein-kináz G-hez való kötődése intracelluláris kalcium felszabadulásához és ennek következtében a sima-

izomzat ellazulásához vezet. A cGMP lebontásában a foszfodiészteráz-5 enzim (PDE5) vesz részt, inaktív GMP-t képezve. A cGMP fontos szerepet játszik a szív- és érrendszeri funkciók szabályozásában, az endothelialis funkciókban, a szívizomzat kontraktilitásában, az értónus szabályozásában és a cardialis remodellingben.

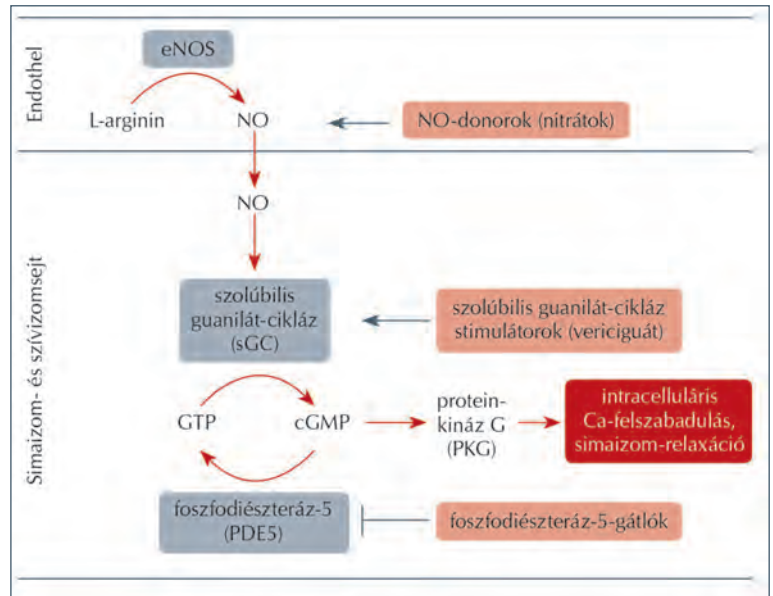
Szívelégtelenségben szenvedő betegek esetén ez a NO-sGC-cGMP jelátviteli út is károsodik, melyben szerepet játszik többek között a szöveti hipoperfúzió következtében fellépő fokozott oxidatív stressz, a reaktív nitrogén- és oxigén-származékok fokozott termelődése (RNS, ROS), melyek inaktíválják az eNOS-t, így csökken a NO-termelés, fokozódik a NO-lebomlás, összességében csökken a NO-koncentráció. Az oxidatív stressz hatására a sGC szerkezete is módosul, elveszíti hemprosztetikus csoportját, így a NO-ra érzéketlenné válik, és inaktív állapotba kerül (21). Fontos szerepe van a foszfodiészteráz-5 fokozott termelődésének is, melynek következtében az aktivált cGMP gyorsabban elbomlik.

A károsodott NO-sGC-cGMP útvonal helyreállítására korábban több próbálkozás is volt, melyek az útvonal első láncszemére, a NO-donorként működő nitrátokra, valamint az utolsó láncszemre, PDE5 enzim gátlására, ezáltal a cGMP-szint magas tartására fókuszáltak. A nitrátok és PDE5-gátlók csökkentik a pulmonalis nyomást és a balkamra-hypertrophiát, javítják a myocardium szisztolés és diasztolés funkcióját, azonban a kemény CV végpontok tekintetében meggyőző eredményeket nem tudnak felmutatni sem akut, sem krónikus SZE esetén (22, 23).

A krónikus szívelégtelenség gyógyszeres kezelésének viszonylag új terápiás lehetősége a vericiguát, mely egy szolúbilis guanilát-cikláz-stimuláló szer. A vericiguát a NO-sGC-cGMP jelátviteli útba teljesen új helyen avatkozik be (3. ábra): nitrogén-monoxid jelenlététől függetlenül, és azzal szinergizálva aktiválja a sGC enzimet, így tartva magas az intracelluláris cGMP-szintet, amely javíthatja az endothelialis, myocardialis és vascularis funkciókat egyaránt (24). A vericiguát mellett a cinaciguát és a riociguát (ez utóbbit már jóváhagyták a klasszifikáció 1. és 4. csoportjába tartozó pulmonalis hypertonia kezelésére) is ebbe a farmakológiai osztályba tartozik.

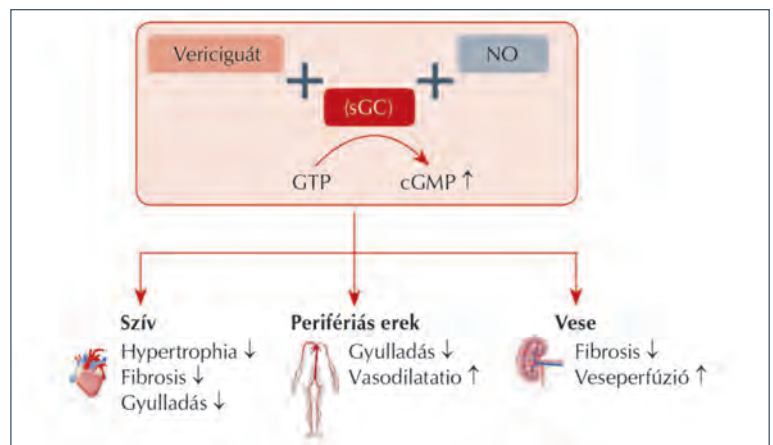
A VICTORIA vizsgálat

A vericiguát biztonságosságát és hatásosságát a 2020-ban publikált VICTORIA (25) vizsgálat-



2. ábra. A NO-sGC-cGMP jelátviteli út (a szerző saját ábrája)

ban tanulmányozták. A randomizált, placebo-kontrollos, kettős vak, eseményvezérelt, multicentrikus, fázis 3. klinikai vizsgálatba olyan, 45%-nál rosszabb ejekciós frakcióval járó tünetes krónikus szívelégtelen (NYHA II–IV) betegeket válogattak be, akiknek a natriureticus-peptid-szintje emelkedett volt, valamint a közelmúltban (6 hónapon belül) szívelégtelenség miatti kórházi kezelésre, vagy 3 hónapon belül parenterális diuretikum adására szorultak. A tanulmányba összesen 5050 beteget vontak be, irányelvekben javasolt terápia mellé adott vericiguátkezelést (céldózis napi 1×10 mg) hasonlítottak össze placebóval. Kizárási kritérium volt a 100 Hgmm alatti szisztolés vérnyomás, 15 ml/perc alatti eGFR-érték, a hosszú hatású nitrát- és a PDE5-inhibitor-terápia, valamint a



3. ábra. A vericiguát hatásmechanizmusa (a szerző saját ábrája)

1. táblázat. A vizsgálatok indirekt összehasonlítása (a szerző saját táblázata)

	PARADIGM-HF	DAPA-HF	VICTORIA
Komparátor	Enalapril	Placebo	Placebo
Átlagos NT-proBNP-szint (pg/ml)	1608	1437	2816
NYHA III-IV. beteg aránya	25%	32%	41%
Elsődleges összetett végpont események aránya évente	10,5%	11,6%	33,6%
Átlagos követési idő	27 hónap	18 hónap	10,8 hónap
Relatív kockázat-csökkenés – Elsődleges összetett végpont	20% RR: 0,80 (0,73–0,87)	26% RR: 0,74 (0,65–0,85)	10% RR: 0,90 (0,82–0,98)
Abszolút kockázat-csökkenés – Elsődleges összetett végpont	2,7%	4,0%	4,2%

súlyos, előrehaladott SZE (intravénás inotrop kezelés igénye, bal kamrai keringéstámogató eszközök használata). A vizsgálatban az ejekciós frakció átlaga 28,9% volt, a betegek 93%-a részesült β -blokkoló, 73%-a ACEI- vagy ARB-, 70%-a MRA-, 15%-a ARNI-, 6%-a ivabradin- és 3%-a SGLT-2-gátló terápiában.

Az átlag 10,8 hónapos követési idő alatt a vericiguát szignifikáns mértékben csökkentette az elsődleges összetett végpontként meghatározott CV halálozás és SZE miatti első kórházi kezelés együttes gyakoriságát placebohoz képest [kockázati arány 0,90; 95% konfidenciaintervallum (CI) 0,82–0,98; $p = 0,02$]. Az elsődleges összetett végpont vonatkozásában a relatív kockázat-csökkenés (RR) 10%, az éves abszolút kockázat-csökkenés 4,2% volt vericiguátkezelés mellett a placebohoz képest.

Az elsődleges összetett végpont egyes összetevőit külön-külön vizsgálva az eredmények azt mutatják, hogy mind az SZE miatti hospitalizáció (691 vs. 747 esemény, RR 0,90; 95% CI 0,81–1,00), mind a CV halálozás (414 vs. 441 esemény, RR: 0,9; 95% CI: 0,81–1,06) kockázata tendenciaszerűen csökkent a vericiguát-ágon, azonban a különbség nem volt szignifikáns. A másodlagos végpontként meghatározott összhála-lozás és az SZE miatti kórházi kezelés kombinált végpontja szintén szignifikáns mértékben csökkent a vericiguát-ágon (RR: 0,90; 95% CI: 0,83–0,98; $p = 0,02$).

A vizsgálatban a vericiguát biztonságossági profilja is kedvezőnek bizonyult, a készítményt a betegek jól tolerálták. A betegek 9,1%-ánál tünetekkel járó hypotonia lépett fel a vericiguátcsoportban, míg a placebo csoportban ez az arány 7,9% volt ($p = 0,12$). Syncope a vericiguátal kezelt betegek 4,0%-ában, a placebo csoportban pedig 3,5%-ában fordult elő ($p = 0,30$). Ezek a mellékhatások általában nem voltak jelentős mértékűek, és nem volt szignifikáns különbség a vericiguát és a placebo között.

A VICTORIA vizsgálat eredményei alapján elmondható, hogy az irányelvekben meghatározott gyógyszeres terápia mellé adott vericiguátkezelés szignifikáns mértékben csökkenti a CV halálozás és SZE miatti hospitalizáció összetett végpontját nagy kockázatú, csökkent ejekciós frakcióval járó krónikus szívelégtelen betegekben.

A VICTORIA vizsgálat racionális értelmezése

A száraz adatok, számok, különböző kockázatok és kockázatcsökkentések megfelelő értelmezéséhez érdemes időnként jobban elmerülni a részletekben. Egy adott vizsgálat betegpopulációja alapjaiban határozhatja meg a vizsgálat eredményeit. Mint arról korábban volt szó, a VICTORIA vizsgálatba magas kockázatú HFREF-betegeket válogattak be. Érdemes összehasonlítani a VICTORIA vizsgálat nagy kockázatú betegpopulációját a HFREF gyógyszeres terápiájában jelenleg etalonnak számító ARNI és SGLT-2-gátlók klinikai vizsgálatainak (PARADIGM-HF, DAPA-HF) betegpopulációjával (24) (1. táblázat). A VICTORIA vizsgálatban részt vevő betegek átlagos NT-proBNP-szintje (2816 pg/ml) jóval magasabb volt, mint a PARADIGM-HF (1608 pg/ml), és a DAPA-HF (1437 pg/ml) betegeinek NT-proBNP-szintje. Szintén a vizsgált betegpopuláció morbiditását és mortalitási kockázatát jellemzi a vizsgálatban részt vevő NYHA III. és NYHA IV. stádiumú betegek aránya, mely a VICTORIA vizsgálatban volt a legmagasabb (41%). A VICTORIA vizsgálatban beválogatási kritériumként szereplő közelmúltbeli SZE miatti hospitalizáció vagy intravénás diuretikumterápia-igény is arra utal, hogy a vizsgált betegpopuláció az SZE lefolyása, prognózisa, illetve potenciális rosszabbodása szempontjából jóval nagyobb kockázatú betegekből állt. Részben ez a nagyobb kockázatú

betegpopuláció lehet a magyarázata annak is, hogy a VICTORIA vizsgálatban az elsődleges végpontesemények éves előfordulási aránya 33,6% volt az aktív terápiás ágon, mely több mint duplája a PARADIGM-HF és a DAPA-HF vizsgálatban észlelt éves eseményrátának.

További fontos adat, hogy a VICTORIA vizsgálatban az elsődleges összetett végpontot átlagosan 10,8 hónap követési idő alatt érték el a betegek, ami jóval rövidebb, mint a PARADIGM-HF átlag 27 hónapos, és a DAPA-HF átlag 18 hónapos követési ideje. Ezt azért érdemes kiemelni, mert a CV halálozás szignifikáns csökkenése a PARADIGM-HF és a DAPA-HF vizsgálatban is csak később, hosszabb követési időt követően lépett fel.

A VICTORIA vizsgálatban az elsődleges összetett végpontesemények vonatkozásában elért relatív kockázat-csökkenés (RR) 10% volt (26), mely első pillantásra nem tűnik kiemelkedő eredménynek, főleg annak fényében, hogy a PARADIGM-HF vizsgálatban a relatív kockázat-csökkenés közel azonos elsődleges végpontesemények tekintetében 20% volt, a DAPA-HF vizsgálatban ugyanez 26%. Ugyanakkor félrevezető lehet az utóbbi két vizsgálat elsődleges összetett végpontban elért relatív kockázat-csökkentési eredményét a VICTORIA vizsgálat eredményéhez hasonlítani. Ahhoz, hogy egy adott terápia tényleges hasznát össze lehessen hasonlítani egy másik terápiával, a relatív kockázat-csökkenés mellett figyelembe kell venni a vizsgálati populációban előforduló események általános kockázatát és a követési idő hosszát is. Mint ahogy korábban említettük, a VICTORIA vizsgálatban a magas eseményszám rövid követési periódust követően alakult ki, így az elsődleges összetett végpontban elért 10%-os relatív kockázat-csökkenés 4,2%-os abszolút kockázat-csökkenést jelent. Ez azt jelenti, hogy átlagosan 24 beteget kellene kezelni vericiguáttal 1 évig ahhoz, hogy megelőzzünk egy elsődleges végponti eseményt (24). Ugyanez az abszolút kockázat-csökkenés a PARADIGM-HF vizsgálatban 2,7%, a DAPA-HF vizsgálatban 4,0%. Abszolút kockázat-csökkenés szempontjából a VICTORIA vizsgálat eredményei egyértelműen felveszik a versenyt a PARADIGM-HF és a DAPA-HF vizsgálat eredményeivel.

Fontos megjegyezni, hogy a különböző klinikai vizsgálatok indirekt összehasonlítása, és ebből az adott terápia hatékonyságára történő következtetés levonása mindig bonyolult feladat, és igen gyakran félrevezető is egyben. Terápiás hatékonyság pontos és egyértelmű összehasonlítására head-to-head vizsgálatra lenne szükség, mely természetesen nem áll rendelkezésre.

Krónikus szívelégtelenség – akut állapotromlás

A szívelégtelenség egy folyamatos progressziót mutató krónikus kórkép, melyben a beteg relatív stabil klinikai állapotát akut dekompenzációs periódusok, akut állapotromlások (worsening heart failure) szakítják meg. Ezen állapotromlások, akut dekompenzációs periódusok gyakran kórházi kezelést tesznek szükségessé (SZE miatti hospitalizáció), melyek időnként a beteg hemodinamikai paramétereinek instabil változásával, vesefunkciós romlással, ioneltérésekkel járnak. A fentiek miatt az akut dekompenzációs periódusok kezelése továbbra is kihívást jelent a mindennapokban a kezelőorvosok számára. Annak ellenére, hogy ezek az akut állapotromlások egyrészt viszonylag gyakoriak, másrészt a beteg életminőségének romlásával és a halálozás jelentős kockázatmelkedésével járnak, a pontos kezelésére vonatkozó evidenciák rendkívül korlátozottak. Néhány, a közelmúltban befejezett klinikai vizsgálat eredménye szerint a sacubitril/valsartan (PIONEER-HF), a vericiguát (VICTORIA), a sotagliflozin (SOLOIST-WHF), az empagliflozin (EMPULSE), az intravénás vas-karboximaltóz (AFFIRM-AHF) és az omecamtiv mecarbil (GALACTIC-HF) bizonyították, hogy ezen magas kockázatú betegcsoportban is hatékonyak és biztonságosak. A krónikus szívelégtelenség akut állapotromlása esetén tekinti át a fenti evidenciánkat egy, a közelmúltban megjelent összefoglaló közlemény (27), melyben a szerzők a négy bázisterápiás szer megkezdését követően, magas kockázatú, szívelégtelenség miatt hospitalizált betegek esetén vericiguátkezelés indításának megfontolását javasolják. Érdeklenség, hogy ebben a közleményben a szerzők elsőként említik a HFrEF négy bázisterápiás gyógyszerét vericiguáttal kiegészítve „ötös fogatként”. Ennek hátterében éppen az a tény áll, hogy a korábban részletesen ismertetett VICTORIA vizsgálatban pont az ilyen nagy kockázatú, közelmúltban szívelégtelenség miatt hospitalizált betegcsoportban tudott további morbiditás- és mortalitáscsökkenést eredményezni a vericiguátkezelés.

Fontos megemlíteni, hogy az ESC legfrissebb szívelégtelenség-ajánlása is a gyorsitralási stratégiát, a négy bázisgyógyszer mielőbbi alkalmazását és céldózisig történő titrálását javasolja HFrEF-betegek kezelése esetén a korábbi lépcsőzetes terápiaépítéssel szemben. Ugyanakkor ennek módjára, a terápiaépítés sorrendiségére konkrét javaslatot az ajánlás nem tesz. A gyorsitralási stratégia létjogosultságát bizonyította a

HFrEF	Optimális gyógyszeres terápia ACEI/ARNI + BB + MRA + SGLT-2-gátló I/A	Magas hospitalizációs kockázat Vericiguát Kóros natriureticus peptid szint; kórházi kezelés SZE miatt az előző 6 hónapban; intravénás diuretikumigény az előző 3 hónapban II/B
--------------	--	---

4. ábra. A vericiguát jelenlegi helye a HFrEF kezelésében (a szerző saját ábrája)

STRONG-HF vizsgálat, melyet munkacsoportunk egy korábbi összefoglaló közleményben (28) részletesen áttekintett. Az SZE akut állapotromlása, SZE miatti hospitalizációk kiváló lehetőséget nyújtanak a HFrEF bázisterápiájának megkezdésére, további dózisztitrálásokra. Az optimális gyógyszeres terápia mellett fellépő akut állapotromlás esetén további terápiás lehetőségként megfontolható a vericiguát indítása is.

Vericiguát – a jelen és a jövő?

A VICTORIA vizsgálatban mutatott kedvező eredményeknek köszönhetően a vericiguát új gyógyszeres terápiás lehetőségként került be a 2021-ben bemutatott ESC Szívelégtelenség irányelvbe. Az ajánlás jelenleg IIB evidenciaszinttel javasolja a vericiguát alkalmazását olyan HFrEF-betegek esetén, akik a közelmúltban optimális gyógyszeres terápia ellenére szívelégtelenség progressziója miatt ellátásra szorultak (4. ábra). Jól tolerálható, biztonságos készítményről van szó, mely az optimális gyógyszeres terápia hasznos kiegészítője lehet. Ugyanakkor érdemes megemlíteni, hogy jelenleg folyamatban van a vericiguáttal végzett második fázis 3 klinikai vizsgálat (VICTOR), melybe stabil HFrEF-betegek kerülnek beálogatásra (EF \leq 40%, 6 hónapon belül nem történt hospitalizáció SZE miatt, illetve nem szorultak intravénás diuretikumterápiára SZE rosszabbodása miatt). Amennyiben az alacsonyabb kockázatú betegpopulációt vizsgáló, hosszabb követési idővel tervezett VICTOR vizsgálatban CV végpontok tekintetében további szignifikáns eredményt tud elérni a vericiguát, abban az esetben a jelenlegi ajánlási szint erősödhet, a HFrEF kezelésének akár az 5. pillére is kialakulhat. Ez természetesen egyelőre spekuláció, végleges következtetéseket csak a VICTOR vizsgálat eredményeit követően lehet levonni.

A vericiguát alkalmazása – néhány gyakorlati tanács

A VICTORIA vizsgálat eredményei alapján 2021-ben az Európai Gyógyszerügynökség

(EMA) engedélyezte a vericiguát alkalmazását, majd idén Magyarországon is törzskönyvezésre került. Fent részletezett megfelelő indikáció, és jól kiválasztott betegpopuláció esetén a vericiguát teljes áron hazánkban is elérhető. A vericiguát három különböző dózisban érhető el, 2,5 mg-os, 5 mg-os és 10 mg-os filmtabletta formájában. Fontos kiemelni, hogy a vericiguát alkalmazása dózisztitrálást igényel. A beteg kezelését 100 Hgmm feletti szisztolés vérnyomás esetén szabad csak megkezdeni napi $1 \times 2,5$ mg dózisban. Amennyiben a beteg a terápiát tolerálja, abban az esetben a vericiguát dózisének két hét múlva napi 1×5 mg-ra, majd további két hét múlva napi 1×10 mg céldózisig kell emelni. Amennyiben a betegnél tünetekkel jelentkező hypotonia, vagy 90 Hgmm alatt szisztolés vérnyomás alakul ki, akkor a vericiguát dózisének átmeneti csökkentése vagy a kezelés abbahagyása javasolt. Megjegyzendő, hogy a VICTORIA vizsgálatban a szisztolés vérnyomás körülbelül 1-2 Hgmm-rel volt alacsonyabb a vericiguátot kapó betegeknel. A vericiguát hivatalos alkalmazási előírása szerint a vericiguát és a rövid, illetve hosszú hatású nitrátok együttes alkalmazása fokozott óvatosság mellett lehetséges, ugyanakkor a vericiguát és a PDE5-gátlók egyidejű alkalmazása a hypotonia fokozott kockázata miatt nem javasolt.

Krónikus szívelégtelenségben szenvedő betegeknek egy részénél egyidejűleg krónikus veseelégtelenség is fennáll. Krónikus veseelégtelenség esetén jelentkező csökkent eGFR-érték, valamint az emelkedett káliumszint gyakran akadályozza a többi betegségformáló gyógyszer-csoport dózisztitrálását, sőt akár alkalmazását is (például MRA, ARNI). Kiemelendő, hogy a vericiguát 15 ml/perc/1,73 m² eGFR-értékig adható, dóziscsökkentés nem szükséges, így a IV-es stádiumú krónikus veseelégtelen HFrEF-betegek egy része profitálhat a vericiguát terápiából.

Összefoglalás

A HFrEF folyamatosan növekvő incidenciája, prevalenciája, továbbra is kedvezőtlen morbiditási és mortalitási statisztikái, valamint jelentős finansziális vonzata miatt súlyos egészségügyi terhet ró az egészségügyi ellátórendszerekre szerte a világon, mely miatt a betegség megfelelő kezelése kiemelt jelentőségű. A HFrEF gyógyszeres terápiája jelenleg a négy „betegségformáló” gyógyszer-csoport alappilléren nyugszik: BB, ACEI/ARNI, MRA és SGLT-2-gátlók. Ezen gyógyszer-csoportok együttes alkalmazása esetén számottevően csökkenthető a HFrEF-betegek morbiditása és mortalitása, azonban még a kor-

szerű, optimális gyógyszeres terápia ellenére is magas marad a HFrEF-betegek SZE miatti hospitalizációja és CV halálózása. Ezt a residualis CV kockázatot tudja tovább csökkenteni az optimális gyógyszeres terápia mellé adott vericiguát, mely a VICTORIA vizsgálatban bizonyította, hogy magas kockázatú HFrEF-beteg-

anyagon szignifikáns mértékben csökkenti az SZE miatt hospitalizáció és CV halálózás összetett végpontját. A vericiguát egy viszonylag új gyógyszer, melynek alkalmazása HFrEF-ben még korai szakaszban jár, pontos helyének meghatározása a HFrEF jól ismert algoritmusában egyelőre folyamatban van.

Irodalom

1. Groenewegen A, et al. Epidemiology of heart failure. *European Journal of Heart Failure* 2020;22:1342-56. <https://doi.org/10.1002/ehfj.1858>
2. 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>
3. 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>
4. Pfeffer MA, Braunwald E, Moyé LA, Basta L, Brown EJ, Cuddy TE, 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>
5. 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)
6. Køber L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE, Bagger H, Eliassen P, Lyngborg K, 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>
7. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM, 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>
8. Packer M, Fowler MB, Roecker EB, et al. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) study. *Circulation* 2002;106:2194-87. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000035653.72855.BF>
9. 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\(98\)11181-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)11181-9)
10. 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)
11. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, 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>
12. 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>
13. Zannad F, 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>
14. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al, PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014;371:993-1004. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1409077>
15. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal* 2021;42(36):3599-726. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>
16. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2019;381(21):1995-2008. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1911303>
17. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med* 2020;383(15):1413-24. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2022190>
18. Vaduganathan M, Claggett BL, Jhund PS, et al. Estimating life-time benefits of comprehensive disease-modifying pharmacological therapies in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a comparative analysis of three randomised controlled trials. *Lancet* 2020;396:121-8. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30748-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30748-0)
19. Boerrigter G, Lapp H, Burnett JC. Modulation of cGMP in heart failure: a new therapeutic paradigm. *Handb Exp Pharmacol* 2009;191:485-506. https://doi.org/10.1007/978-3-540-68964-5_21
20. Moncada S, Palmer RM, Higgs EA. Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology. *Pharmacol Rev* 1991;109-42.
21. Stasch JP, Schmidt PM, Nedvetzky PI, et al. Targeting the heme-oxidized nitric oxide receptor for selective vasodilatation of diseased blood vessels. *J Clin Invest* 2006;2552-61. <https://doi.org/10.1172/JCI28371>
22. Wu X, Yang T, Zhou Q, Li S, et al. Additional use of a phosphodiesterase 5 inhibitor in patients with pulmonary hypertension secondary to chronic systolic heart failure: a meta-analysis. *Eur J Heart Fail* 2014;16:444-53. <https://doi.org/10.1002/ehfj.47>
23. Emdin M, Aimo A, Castiglione V, et al. Targeting cyclic guanosine monophosphate to treat heart failure: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol* 2020;76:1795-807. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.08.031>
24. Giulio Balestrieri, Edoardo Sciatti, et al. Heart failure therapy: the fifth card. *European Heart Journal* 2023;25(Supplement B):B140-B143. <https://doi.org/10.1093/eurheartjsupp/suad099>
25. Armstrong PW, Pieske M, et al. The VICTORIA Study Group, vericiguat in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2020;382:1883-93. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1915928>
26. Wearden J, Hough A, Kaiser S. Vericiguat in heart failure with reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2020;383:1496-8. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2027731>
27. Greene S, Bauersachs J, Brugs J, et al. Management of worsening heart failure with reduced ejection fraction. *JACC* 2023;82(6):559-71. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2023.04.057>
28. Varjas N, Hepp T, Benczúr B. A csökkent bal kamrai ejekció frakcióval járó szívelégtelenség gyógyszeres kezelésének fejlődése: a gyorsított irratási stratégia klinikai jelentősége. *Lege Artis Medicinae* 2023;33(6-7):329-38. <https://doi.org/10.33616/lam.33.0329>

Az életmódi és gyógyszeres testsúlycsökkentés újabb eredményei

BAJNOK LÁSZLÓ

RECENT RESULTS OF LIFESTYLE AND DRUG-INDUCED BODY-WEIGHT REDUCTION

A különböző fogyókúrás étrendek rövid távú hatásai között nincs meggyőző alapvető különbség – nincs csodamódszer, hosszú távon pedig mindegyik mellett általános a visszahízás (annál nagyobb mértékű, minél több volt a csökkenés), így a rászorultak többségének egyik sem érdemi hatása (-10% / 2 év viszonylatában). Csak az étrendi módszerek egy részének a biztonságossága tisztázott. Bár a mediterrán diéta a legelfogadottabb (tágabb összefüggésben a Magyar Dietetikusok Országos Szövetsége által hazai viszonyokra kidolgozott Okostányér is), de lehet előnye az időszakos éhezésnek, például az időkorlátos étkezésnek. Jogos volna a páciens preferenciájának nagyobb jelentőséget adni a(z ismételt) dietetikai megbeszélés(ek) során (de ki közvetítse ezeket hitelesen?). A táplálkozásterápia alapvetően igényli/igényelné a súlyfelesleg gyógyszeres kezelését, ami segíti/segítené az obezitológia felnőtté válását is. A metabolikus medicinában az enterohormonok, első helyen a glucagon-like peptide-1-receptor-agonisták (GLP-1 RA) új fejezetet nyitottak az orvoslás történetében. Ezen gyógyszeres család újabb, hatékonyabb módoszatai a rászorultak nagyobb részének elérhetővé teszik a legalább 10%-os súlycsökkenést addig, amíg az alkalmazásuk folytatódik; ennek cardiovascularis előnye is igazolt.

Among the specific weight loss diets, there is no convincing fundamental difference in their short-term effects. There is no magic bullet since weight regain is common with all methods in the long term (the greater the reduction the greater the regain). Thus for the majority of patients in need none of them has any significant outcome (-10% per 2 years). Only the safety of some dietary methods has been clarified so far. Although the Mediterranean diet is generally accepted (in a broader context, the Smart Plate developed for domestic conditions by the National Association of Hungarian Dietitians too), however intermittent fasting and e.g. the time-restricted eating may also have some advantages. It would be reasonable to attribute more importance to the patient's preference during the (repeated) dietetic consultations (the question is who could mediate it authentically?) Nutritional therapy requires essentially (or should require) medical treatment of excess weight, which would also support growing-up of obesity. In metabolic medicine, entero-hormones, primarily glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1 RA), opened a new chapter in the history of medicine. Newer, more effective forms of this drug family make at least 10% weight loss attainable to most of those in need, and as long as their use continues its cardiovascular benefits have also been proven.

**orvosi táplálkozásterápia,
súlycsökkentő étrendek,
időszakos éhezés,
makrotápanyagok aránya,
a glucagon-like peptide-1-receptor-
agonisták**

**medical nutrition therapy,
weight loss diets,
intermittent fasting,
ratio of macronutrients,
glucagon-like peptide-1 receptor
agonists**

dr. BAJNOK László (levelezési cím/correspondence): Pécsi Tudományegyetem, I. Sz. Belgyógyászati Klinika, Endokrinológiai és Anyagcsere Tanszék/University of Pécs, 1st Department of Medicine, Department of Endocrinology and Metabolism; H-7624 Pécs, Ifjúság út 13. E-mail: bajnok.laszlo@pte.hu

Ékezett: 2023. november 1. Elfogadva: 2023. december 20.

<https://doi.org/10.33616/lam.34.0017>

Az elhízás kezelésének nehézsége abból a paradoxonból ered, hogy a központi idegrendszer ilyen állapotban a normálisnál nagyobb testsúlyt tekint egészségesnek, és ennek megfelelő homeosztázist igyekszik elérni. A ráktározási hajlam mértéke különböző a populációban; ez a heterogenitás a csoport számára szelekciós előnyt biztosíthatott. A súlyfelesleg hatékony kezelésének sikere alapvetően függ attól, hogy egy új, mesterséges beállítódási pont milyen hatékonysággal érhető el tartósan – életmóddal, tudatosan, idővel szokássá rögzülve, illetve gyógyszerekkel és/vagy bariátriai eljárásokkal. Ez magyarázza, hogy az életmódi kalóriamegszorítást többé-kevésbé intenzív éhezési reakció kíséri, amelynek a kalóriaigény-csökkenés az egyik jól ismert manifesztációja (1. ábra). Nem kellően tisztázott, hogy ezen éhezési reakciónak milyenek a kórélettani hatásai (stressz, pszichés problémák, cardiovascularis kockázat, fertilitáscsökkenés stb.). Az életmódkezelés leghatékonyabb területe a luxuskalória bevitelének, például a hedonisztikus túlevésnek a kerülése – többek között a táplálék összetételének és az étkezési szokásoknak a változtatása révén. A hazai közfinanszírozott egészségügyi ellátásban az orvosi táplálkozástérápia lehetőségei meglehetősen korlátozottak: alul- vagy egyáltalán nem finanszírozott, az alapellátók jelentős része számára nem elérhető (és sokszor nem is nagyon igényelt), ha elérhető, akkor is egy-egy alkalomra és négy szemközti tanácsadásra korlátozott. A mozgástérápia és pszichológiai támogatás helyzete általában még sanyarúbb, így a súlyfelesleg kezelésében is. Összefoglalónkban elsősor-

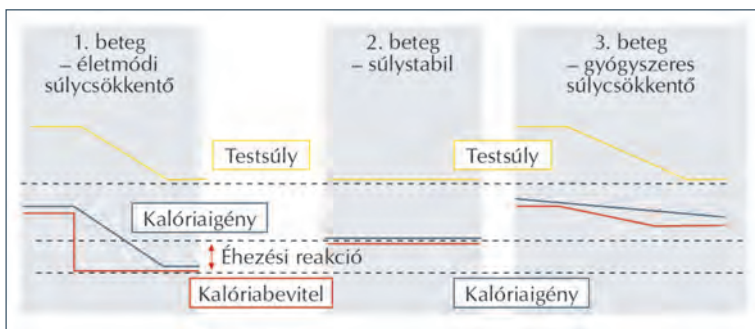
ban a diétetika és gyógyszeres kezelés gyakorlati vonatkozásaira összpontosítunk.

A súlyfelesleg a módosítható kockázati tényezők között szokott szerepelni, de az eddigi adatok a súlycsökkentés kockázatcsökkentő hatását illetően közvetettek és nem mentesek az ellentmondásoktól. Egyes kockázati tényezők kezelése a véletlen besorolásos vizsgálatok alapján a prognózist alapvetően javítja (antihipertenzív, antidiabetikus, antidepresszáns, antiinflammatorikus terápia, koleszterincsökkentés stb.). Más tényezők esetében rendelkezünk ugyan megfelelő nagymintás vizsgálattal, de a biomarkerekre gyakorolt egyértelműen hatékony intervenció ellenére sem csökken érdemben a kemény végpontok gyakorisága (női hormon-pótlás, homocisztein-, húgysav- vagy trigliceridcsökkentés, D-vitamin-pótlás stb.). Ezek miatt nem szerepelnek a cardiovascularis prevenció ajánlott módszerei között (1). Kérdés, hogy a súlycsökkentő stratégiák melyik csoportba tartoznak.

A súlycsökkentő célzatú orvosi táplálkozástérápia

A különböző makrotápanyag-arány szerinti étrendi programok súlycsökkentő hatásai

A makrotápanyagok arányának fogyókúrás hatására vonatkozóan számos összehasonlító vizsgálat szolgáltatott adatokat. Egy kiemelkedő véletlen besorolásos brit vizsgálat fél éves távlatban nem mutatott érdemi különbséget az egyes üzleti alapú fogyókúra-rendszerek súlycsökkentő hatásában (2), de a ketogén Atkins-étrend mellett nagyobb volt a későbbi visszahízás (3). Az USA-ban végzett hasonló véletlen besorolásos tanulmány (The A TO Z Weight Loss Study) az ott elérhető komerciális programok közül a legalacsonyabb szénhidrát-tartalmú Atkinst találta a leghatékonyabbnak, legalábbis premenopauzális nőknél és fél-egy éves távlatban, a hosszú távú eredményt illetően bizonytalanságban hagyva a tudományos közvéleményt (4). Egy másik komoly összehasonlító vizsgálat, a DIRECT tanulmánya szerint fél éves távon az alacsony szénhidrát-tartalmú diéta markánsabb súlycsökkentő, mint az alacsony zsírtartalmú vagy a mediterrán; a későbbiekben azonban az alacsony szénhidrát és mediterrán ágak eredményei kiegyenlítődték: az előbbinél jelentős átlagos visszahízás volt (nagyobb súlyvariabilitással), míg a mediterrán táplálkozás két év során is stabil fogyást biztosított (5). A POUND négy olyan étrendet hason-



1. ábra. A kalóriabevitel, kalóriaigény és testsúly dinamikus egyensúlya életmódi súlycsökkentő, súlystabil és gyógyszeres súlycsökkentő beteg esetén. A kalória-egyensúly alacsonyabb szinten alakul ki az életmódi súlycsökkentést követően, mint azon súlyát stabilan tartó egyéné, akinek testsúlyát érte el a súlycsökkentő beteg. A különbség az energiatakarékos homeosztázis, az éhezési reakció jeleként. A gyógyszeres súlycsökkentő beteg esetén, ugyanolyan mértékű súlycsökkenés esetén magasabb szinten alakul ki az energetikai egyensúlyi állapot

Piros vonal: kalóriabevitel, kék vonal: kalóriaigény, sárga vonal: testsúly

lított össze, amelyben a zsír-, protein- és szénhidrátarány a következő volt: 20%/15%/65%; 20%/25%/55%; 40%/15%/45%; valamint 40%/25%/35%. A makrotápanyag-összetétel szerint nem volt érdemi különbség a súlycsökkenésben, a lényeg a kalóriamegszorítás volt (6). 2014-re a nevesített, makrotápanyag-arányokban különböző étrendekkel folytatott véletlen besorolások vizsgálatokból nagyszabású metaanalízist lehetett készíteni, ami szintén azt mutatta, hogy mindegyikkel el lehet érni szignifikáns fogyást anélkül, hogy a mérték tekintetében szignifikáns lenne a differencia közöttük (7). Újabban Gardner és munkatársai a 12 hónapos DIETFITS során sem mutattak ki számottevő eltérést az alacsony zsírtartalmú és alacsony szénhidráttartalmú diéta melletti súlyváltozásban (8). A tanulmány külön erőssége volt, hogy három olyan, szénhidrát- és zsírmetabolizmusban szerepet játszó gén polimorfizmusának hatását is elemezték, amelyek egy korábbi, retrospektív vizsgálatban jelentős kapcsolatot mutattak az étrendek hatékonyságával; azonban prospektíven sem a kérdéses genetikai mintázatoknak, sem az inzulinelválasztás mértékének nem volt hatása a kétféle étrenddel elért eredményekre.

Milyen súlycsökkentő előnye van a nagyon alacsony kalóriatartalmú étrendnek?

A szakirodalomban régóta vitatott kérdés, hogy a nagyon alacsony kalóriatartalmú étrend milyen előnyökkel rendelkezik az alacsony energiabevitelű, széles körben elfogadott formával szemben. Egy 2001-es metaanalízis arra a következtetésre jutott, hogy a nagyon alacsony kalóriatartalmú diéta hosszú távú súlyelőnnyel rendelkezik (9). Azonban az elemzés gyengéje volt, hogy zömmel megfigyeléses vizsgálatok szerepeltek benne. Egy 2006-os, az akkor elérhető véletlen besorolások vizsgálatokat feldolgozó metaanalízis már csak rövid távon talált nagyobb súlycsökkenést a bevezető nagyon alacsony kalóriatartalmú étrend mellett, az alacsony kalóriatartalmúhoz képest ($16,1 \pm 1,6\%$ vs. $9,7 \pm 2,4\%$; $p < 0,0001$), de hosszabb távon a különbség eltűnt ($6,3 \pm 3,2\%$ vs. $5,0 \pm 4,0\%$, $p > 0,2$), amiből az is következik, hogy a nagyon alacsony kalóriatartalmú étrend fokozza a súlyhullámzást (10); az 50–80% közötti mértékű visszahízást nem enyhítette a táplálék bővítés individualizálásának stratégiája vagy a fenntartó fázisban alkalmazott táplálék helyettesítő (10). Ez a vizsgálat is megerősítette az NIH állásfoglalását, ami a bevezetésben nagyon alacsony kalóriatartalmú étrend rutinszerű alkalmazását nem javá-

solja (11), s ez a legutóbbi időkig érvényben maradt mérvadó körökben is (például UpToDate® szerint) (12). (Ha gyors súlycsökkenésre van szükség, például valamely elektív műtét miatt és az általános visszahízás elfogadható, például a perioperatív kockázat csökkentésére, indokolt lehet – de például ízületi protézisnél nem.) Az is figyelembe veendő, hogy a nagyon alacsony kalóriatartalmú étrend nem veszélytelen és rendszeres orvosi ellenőrzést tesz szükségessé (10). Az utóbbi időkben jelentek meg olyan tanulmányok, amelyekben a bevezető nagyon alacsony kalóriatartalmú étrend előnye annyira meggyőzőnek tűnik, hogy az Európai Elhízástudományi Társaságok Szövetsége (EASO) mint támogatott módszert ajánlja súlycsökkentésre (13). Ezen étrend is ketogén, de biztonságossága nagyobb lehet, mint a zsírdús ketogén étrendnek, azonban indokolt lenne ezzel kapcsolatban nagy cardiovascularis biztonságossági vizsgálat.

Az ételhelyettesítők szerepe a súlycsökkentésben

Az EASO megítélése szerint a részleges táplálék helyettesítés szeletekkel és folyékony készítményekkel hatékony súlycsökkentő stratégia (14). Alkalmazásának a lényege, hogy a páciensek egy-egy étkezés erejéig nem kell a táplálékvalásztáson gondolkodnia és a táplálék helyettesítők rendszeres fogyasztása a monotóniát erősíti, a táplálkozás nyújtotta élvezetet kiküszöbölve.

Az időszakos éhezés szerepe a súlycsökkentésben

A Ramadán időszakban, amikor a muszlim hívek csak napnyugta és napkelte között ehetnek-ihatnak, az induló BMI-vel arányos, mérsékelt súlycsökkenést jeleznek a megfigyeléses vizsgálatok, melyekben a táplálkozást és fizikai aktivitást befolyásoló tanácsadás egyébként nem történt (15). A kalóriabevitelre vonatkozó bevallások adatok ellentmondásosak: a csökkent átlagtól a nem szignifikánsan át a fokozódóig minden előfordul, míg a fizikai aktivitás érdemben nem változik ezekben a felmérésekben (15). Az időszakos éhezésnek három fő formája van: az időkorlátos étkezés, a másnaponkénti éhezés (<500 kcal) és a heti két nap igen alacsony kalóriabevitel (500–1000 kcal). Mindegyikre jellemző, hogy a szabad időszakban nincs kalóriamegszorítás, az étvágy szabályozás maga állítja be a mennyiséget, csak az időbeliség tartására kell hangsúlyt fektetni, meg több szakértő szerint arra, hogy a táp-

lálék összetétele lehetőleg egészséges legyen. A vizsgálatok azt jelzik, hogy az ezen gyakorlatot folytatók a „szabad” időszakban általában nem pótolják be az éhezési időszak „bőjtjét”. Tehát az alulkompenzálás a jellemző; előfordul azonban túlkompenzálás is. Meg kell jegyezni, hogy az étvágy szabályozásban ezzel ellentétes megfigyelések is vannak, amelyek szerint a kihagyott étkezések túlevéshez vezetnek (16). Ezeknek az étrendeknek a gyengesége, hogy ha abbahagyják őket, nehéz súlytartó alternatívát találni, mert itt is igaz az obezitológia azon szabálya, ami szerint egy adott eljárással elért súlycsökkenés az eljárás elhagyásakor visszarendeződik. Az időkorlátos étkezésnél a legáltalánosabb a 8 óra szabad étkezés, 16 óra tartózkodás az evéstől (például 20 h és másnap 12:00 között); ez körülbelül 300-500 kcal napi kalóriabevitel-csökkenést eredményez. A súlycsökkenés mértéke fokozható az étkezési időszak 6, illetve 4 órára csökkentésével. A heti két nap igen alacsony kalóriabevitel forma esetén a koplalásos két nap lehet egymást követő vagy a hét során elosztott. Egy korábbi tanulmány szerzői azt találták, hogy a napi kétszeri étkezés (06 és 16 h között) akkor is nagyobb mértékű súlycsökkenést eredményezett, mint a napi hatszori, ha a bevitt kalória ugyanannyi volt (17).

Az eddigi vizsgálatok arra utalnak, hogy az időszakos éhezések melletti súlycsökkenés 3 hónap körül eléri a maximumát, aminek a mértéke a másnapokénti éhezés és a heti két nap igen alacsony kalóriabevitel esetén 4-8%, az időkorlátos mellett pedig 3-4% (18). Biztonsági aggályok, például az evészavarok vagy egyéb pszichés problémák gyakoribbá válása sem merült fel az ellenőrzött követések során. Ennek ellenére az anamnesztikus evészavar ellenjavallatot képez. Szakértők az első három hónapban fokozott orvosi felügyeletet tartanak indokoltnak.

Állatkísérletekben az időkorlátos étkezés melletti súlycsökkenéshez nagyban hozzájárult a kalóriaigény paradox fokozódása, de ezt a humán vizsgálatokban nem lehetett igazolni.

Egy friss, mérvadó véletlen besorolásos vizsgálat azt elemezte, hogy a kalóriamegszorításos étrendhez magához képest ennek kiegészítése 8 órás étkezési időkorláttal fokozza-e a hatást, de nem mutatkozott többletelőny (19). A vizsgálatot határozott kritika érte, többek között amiatt, hogy az időkorlátos diétának éppen az az előnye, hogy nem kell a kalóriaszámolásra fókuszálni, hanem a szervezet automatizmusára lehet hagyatkozni (20). Mindenesetre több más randomizált vizsgálat sem jelezte az időkorlátos étkezés specifikus előnyét (21-23).

Ugyanakkor nehezen illeszthető a képbe, hogy a nagy amerikai táplálkozási felmérés, az

NHANES az időben egyenletesen elosztott három étkezésnek a mortalitás szintjén is mérhető pozitív hatását jelezte a kihagyott étkezések vagy hosszabb éhezési periódus szokásával szemben (24), illetve, hogy a gyakoribb étkezés cardiovascularis előnyökkel jár (25). Lehetséges azonban olyan zavaró tényezők hatása, mint hogy a ritkább étkezés egészségtelenebb összetétellel társul (25). A kérdés tisztázásához nagy, véletlen besorolásos (lentebb részletezett Look AHEAD-hez hasonló) vizsgálatra lenne szükség (26).

Mozgásterápia és kognitív viselkedésterápia

A testmozgás szerepe különösen a leadott súly megtartása szempontjából elsőrendű fontosságú (27, 28). A tartósan sikeres súlyvesztők mindössze 9%-át adják a csak „diétázók”, fogyással párhuzamban egyre nagyobb jelentőséget kap a testmozgás fokozása, ami egy magasabb és jobban tartható energetikai szinten biztosít egyensúlyt.

A Magyar Obezitológiai és Mozgásterápiás Társaság ajánlása szerint minimálisan 40 perc 5,4 km/h sebességű gyaloglás vagy 20 perc 8 km/h sebességgel végzett futás (vagy ezzel megegyező energiafelhasználást biztosító egyéb mozgásforma) javasolt, lehetőleg a hét minden napján (29). Testtömegcsökkentés után a súlytartáshoz naponta legalább 45-60 perc időtartamú mérsékelt intenzitású fizikai aktivitás javasolt.

A mozgásterápia gyakorlati alkalmazásának alapvető akadálya, hogy a közfinanszírozott szakemberek nem elérhetőek, a térítéses személyi edzők világa pedig az orvos számára jószerivel átláthatatlan és bizonytalan akkreditációjú. Ezért általában a praktizáló orvosnak magának kell megpróbálnia a fizikai aktivitás felmérését és az alkalmas mozgásformák ajánlását, majd a szokások változásának nyomon követését.

Ha lehet, a súlycsökkentés pszichés támogatása még mostohább helyzetben van nálunk. A páciensek is ritkán igénylik a – támogatott formában alig elérhető – pszichológus segítségét, de az ilyen célból szervezett csoportfoglalkozások, illetve kognitív viselkedésterápia szinte ismeretlenek a hazai rutinban. Egyébként az NIH által támogatott, az intenzív életmódkezelés hatását elemző Look AHEAD valamennyi ilyen súlycsökkentő módszert bevetve is csak zömmel átmeneti súlycsökkentést tudott elérni: az egy év alatt leadott, átlagosan 8% körüli testsúly fele visszajött és cardiovascularis előny tízéves távon sem igazolódott (26).

A gyógyszeres súlycsökkentés szerepe

Az életmódkezelés érdemben mindössze a rászorulóknak 20%-a esetében eredményez tartós és érdemi súlycsökkenést, akkor is, ha ez intenzív formában történik (30), a további hatékony kezelés szükségessége tehát óriási. Véletlen besorolások vizsgálatai szintjén az sem világos, hogy a súlycsökkentő gyógyszer hatásához mennyit tesz hozzá az életmód-változtatás (elvileg jelentősen fokozhatja a hatékonyságot, a modalitások additív interakciója révén, de a nem szignifikáns hozzáadott hatás is elképzelhető). Jogos lenne tehát egy olyan vizsgálat, amiben az életmódkezelés szerint történik a randomizáció, s mindenki kap súlycsökkentő gyógyszert. Az viszont újra és újra igazolódik, hogy a súlycsökkentő gyógyszerek elhagyásakor általános a visszahízás, az átlagbeteg nem tudja megtartani azt a súlyt, amit a gyógyszerrel elért (sokan még a gyógyszer folytatásával sem teljesen). A zsírfelszívódást gátló orlistat életmódkezeléshez adott értéke alig mérhető; az USA-ban elérhető anorexigén fentermin/topiramát kombináció sokkal hatékonyabb (31), de az FDA által előírt nagy cardiovascularis biztonságossági vizsgálat nem történt meg. A fogyasztszerek az elhízottakon végzett nagy cardiovascularis vizsgálatokban rendre kisebb súlycsökkenést produkálnak, mint a megelőző, hatékonysági fázisban: a sibutraminnal végzett SCOUT során (ami mellett a cardiovascularis végpontesemények szignifikánsan megszaporodtak) mindössze $-1,7$ kg volt a specifikus gyógyszerhatás (32); a lorcaserin mellett, a CAMELLIA TIMI 61-ben (ami cardiovascularisan semleges lett) $-1,9$ kg (33), míg a naltrexon és bupropion kombináció eredménye $-2,7$ kg volt a LIGHT alapján (ami kedvező korai cardiovascularis trend után technikai okok miatt idő előtt leállt) (34). A metabolikus medicinában a glucagon-like peptide-1-receptor-agonisták (GLP-1 RA) új fejezetet nyitottak. A liraglutid volt az első GLP-1 RA, amivel cardiovascularis kemény végpontok mérsekülődését igazolni lehetett, a LEADER vizsgálatban, ráadásul a teljes és cardiovascularis mortalitás is szignifikánsan csökkent (35). A GLP-1 RA-k a dózis intenzifikálásával arányos súlycsökkentő hatással rendelkeznek. A liraglutid 3 mg/napig emelt adagja diabetes nélkülieken a centrálisan ható készítményekkel összevethető hatékonyságú (36), azzal a különbséggel, hogy a 2-es típusú diabetesben szerzett bizonyítékok alapján a szer biztonságosnak tekinthető és pleiotrop előnyeinek feltételezésére is jó okunk van (37).

A semaglutid természete lehetővé teszi, hogy dózist a diabetesben alkalmazottnál nagyobb tartományba, heti subcutan 2,4 mg-ig emeljük. Így hatékonyabb a készítmény, mint a liraglutid 3,0 mg/nap: a 10%-os súlycsökkenést tartósan teljesítő aránya 70,9% a liraglutid 3 mg/nap 25,6%-os sikerhányadosával összehasonlításban (OR: 6,3; 95% CI: 3,5–11,2) (38). A liraglutid 3 mg/nap hatékonyságával heti 0,6 mg subcutan semaglutid egyenértékű. Jelenleg nálunk a semaglutid csak diabetes mellitusban törzskönyveztetett. A heti 2,4 mg semaglutid az első súlycsökkentésre alkalmas gyógyszer/módszer, ami véletlen besorolások nagy klinikai vizsgálatban (SELECT) a cardiovascularis kemény végpontok szintjén is előnyösnek bizonyult. (Olyan vizsgálat már eddig is volt, a fentebb említett SCOUT, amiben fogyasztszert, a sibutramin ártott.) A 2,4 mg/hét semaglutid alkalmas az elhízás és a nehezen kezelhető, megtartott ejekciós frakciójú szív-éltelenség által egyaránt érintettek teherbíró képességének jelentős és súlycsökkenéssel arányos javítására is (39). A fejlesztések fő csapásiránya a különböző enterohormon-receptorok egyidejű befolyásolása. Ugyanis az elhízás patomechanizmusa egyénenként eltérő, így két vagy akár három támadáspont együttesen átfogóbb és kiegyenlítősebb hatást képviselhet. Az alap általában a GLP-1-receptor stimulálása; ez kombinálódik egy vegyületben, vagy egy másik hozzáadott molekula, az aminalanalog cagrilintid formájában (40). Ezekre a készítményekre a még nagyobb antiobes és antidiabetikus potenciál jellemző. Ezen kombinált készítmények közül a kettős GLP-1 RA és glükózdependens inzulinotrop polipeptid (GIP) hatással bíró tirzepatiddal vannak a legelőrehaladottabb klinikai vizsgálatok. A diabetes által nem érintettek bevonásával végzett SURMOUNT-1 során a készítmény 15 mg/hét adagját alkalmazók 83,5–90,1%-ának csökkent a súlya a legalább 10%-kal (a számítási módszertől függően), igaz a placeboágon is szokatlanul magas, 13,5–18,8% volt ez az arány (41). Ugyanakkor 2-es típusú diabetes által érintetteken a súlycsökkentés kisebb mértékű, tirzepatid mellett is. Hogy mennyivel, az a vizsgált populáció függvénye. Így a SURMOUNT-2 során a 10%-ot elérő súlyvesztés a 15 mg-ban részesülők 64,8–69,6%-ában fordult elő, míg placebo mellett csak 9,5–8,7%-ban (a számítási módszertől függően) (42), míg SURPASS-1 esetében ezen eredmény 47% vs. 1% volt (43).

Az enterohormonok ezen újabb generációi reménytelivé teszik azt a célt, hogy a gyógyszeres súlycsökkentés átlagos hatékonysága a bariátriai/metabolikus eljárásokkal összevethető legyen. Addig is, a már elérhető készítményekkel



2. ábra. A súlycsökkentési modalitások között többszörös, egymást erősítő interakció van

diabetológiai paradigmaváltás zajlott le: míg a korábbi európai irányelvek szerint 2-es típusú diabetes esetén a súlycél a hízás kezelés melletti elkerülése volt, az új ajánlások a súlycsökkentést középpontba állítják, annak ellenére, hogy mint fentebb illusztráltuk, az elért fogyás mértéke alulmúlja a diabetezzel nem terheltekét (44).

Következtetések

Az orvosi táplálkozásterápia számos ellentmondással terhelt és a szokások erejével szemben alacsony hatékonyságú. Az időszakos éhezésben sokak számára előnyös, hogy a szabad időszakokban nem kell külön figyelni a táplálék összetételére és nem terheli extraköltség. Ennek formái közül, közvetett adatok alapján a másnapenkénti éhezés és a heti két nap igen alacsony kalóriabevitel hatékonysága az alacsony kalóriatartalmú, kiegyenlített étrendéhez hasonló, az időkorlátos étkezés leggyakrabban alkalmazott módja

esetén viszont alacsonyabb. A rendelkezésre álló vizsgálatok két nagy csoportja kibékíthetetlen ellentmondásban áll egymással: az egyik ennek a fajta módszernek a meggyőző hatásosságát jelzi, míg a másik a hatástalanságát. Korábban indirekt bizonyítékok szóltak amellet, hogy az 5–10% közötti súlycsökkentést 20% körüli cardiovascularis eseményszám-mérséklődés kíséri, a 10% felettit pedig további 20% szív- és érrendszeri előny. Most már direkt bizonyíték is van, hogy elhízott, diabetezzel nem, de cardiovascularis betegséggel sújtott betegeken határozott súlycsökkentésre képes és pleiotrop előnyökkel rendelkező készítmény alkalmas a kemény klinikai végpontok gyakoriságának csökkentésére. A bevezetőben feltett kérdésre tehát pozitív a válasz: a súlyteher okozta kockázat szorzását a hatékony kezelés osztása visszaigazolja (kérdés, hogy milyen mértékben). Az inkretin tulajdonságokkal (is) rendelkező enterohormonok újabb és újabb generációi olyan pozitív jövőképet sejtetnek az elhízáskezelésben, ami a vérnyomás-, majd koleszterincsökkentés (elvi) sikertörténetének analógiája lehet. Ezen gyógyszerek a súlycsökkentési modalitások közötti többszörös, egymást erősítő interakciókat új dimenzióba emelik (2. ábra). Ugyanakkor az elhízással élők esélyegyenlőségét súlyosan károsítja, hogy az obezitológia jószerével egyetlen módszere sem közfinanszírozott nálunk.

Hasznos támpont lehet egy, az elhízás kezelésével és megelőzésével foglalkozó hazai szakmai közöi ajánlás (45).

Irodalom

1. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al.; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2021;42:3227-37. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484>
2. Truby H, Baic S, deLooy A, et al. Randomised controlled trial of four commercial weight loss programmes in the UK: initial findings from the BBC "diet trials". *BMJ* 2006;332:1309-14. <https://doi.org/10.1136/bmj.38833.411204.80>
3. Arterburn D. The BBC diet trials. *BMJ* 2006;332:1284-5. <https://doi.org/10.1136/bmj.332.7553.1284>
4. Gardner CD, Kiazand A, Alhassan S, et al. Comparison of the Atkins, Zone, Ornish, and LEARN diets for change in weight and related risk factors among overweight premenopausal women: the A TO Z Weight Loss Study: a randomized trial. *JAMA* 2007;297:969-77. <https://doi.org/10.1001/jama.297.9.969>
5. Shai I, Schwarzfuchs D, Henkin Y, et al.; Dietary Intervention Randomized Controlled Trial (DIRECT) Group. Weight loss with a low-carbohydrate, Mediterranean, or low-fat diet. *N Engl J Med* 2008;359:229-41. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0708681>
6. Sacks FM, Bray GA, Carey VJ, et al. Comparison of weight-loss diets with different compositions of fat, protein, and carbohydrates. *N Engl J Med* 2009;360:859-73. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0804748>
7. Johnston BC, Kanters S, Bandayrel K, et al. Comparison of weight loss among named diet programs in overweight and obese adults: a meta-analysis. *JAMA* 2014;312:923-33. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.10397>
8. Gardner CD, Trepanowski JF, Del Gobbo LC, et al. Effect of low-fat vs low-carbohydrate diet on 12-month weight loss in overweight adults and the association with genotype pattern or insulin secretion: The DIETFITS Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2018;319:667-79. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.0245>
9. Anderson JW, Konz EC, Frederich RC, Wood CL. Long-term weight-loss maintenance: a meta-analysis of US studies. *Am J Clin Nutr* 2001;74:579-84. <https://doi.org/10.1093/ajcn/74.5.579>
10. Tsai AG, Wadden TA. The evolution of very-low-calorie diets: an update and meta-analysis. *Obesity (Silver Spring)* 2006;14:1283-93. <https://doi.org/10.1038/oby.2006.146>
11. National Heart Lung and Blood Institute. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of

- overweight and obesity in adults: The evidence report: National Institutes of Health/National Heart Lung and Blood Institute. *Obes Res* 1998;6:51-209S.
12. https://www.uptodate.com/contents/obesity-in-adults-dietary-therapy?search=obesity%20treatment&source=search_result&selectedTitle=4~150&usage_type=default&display_rank=4; Utolsó betekintés: 2023. 11. 27.
 13. Muscogiuri G, El Ghoch M, Colao A, et al.; Obesity Management Task Force (OMTF) of the European Association for the Study of Obesity (EASO). European Guidelines for Obesity Management in Adults with a Very Low-Calorie Ketogenic Diet: A systematic review and meta-analysis. *Obes Facts* 2021;14:222-45. <https://doi.org/10.1159/000515381>.
 14. Hassapidou M, Vlassopoulos A, Kalliostra M, et al. European association for the study of obesity position statement on medical nutrition therapy for the management of overweight and obesity in adults developed in collaboration with the European Federation of the Associations of Dietitians. *Obes Facts* 2023;16:11-28. <https://doi.org/10.1159/000528083>.
 15. Fernando HA, Zibellini J, Harris RA, et al. Effect of Ramadan fasting on weight and body composition in healthy non-athlete adults: A systematic review and meta-analysis. *Nutrients* 2019;11:478. <https://doi.org/10.3390/nu11020478>. PMID: 30813495; PMCID: PMC6412279.
 16. Leidy HJ, Campbell WW. The effect of eating frequency on appetite control and food intake: brief synopsis of controlled feeding studies. *J Nutr* 2011;141:154-7.
 17. Kahleova H, Belinova L, Malinska H, et al. Eating two larger meals a day (breakfast and lunch) is more effective than six smaller meals in a reduced-energy regimen for patients with type 2 diabetes: a randomised crossover study. *Diabetologia* 2014;57:1552-60. <https://doi.org/10.1007/s00125-014-3253-5>
 18. Varady KA, Cienfuegos S, Ezpeleta M, Gabel K. Clinical application of intermittent fasting for weight loss: progress and future directions. *Nat Rev Endocrinol* 2022;18:309-21. <https://doi.org/10.1038/s41574-022-00638-x>
 19. Liu D, Huang Y, Huang C, et al. Calorie Restriction with or without Time-Restricted Eating in Weight Loss. *N Engl J Med* 2022;386:1495-504. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2114833>.
 20. Is There a Benefit to Fasting Plus Calorie Counting? – Medscape – Apr 21, 2022.
 21. Lowe DA, Wu N, Rohdin-Bibby L, Moore AH, et al. Effects of timerestricted eating on weight loss and other metabolic parameters in women and men with overweight and obesity: the TREAT randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2020;180:1491-9. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.4153>
 22. Sutton EF, Beyl R, Early KS, et al. Early time-restricted feeding improves insulin sensitivity, blood pressure, and oxidative stress even without weight loss in men with prediabetes. *Cell Metab* 2018;27:1212-21. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2018.04.010>.
 23. Trepanowski JF, Kroeger CM, Barnosky A, et al. Effect of alternate-day fasting on weight loss, weight maintenance, and cardioprotection among metabolically healthy obese adults: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2017;177:930-8. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2017.0936>
 24. Sun Y, Rong S, Liu B, et al. Meal skipping and shorter meal intervals are associated with increased risk of all-cause and cardiovascular disease mortality among US adults. *J Acad Nutr Diet* 2023;123:417-426.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jand.2022.08.119>.
 25. Cahill LE, Chiuvè SE, Mekary RA, et al. Prospective study of breakfast eating and incident coronary heart disease in a cohort of male US health professionals. *Circulation* 2013;128:337-43. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001474>
 26. Look AHEAD Research Group, Wing RR, Bolin P, Brancati FL, et al. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013;369:145-54. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1212914>
 27. Garrow JS, Summerbell CD. Meta-analysis: effect of exercise, with or without dieting, on the body composition of overweight subjects. *Eur J Clin Nutr* 1995;49:1-10.
 28. Klem ML, Wing RR, McGuire MT, et al. A descriptive study of individuals successful at long-term maintenance of substantial weight loss. *Am J Clin Nutr* 1997;66:239-46. <https://doi.org/10.1093/ajcn/66.2.239>
 29. Bedros JR, Simonyi G. Az elhízás kezelésének aktualitásai. *Metabolizmus* 2021;19:19-22.
 30. Lean MEJ, Leslie WS, Barnes AC, et al. Durability of a primary care-led weight-management intervention for remission of type 2 diabetes: 2-year results of the DIRECT open-label, cluster-randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7:344-55. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30068-3](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30068-3)
 31. Shi Q, Wang Y, Hao Q, et al. Pharmacotherapy for adults with overweight and obesity: a systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2022;399:259-69. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01640-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01640-8).
 32. James WP, Caterson ID, Coutinho W, et al.; SCOUT Investigators. Effect of sibutramine on cardiovascular outcomes in overweight and obese subjects. *N Engl J Med* 2010;363:905-17. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1003114>.
 33. Sharretts J, Galescu O, Gomatom S, et al. Cancer risk associated with lorcaserin – The FDA's review of the CAMELIA-TIMI 61 Trial. *N Engl J Med* 2020;383:1000-2. <https://doi.org/10.1056/NEJMp2003873>
 34. Nissen SE, Wolski KE, Prcela L, et al. Effect of Naltrexone-Bupropion on Major Adverse Cardiovascular Events in Overweight and obese patients with cardiovascular risk factors: A randomized clinical trial. *JAMA* 2016;315:990-1004. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.1558>
 35. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al.; LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:311-22. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1603827>.
 36. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, et al. A randomized, controlled trial of 3.0 mg of liraglutide in weight management. *N Engl J Med* 2015;373:11-22.
 37. Neeland IJ, Marso SP, Ayers CR, et al. Effects of liraglutide on visceral and ectopic fat in adults with overweight and obesity at high cardiovascular risk: a randomised, double-blind, placebo-controlled, clinical trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2021;9:595-605. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(21\)00179-0](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(21)00179-0).
 38. Rubino DM, Greenway FL, Khalid U, et al.; STEP 8 Investigators. Effect of weekly subcutaneous semaglutide vs daily liraglutide on body weight in adults with overweight or obesity without diabetes: The STEP 8 randomized clinical trial. *JAMA* 2022;327:138-50.
 39. Kosiborod MN, Abildstrøm SZ, Borlaug BA, et al.; STEP-HFpEF Trial Committees and Investigators. Semaglutide in patients with heart failure with preserved ejection fraction and obesity. *N Engl J Med* 2023 Aug 25. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2306963>.
 40. Enebo LB, Berthelsen KK, Kankam M, et al. Safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of concomitant administration of multiple doses of cagrilintide with semaglutide 2-4 mg for weight management: a randomised, controlled, phase 1b trial. *Lancet* 2021;397:1736-48. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00845-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00845-X)
 41. Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, et al.; SURMOUNT-1 Investigators. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity. *N Engl J Med* 2022;387:205-16. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2206038>
 42. Garvey WT, Frias JP, Jastreboff AM, et al.; SURMOUNT-2 investigators. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity in people with type 2 diabetes (SURMOUNT-2): a double-blind, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2023;402:613-26. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)01200-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)01200-X).
 43. Rosenstock J, Wysham C, Frias JP, et al. Efficacy and safety of a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist tirzepatide in patients with type 2 diabetes (SURPASS-1): a double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2021;398:143-55. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01324-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01324-6)
 44. Lingvay I, Sumithran P, Cohen RV, le Roux CW. Obesity management as a primary treatment goal for type 2 diabetes: time to reframe the conversation. *Lancet* 2022;399:394-405. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01919-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01919-X)
 45. Rurik I, Apor P, Barna M, et al. Az elhízás kezelése és megelőzése: táplálkozás, testmozgás, orvosi lehetőségek. Hazai szakmaközi ajánlás. *Orvosi Hetilap* 2021;162:323-35. <https://doi.org/10.1556/650.2021.32020>

A nátrium-glükóz kotranszporter-2-inhibitoroknak a diabetes mellitus kezelésén túlmutató reno- és kardioprotektív hatásai

AMBRUS CSABA, BENCZÚR BÉLA

RENO- AND CARDIOPROTECTIVE EFFECTS OF SODIUM-GLUCOSE COTRANSPORTER 2 INHIBITORS BEYOND TREATING DIABETES MELLITUS

Az eredetileg antidiabetikumként alkalmazott SGLT2-gátlók nem várt mértékben javították a szívbetegségek (elsősorban a szívelégtelenség) kimenetelét és közel a felére csökkentették a renalis események kockázatát diabeteses betegekben. Később ezeknek a szereknek az adása a primer renalis végpontú vizsgálatokban és a szívelégtelenségben szenvedő betegekben is jelentősen csökkentették a morbiditást és mortalitást – diabeteses és nem diabeteses betegekben egyaránt. Figyelembe véve ezeket az újabb eredményeket, a nemzetközi és hazai irányelvekben mind krónikus vesebetegségben, mind a szívelégtelenség teljes spektrumában az SGLT2-gátlók elsőként választandó szereknek minősülnek, melyeket minél korábban kellene adni. 2024 elejétől végre már nemcsak 2-es típusú diabetesben, hanem diabetes nélkül krónikus vesebetegségben és csökkent ejekciós frakcióval járó szívelégtelenségben is emelt összegű támogatással javasolhatók Magyarországon is ezek a betegség kimenetelét jelentősen javító készítmények.

SGLT2-inhibitors, originally used as anti-diabetics, improved unexpectedly the outcome of cardiac diseases (mainly heart failure) and nearly halved the risk of renal events of diabetic patients. More recently, administering these drugs decreased significantly the morbidity and mortality in primary renal endpoint studies and among patients with heart failure – in diabetic and non-diabetic patients respectively. Concerning these recent outcomes and according to international and domestic guidelines, SGLT-2 inhibitors are considered as first line medications in both chronic kidney disease and the whole spectrum of chronic heart failure, and they should be initiated as early as possible in these conditions. Since the beginning of 2024, these drugs which changed significantly the outcome of these diseases can be prescribed with greater support of Hungarian public financing not only for type 2 diabetic patients but non-diabetics too with chronic kidney diseases and heart failure with reduced ejection fraction.

SGLT2-gátlók, vesebetegség, HFrEF, HFpEF, bázisgyógyszerek, ajánlások

SGLT2-inhibitors, kidney disease, HFrEF, HFpEF, first-line treatment, guidelines

dr. AMBRUS Csaba (levelező szerző/correspondent): Dél-Budai Centrumkórház, Szent Imre Egyetemi Oktatókórház, Nephrológia Profil/South Buda, St. Imre, University Teaching Hospital, Profil of Nephrology, Budapest; H-1115, Budapest, Tétényi út 12–16.

dr. BENCZÚR Béla: Tolna Vármegyei Balassa János Kórház, I. Belgyógyászat (Kardiológia/Nephrológia), Szekszárd/Tolna County Balassa Janos Hospital, Ist Department of Internal Medicine (Cardiology/Nephrology), Szekszárd; H-7100, Szekszárd, Béri-Balogh Ádám u. 5–7.
E-mail: csambrus@gmail.com

Érkezett: 2024. január 23. Elfogadva: 2024. február 1.

<https://doi.org/10.33616/lam.34.0025>

A krónikus vesebetegség (CKD) a világon körülbelül 700 millió embert érint, Magyarországon közel 1,5 millió ember él beszűkült vesefunkcióval (1–3). A krónikus vesebetegség az egyik rizikótényezője a cardiovascularis (CV) halálozásnak, illetve az összességében is. A CKD következtében jelentős mér-

tékben nő a vesefunkció további hanyatlásának rizikója, ami végül végstádiumú veseelégtelenséghez és a vesepótló kezelés elkezdésének szükségességéhez vezethet. A vesefunkció csökkenése egyben a CV rizikó fokozódását is magával hozza. A kóros mértékű albuminuria vagy proteinuria – diabetes fennállásától függetlenül is –

önálló rizikófaktora a CKD progressziójának és a CV morbiditásnak. Nem véletlen, hogy az utóbbi években cardiorenalis-metabolikus kapcsolatról szokás beszélni, hiszen az egyik szerv állapotának romlása együtt járhat a másik szerv funkciójának és az anyagcserének a romlásával, és viszont. Ezek alapján érthető, hogy alapvető fontosságú a beszűkült vesefunkcióval élő betegek vesefunkciójának a stabilizálása, a vesebetegség progressziójának a lassítása. Az elmúlt 20-25 évben a gyógyszeres terápiák közül elsősorban az ACE-gátlók és ARB-k álltak rendelkezésre a CKD progressziójának csökkentésére, mivel egyértelműen csökkentik az albuminuria mértékét és lassítják a CKD progresszióját. Tekintettel arra, hogy az alacsonyabb GFR, illetve nagyobb mértékű albuminuria fokozott CV rizikót jelent, az albuminuria csökkentésével és a GFR hanyatlásának lassításával kedvező CV rizikócsökkentő hatásuk is van (4).

Ugyanakkor még a megfelelő RAAS-gátlás mellett is progrediál a betegek jelentős részének a vesebetegsége, ezért nagy az igény a további nefroprotektív szerekre. Öröndetes, hogy az elmúlt évek kutatásai eredményeként újabb gyógyszerek állnak rendelkezésre a CKD progressziójának csökkentésére: ide tartoznak az SGLT2-gátlók és a nem szteroid mineralokortikoid-antagonisták.

A krónikus szívelégtelenség incidenciája és prevalenciája folyamatosan növekszik, jelenleg mintegy 64,3 millió embert érint világszerte. Morbiditása és mortalitása továbbra is magas, így a kórkép jelentősége és megfelelő kezelése kiemelt jelentőségű.

Hogyan váltak az eredetileg antidiabetikumként kifejlesztett és törzskönyvezett SGLT2-gátlók a CKD és a szívelégtelenség erősen javasolható, a betegségek kimenetelét alapvetően megváltoztató gyógyszereivé – a T2DM jelenlététől függetlenül? Nem túlzás azt állítani, hogy ez a gyógyszer család – elsősorban a dapagliflozin és az empagliflozin eredményei révén – a 21. század egyik legnagyobb nefrológiai és cardiovascularis sikertörténetét „írta meg”. A jelen összefoglaló az SGLT2-gátlóknak a legfontosabb, a 2-es típusú diabestől független renalis és cardiovascularis kedvező hatásait és az ezeket bizonyító tanulmányokat tekinti át.

Renoprotektív hatások T2DM-ben

Számos nagy, nemzetközi, véletlenszerű betegbesorolásos klinikai vizsgálat és metaanalízis igazolta az SGLT2-gátlók kedvező CV és renoprotektív

RÖVIDÍTÉSEK

ACE-gátló:	angiotenzinkonvertázenzim-gátló
ARNI:	angiotenzinreceptor-blokkoló/nep-rilysin-gátló
CKD:	krónikus vesebetegség (chronic kidney disease)
CV:	cardiovascularis
GLP1-analógok:	glükagonszerű peptid-1-analógok
HFmrEF:	mérsékeltlen csökkent ejectiós frakcióval járó szívelégtelenség (heart failure with mildly reduced ejection fraction)
HFpEF:	megtartott bal kamrai ejectiós frakcióval járó szívelégtelenség (heart failure with preserved ejection fraction)
HFrEF:	csökkent bal kamrai ejectiós frakcióval járó szívelégtelenség (heart failure with reduced ejection fraction)
MRA:	mineralokortikoidreceptor-antagonista
RAAS:	renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer
SGLT2-gátlók:	nátrium-glükóz kotranszporter-2-gátlók
T2DM:	2-es típusú diabetes mellitus

hatását 2-es típusú diabeteses, kóros mértékű albuminuriájú vesebetegekben. A CREDENCE és SCORED vizsgálatokat kifejezetten beszűkült vesefunkcióval rendelkező diabeteses vesebetegek körében végezték.

A CREDENCE vizsgálatban (5) a canagliflozin-csoportban 30%-kal kisebb volt a renalis végpontok előfordulásának relatív rizikója (HR 0,71; 95% CI 0,61–0,82, $p < 0,001$): a végstádiumú veseelégtelenség relatív rizikója 32%-kal, a vesebetegség jelentős hanyatlása (a kreatininszint megduplázódása), illetve renalis eredetű halálozás pedig 34%-kal volt kisebb a placebocsoporthoz képest (6). A primer végpont tekintetében az NNT-érték 22 volt (NNT: number needed to treat), vagyis 22 beteget kell 2,5 évig kezelni canagliflozinnal ahhoz, hogy egy renalis eseményt meg lehessen előzni.

A SCORED vizsgálatba 2-es típusú diabeteses, beszűkült vesefunkcióval élő (25–60 ml/min közötti GFR), fokozott CV rizikójú betegeket vontak be. A renalis végpontok tekintetében (50%-os GFR-hanyatlás és végstádiumú veseelégtelenség) ugyanakkor nem volt különbség a sotagliflozint (kettős, SGLT1- és SGLT2-gátló), illetve placebót kapó betegek eredményei között

(HR 0,71; 95% CI 0,46–1,08) (7). Tekintettel arra, hogy a gyógyszer család másik két tagjával, a dapagliflozinnal és az empagliflozinnal diabetesben és diabetestől függetlenül is vannak kedvező adatok, ezeket a következő fejezetben ismertetjük.

Az SGLT2-gátlók előnyei vesebetegekben – diabetestől függetlenül

A DAPA-CKD és az EMPA-KIDNEY vizsgálatok voltak az elsők, melyeket kifejezetten krónikus vesebetegség körében végeztek.

A DAPA-CKD vizsgálatban 10 mg dapagliflozin renalis hatását nézték placebóval szemben olyan betegekben, akiknek a becsült GFR-értéke 25–75 ml/min/1,73 m² között volt és kóros mértékű albuminuriával rendelkeztek: ACR > 22,6 mg/mmol. A betegek harmadának nem volt diabeteze. Az átlagosan 28,8 hónapos követési idő során az összesített elsődleges végpont (legalább 50%-os tartós GFR-hanyatlás, vagy végstádiumú veseelégtelenség, vagy renalis vagy CV eredetű halálozás) a dapagliflozincsoportban 9,2%-ban, míg a placebót kapó csoportban 14,5%-ban fordult elő. A CV halálázason kívül a fentebb felsorolt végpontok mindegyikében a dapagliflozint szedő csoport szignifikáns mértékben jobban járt, mint a kontrollcsoport. A DAPA-CKD volt az első nagy klinikai vizsgálat, mely során igazolták, hogy az SGLT2-gátlók nem diabeteses betegek körében, valamint 45 ml/min alatti eGFR-rel élők körében is nefroprotektív hatással bír, csökkent a mortalitást, valamint hogy adása 30 ml/min alatti eGFR esetén is biztonságos (8).

A krónikus vesebetegéken végzett másik nagy vizsgálatba (EMPA-KIDNEY) olyan személyek kerülhettek, akiknek a becsült GFR-értéke 20–45 ml/min között volt, vagy 45–90 ml/min közötti GFR-érték mellett az albuminuriájuk kóros (ACR >22,6 mg/mmol) mértékű volt. Az aktív vizsgálati ágon a betegek 10 mg empagliflozint kaptak (9). A vizsgálat jelentősége a DAPA-CKD vizsgálatához képest, hogy alacsonyabb volt a bevonási eGFR küszöbértéke (20 ml/min), és a betegek kevesebb mint fele volt cukorbeteg, valamint a 45 ml/min alatti GFR-rel rendelkező betegek esetében nem volt feltétel a kóros mértékű albuminuria. A vesebetegség progressziója vagy a CV eredetű halálozás az empagliflozinnal kezelt csoportban lényegesen ritkább volt, a kontrollcsoportéhoz képest.

Az empagliflozin 28%-kal csökkentette a vesebetegség progresszióját placebóhoz képest (10,

11). Fontos megjegyezni, hogy a fenti vizsgálatok mindegyikében az SGLT2-gátlót már meglévő ACE-gátló vagy ARB-terápia mellett adták.

Tizenhárom nagy, multicentrikus, vesebetegéket is vizsgáló tanulmány adatait egy összesített metaanalízisben dolgozták fel, melynek során 90 413 beteg (köztük 25 898, CKD-ban szenvedő beteg) adatainak utólagos elemzése történt meg, a vizsgált végpont a GFR 50%-os csökkenése volt.

Az SGLT2-gátlóval kezelt betegek esetében a vesebetegség progressziója 37%-kal kisebb volt a placebohoz képest, függetlenül a diabetes jelenlététől, a kezdeti eGFR-től, vagy a vesebetegség típusától. Érdemes megemlíteni, hogy az akut veseelégtelenség rizikója is csökkent 23%-kal az SGLT2-gátlóval kezelt csoportban (12).

A négy bázisgyógyszer a HFrEF kezelésében

Azt már 2021-ben is tudtuk, hogy a csökkent bal kamrai ejectiós frakcióval járó szívelégtelenség kezelésében (HFrEF) négy első vonalbeli gyógyszer kell egyszerre alkalmaznunk (ACE-gátló/ARNI, MRA, β -blokkoló, SGLT2-gátló) (13). A STRONG-HF vizsgálat (14) bebizonyította, hogy érdemes mielőbb céldózisig feltitralni az első három pillért jelentő szereket, mert javulnak a betegek CV kilátásai. A dózistitralást azonban számos klinikai körülmény nehezítheti: hypotonia, bradycardia, beszűkült vesefunkció, emiatt a szívelégtelenségben szenvedő betegek jelentős része nem, vagy csak hosszú idő után kapja meg a bázisterápia gyógyszereinek a céldózisait. Az HFrEF kezelésének negyedik pillérét jelentő SGLT2-gátlók alkalmazása sokkal könnyebb: adásuk nem igényel titralást és jóval kevesebb ellenjavallatuk van. Már a 2022-es amerikai szívelégtelenség-ajánlás is (15) a terápia individuális felépítését javasolta a betegek tünete, vitális paraméterei (vérnyomás, pulzus, testsúly), funkcionális státusza, vesefunkciója, a káliumszint és a kísérőbetegségek alapján. Az így kialakított betegprofilok közül a hipotenzió, a krónikus vesebetegség (CKD) és a hyperkalaemia jelentik a legnagyobb kihívást, de az SGLT2-gátlók ezekben az esetekben is elsőként és biztonságosan alkalmazhatóak. A 2023 nyarán megjelent európai szívelégtelenség-ajánlás valójában a 2021-es irányelv frissítése – amelyre

A krónikus vesebetegség a világon körülbelül 700 millió, Magyarországon közel 1,5 millió embert érint.

Számos nemzetközi vizsgálat igazolta az SGLT2-gátlók kedvező kardio- és renoprotektív hatását, nem csak diabeteses begekben.

éppen az SGLT2-gátlókkal kapcsolatos új evidenciák miatt volt szükség – (16) a HF_rEF négy bázisgyógyszerének együttes adását és a céldózis mielőbbi elérését hangsúlyozza (úgynevezett gyorstitrálási stratégia). A közelmúlt eredményei alapján ugyanakkor már a HF_mrEF, sőt a HF_pEF kezelésében is végre rendelkezünk olyan gyógyszeres csapattal, mely egyértelműen javítja a betegek életkilátásait és csökkenti a szívelégtelenség miatti kórházi kezelések kockázatát. A legújabb irányelvben I. osztályú ajánlásként szerepelnek az SGLT2-gátlók a szívelégtelenség bármelyik típusában, a bal kamrai ejectiós frakciótól függetlenül.

Akut, dekompenzált szívelégtelenség

A szívelégtelenség kiújulása, a rehospitalizáció igen nagy terhet ró az egészségügyre és jelentősen rontja a betegek életminőségét, sőt életkilátásait is. A rekompensálás, az intravénás, majd per os diuretikum adása mellett itt is előnyös az SGLT2-gátlók mielőbbi újraindítása vagy folyamatos adása, majd a további három bázisgyógyszer újraindítása és gyorstitrálása (17). A négyes terápia újakezdésének még a hazabocsátás előtt meg kell történnie, majd a szoros utánkövetés során 4–6 héten belül el kellene érni a szükséges gyógyszerek céldózisait. Az utánkövetés további lehetőségét a háziorvosok (és a betegek) edukációja segítségével a titrálás telemedicinális módon, a beteg által odahaza történő megvalósítása jelenthetné. Megfelelő képzés után a testsúly, a vérnyomás és pulzusszám, valamint az egyszerű klinikai tünetek alapján a dózisztitrálás elvégezhető lenne anélkül is, hogy a betegnek személyesen meg kellene jelennie a kardiológusnál (18).

SGLT2-gátlók – az első bizonyítottan előnyös gyógyszerek HF_pEF-ben, illetve HF_mrEF-ben

A szívelégtelenségnek az a típusa, amikor nem csökkent a bal kamrai ejectiós frakció (40% feletti) egy rendkívül heterogén klinikai entitást jelent. Ebbe a csoportba a hypertonián és/vagy 2-es típusú diabetesen, obesitason alapuló szív-

elégtelenség tartozik, gyakoriak a kísérőbetegségek, például a COPD, és jellemző a nők dominanciája. A HF_pEF-ben szenvedő betegek halálózása vetekszik a HF_rEF-ben szenvedőkével (az öt éves halálozás 22–65%), míg a rehospitalizáció kockázata is igen nagy (19). A közelmúltig nem volt bizonyítékon alapuló gyógyszer a palettán, mindössze annyit javasoltak az irányelvek, hogy az alapbetegségeket (hypertonia, T2DM) kell korszerűen kezelni, illetve tüneti terápiaként diuretikumot kell adni. Az EMPEROR-Preserved (20) és a DELIVER (21) vizsgálatok azért számítanak mérföldkönek a szívelégtelenség kezelésében, mert elsőként bizonyították be, hogy két SGLT2-gátló, az empagliflozin és a dapagliflozin szignifikáns mértékben csökkentik a szívelégtelenség miatt kórházi kezelések és a CV halálozás kockázatát HF_mrEF-, illetve HF_pEF- – diabeteses és nem diabeteses – betegekben egyaránt (22). Az említett 2022-es amerikai ajánlás még csak IIa (meggondolandó) kategóriaként javasolja az SGLT2-gátlást HF_pEF-ben (hiszen akkor még csak az EMPEROR-Preserved eredményei voltak ismertek). Időközben a DELIVER vizsgálat eredményei is napvilágot láttak, és ezek a kedvező új adatok vezettek a 2021-es európai irányelv 2023-as frissítésére. Ebben I. osztályú ajánlásként javasolják az említett SGLT2-gátlók (empagliflozin vagy dapagliflozin) adását HF_pEF-ben szenvedő betegek számára (16). A terápiás döntéshozatalt ebben a fenotípusban is segíti az egyes betegprofilok kialakítása, figyelembe véve a társbetegségeket, és a terápia középpontjában álló SGLT2-gátlók mellé ez alapján lehet a megfelelő további gyógyszeres kezelést (például vashiány esetén az intravénás vaspótlást, COPD esetén a LABA/LAMA kombinációt, T2DM esetén a metformin- és GLP1-RA-kezelést) kiválasztani (23).

Mi állhat a kedvező hatások mögött?

Számos vesebetegségben, így például diabeteses nephropathiában a progresszió fő tényezője az intraglomerularis nyomás megnövekedése, következményes glomerularis hiperfiltráció, melynek egyik jele a kóros mértékű albuminuria. Ismert, hogy az ACE-gátlók és ARB-k csökkentik az intraglomerularis nyomást és az albuminuriát.

A nefron perfúzióját a distalis tubulus kezdeti szakaszán található macula densa szabályozza. A diabeteses hiperfiltráció alapja, hogy a glycosuria következtében az SGLT2-molekula aktivitása nő, így a glükózreabszorpció mellett jelentős

Na-reabszorpció következik be, és a macula densa alacsony tubularis nátriumkoncentrációt észlel. Ez számára a nefron hipoperfúziójának a jele, és ezt korrigálandó az afferens arteriola dilatációját váltja ki, mellyel nő az intraglomerularis nyomás (tubuloglomerularis feedback mechanizmus) és a nefron perfúziója.

Az SGLT2 gátlásával csökken a proximális tubulusban a nátrium reabszorpciója, így a macula densa nagyobb tubularis nátriumkoncentrációt észlel, mely számára a nefron hiperperfúziójának jele. Ennek következtében a macula densa sejtjeiből több adozin szabadul fel, mely az afferens arteriola konstriktióját okozza, így csökkentve az intraglomerularis nyomást. Ugyanakkor a lokális RAAS gátlása az efferens arteriola dilatációját okozza, tovább csökkentve az intraglomerularis nyomást (24) (1. ábra).

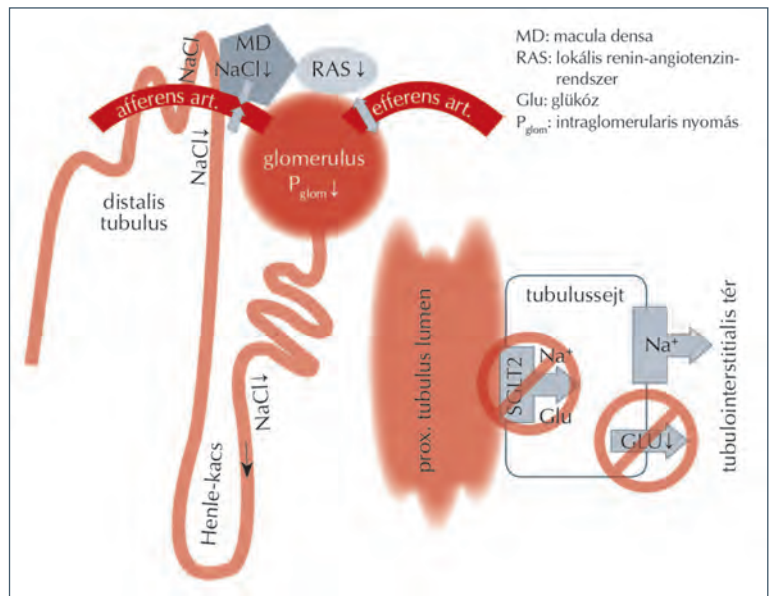
További előnyös hatás, hogy a glükóz reabszorpciójának gátlásával csökken az interstitialis fibrosis progressziója is. Szintén kedvező lehet a mérsékelt (3–6 Hgmm-es) vérnyomáscsökkentő (25), és a szimpatikus aktivitást csökkentő hatásuk is (26). Diuretikus hatásuk által az SGLT2-k fokozzák a RAAS aktivitását, ezért is fontos a szereket minden esetben ACE-gátló vagy ARB-kezelés mellett adni, melyek ezt ellensúlyozzák.

Az SGLT2-gátlók csökkentik a gyulladásos aktivitást (27, 28), míg cukorbetegség körében a hyperglykaemia csökkentését gátolja a microvascularis károsodást, glükotoxicitást és inzulinrezisztenciát, így ezek önmagukban is csökkenthetik a diabeteses nephropathia progresszióját (29).

Az SGLT2-gátlók csökkentik a proximális tubulussejtek adozin-5'-trifoszfát- (ATP-), azaz közvetve oxigénigényét. Emellett számos molekuláris mechanizmuson keresztül javítják a mitochondriális zsírsav oxidációt, mely a tubulussejtek fő energiaforrása (27).

További előnyeik, hogy fokozzák az eritropoetinképződést, mely közvetlen sejtprotektív, oxidatív stressz csökkentő, endothelfunkciót javító hatásán keresztül járulhat hozzá a nefroprotekciónak (26). Az SGLT2-gátlók húgysavcsökkentő hatása is hozzájárulhat a nefroprotekciónak.

A kedvező renalis hatásokon túl számos további hatásmechanizmus járulhat hozzá az SGLT2-gátlók előnyeikhez, így a hemodinamikai és vascularis hatások (csökkenő vérnyomás, csökkenő artériás stiffness, javuló endothelfunkció, afterload és preload csökkentés, a bal kamrai terhelés csökkenése, az interstitialis oedemaszokkenés, a szimpatikus tónus csökkenése), a metabolikus előnyök (a testsúlycsökkenés, az inzulinérzékenység javulása, zsírszövet mennyiségének csökkenése, a hepaticus steatosis csök-



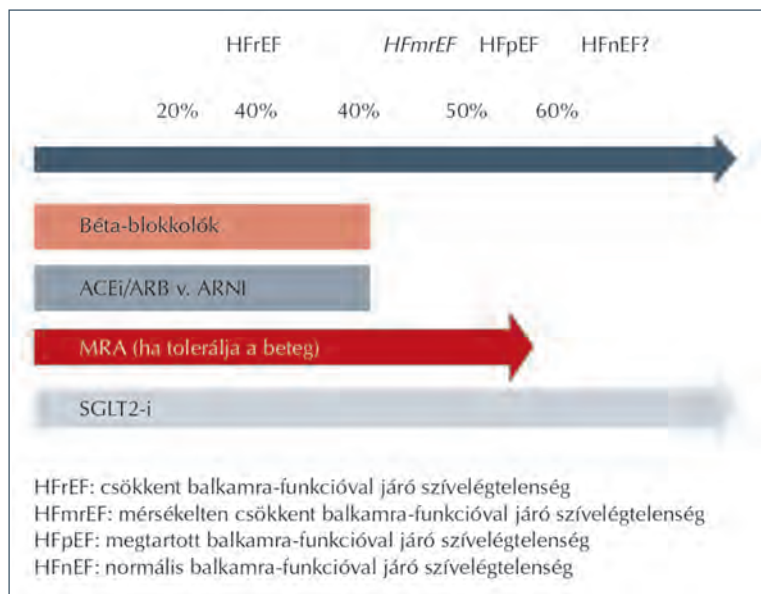
1. ábra. Az SGLT2-gátlás elsődleges renalis hatásai (a szerző saját ábrája)

kentése, az izmok szabadzsírsav-felvételének serkentése, gyulladásgátló hatás), és a direkt cardialis hatások (reverz bal kamrai remodeling, bal kamra-hypertrophia és fibrosis csökkenése, a cardialis Na/H enzimgátlás, a javuló myocardialis energetikai helyzet, a myocardialis oxidatív stressz csökkentése, az epicardialis zsírszövet mennyiségének csökkentése) (30).

A 2-es típusú nátrium-glükóz kotranszporter igen jelentős számban fordul elő a központi idegrendszerben, a pajzsmirigyben, a hasnyálmirigyben. Az SGLT2-gátlóknak az ezeknek a szerveknek a működésére gyakorolt tartós hatását, annak jelentőségét további vizsgálatokkal kell tisztázni.

Összefoglalás

Az új ajánlások erőteljesen kihangsúlyozzák az SGLT2-gátlók kitüntetett szerepét a szívelégtelenség teljes spektrumában, bal kamrai ejectió frakciótól függetlenül (31), valamint a vesebetegségek kezelésében. Nincs mire várni – ezek a szerek az előnyös hatásukat heteken belül kifejtik, így minden késedelem a szív- és veseégtelenség rosszabbodásának, az ismételt kórházi felvételeknek, végső soron a szív-ér rendszeri halálzásnak a fokozott kockázatával járhat. Az irányelvek I. osztályú, erős evidencián alapuló ajánlása azt jelenti, hogy kifejezetten javasolt, indokolt adnunk – kontraindikáció hiányában – a szívelégtelenség bármelyik fenotípusában szen-



2. ábra. A szívelégtelenség gyógyszeres kezelése 2023-ban (a szerző saját ábrája)

vedő betegnek (2. ábra). 2024-től már hazánkban is nemcsak a 2-es típusú diabeteses betegek kaphatják emelt támogatással ezeket a gyógyszereket, hanem a diabestől függetlenül a krónikus vesebetegek és azok a csökkent ejeciós frakciójú szívelégtelenségben szenvedő betegek is, akik NYHA II–IV. stádiumú szívelégtelenségben szenvednek, emelt összegű támogatással juthatnak hozzá ezekhez az igen fontos, a betegségek lefolyását jelentős mértékben, kedvezően módosító gyógyszerekhez. A HFmrEF és a HFpEF kezelésében is kedvező hatásúak az SGLT2-gátlók, azonban a jelenlegi árak miatt még nem egyértelmű a költséghatékonyságuk. Ne kapjon azonban a beteg SGLT2-gátlót akut (praerenalis) vesekárosodás, valamint 20 ml/min alatti eGFR esetén, illetve 1-es típusú diabetes mellitusban vagy korábbi diabeteses eredetű ketoacidózis esetén sem. Tisztázásra vár az SGLT2-gátlóknak a központi idegrendszer, a pajzsmirigy és a hasnyálmirigy működésére kifejtett tartós hatása is.

Irodalom

- Webster AC, Nagler EV, Morton RL, Masson P. Chronic kidney disease. *Lancet Lond Engl* 2017;389:1238-52. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32064-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32064-5)
- Wittmann I. A felnőttkori idült vesebetegség diagnózisa és kezelése. *Hypertonia és Nephrol* 2021;25:S1-S48.
- Zemplényi A, Sággy E, Könyi A, et al. Prevalence, cardiometabolic comorbidities and reporting of chronic kidney disease; A Hungarian cohort analysis. *Int J Public Health* 2023;68:1605635. <https://doi.org/10.3389/ijph.2023.1605635>
- Jankowski J, Floege J, Fliser D, et al. Cardiovascular disease in chronic kidney disease. *Pathophysiological Insights and Therapeutic Options* 2021;143(11):1157-72. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050686>
- Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2019;380:2295-306. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1811744>
- Heerspink HJL, Oshima M, Zhang H, et al. Canagliflozin and kidney-related adverse events in type 2 Diabetes and CKD. Findings from the randomized CREDENCE trial. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found* 2022;79:244-256.e1. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2021.05.005>
- Bhatt DL, Szarek M, Pitt B, et al. Sotagliflozin in patients with diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2021;384:129-39. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2030186>
- Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2020;383:1436-46. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2024816>
- EMPA-KIDNEY Collaborative Group. Design, recruitment, and baseline characteristics of the EMPA-KIDNEY trial. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc – Eur Ren Assoc* 2022;37:1317-29. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfac040>
- Herrington WG, Staplin N, et al; The EMPA-KIDNEY Collaborative Group. Empagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2023;388:117-27. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2204233>
- Staplin N, Haynes R, Judge P, et al. Effects of empagliflozin on progression of chronic kidney disease: a prespecified secondary analysis from the emp-a-kidney trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2024;12:39-50. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(23\)00321-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(23)00321-2)
- Nuffield Department of Population Health Renal Studies Group, SGLT2 inhibitor Meta-Analysis Cardio-Renal Trials Consortium (2022). Impact of diabetes on the effects of sodium glucose co-transporter-2 inhibitors on kidney outcomes: collaborative meta-analysis of large placebo-controlled trials. *Lancet* 2022;400:1788-801. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)02074-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)02074-8)
- 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. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>
- 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):1938-52. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)02076-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)02076-1)
- Heidenreich PA, et al. 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>

16. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur H J* 2023;(00):0-13. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab853>.
17. Greene SJ, Bauersachs J, Brugs J, et al. Management of worsening heart failure with reduced ejection fraction. *JACC* 2023;82(6):559-71. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2023.04.057>
18. 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>
19. Piepoli M, et al. Preventing heart failure.a position paper of the Heart Failure Association in collaboration with the European Association of Preventive Cardiology. *European Journal of Preventive Cardiology* 2022;29:275-300. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwab147>
20. Anker S, et al. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2021;385:1451-61. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2107038>
21. Solomon SD, et al. Dapagliflozin in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2022;387(12):1089-98. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2021.11.006>
22. Vaduganathan M, et al. SGLT-2 inhibitors in patients with heart failure. A comprehensive meta-analysis of five randomised controlled trials. *Lancet* 2022;400(10354):757-67. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01429-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01429-5)
23. Anker S, et al. Patient phenotype profiling in heart failure with preserved ejection fraction to guide therapeutic decision making. A scientific statement of the Heart Failure Association, the European Heart Rhythm Association of the European Society of Cardiology, and the European Society of Hypertension. *European Journal of Heart Failure* 2023;25:936-55. <https://doi.org/10.1002/ejhf.2894>
24. DeFronzo RA, Reeves WB, Awad AS. Pathophysiology of diabetic kidney disease.impact of SGLT2 inhibitors. *Nat Rev Nephrol* 2021;17:319-34. <https://doi.org/10.1038/s41581-021-00393-8>
25. Wheeler DC, Jongs N, Stefansson BV, et al. Safety and efficacy of dapagliflozin in patients with focal segmental glomerulosclerosis.a prespecified analysis of the dapagliflozin and prevention of adverse outcomes in chronic kidney disease (DAPA-CKD) trial. *Nephrol Dial Transplant* 2022;37:1647-56. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfab335>
26. Tsimihodimos V, Filippatos TD, Elisaf MS. SGLT2 inhibitors and the kidney. Effects and mechanisms. *Diabetes Metab Syndr* 2018;12:1117-23. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2018.06.003>
27. Wang Y, Mao X, Shi S, et al. SGLT2 inhibitors in the treatment of type 2 cardiorenal syndrome.Focus on renal tubules. *Front Nephrol* 2023;2:1109321. <https://doi.org/10.3389/fneph.2022.1109321>
28. Heerspink HJL, Perco P, Mulder S, et al. Canagliflozin reduces inflammation and fibrosis biomarkers.a potential mechanism of action for beneficial effects of SGLT2 inhibitors in diabetic kidney disease. *Diabetologia* 2019;62:1154-66. <https://doi.org/10.1007/s00125-019-4859-4>.
29. Maeda S, Matsui T, Takeuchi M, Yamagishi S. Sodium-glucose cotransporter 2-mediated oxidative stress augments advanced glycation end products-induced tubular cell apoptosis. *Diabetes Metab Res Rev* 2013;29:406-12. <https://doi.org/10.1002/dmrr.2407>
30. Lopaschuk GD, Verma S. Mechanisms of cardiovascular benefits of sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors. A state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol Basic Trans Science*. 2020;5(6):632-44. <https://doi.org/10.1016/j.jacbts.2020.02.004>.
31. Jhund PS, Kondo T, But JH, et al. Dapagliflozin across the range of ejection fraction in patients with heart failure: a patient-level, pooled meta-analysis of DAPA-HF and DELIVER. *Nat Med* 2022;28:1956-64. <https://doi.org/10.1038/s41591-022-01971-4>.



RÉSZLETEK AZ ORVOSI ESKÜSZÖVEGEKBŐL,
a lapunk Aszklepion rovatában Karsai Dániel alkotmányjogással
készült interjú kapcsán

Egészségügyi Tudományos Tanács – Orvostikai Kódex (hatályos 2023. 07. 11-től)
<https://ett.okfo.gov.hu/orvostikai-kodex/>

7. Etikus orvosi magatartás – életvégi állapotok

7.2. Az orvos gyógyításra és a beteg szenvedésének enyhítésére tett esküt és kapott felhatalmazást, és nem arra, hogy más ember életét kioltsa. Az orvos nem segídezhet öngyilkosságban és nem segítheti betegét a halálba, még a beteg kérése vagy felhatalmazása esetén sem.

7.6. Nem etikátlan, ha a betegség végstádiumába jutott szenvedő betegnek az orvos a legkisebb, de hatékony dózisz kábítószer adja, és a szenvedés fokozódása esetén a dózist fokozatosan növeli, mert az orvos kötelessége a szenvedés enyhítése.



Diabeteses nők cardiovascularis kockázata

ÁBEL TATJÁNA

CARDIOVASCULAR RISK OF DIABETIC FEMALE PATIENTS

A közlemény az 1-es típusú, a gestatiós, és a 2-es típusú diabeteses nők cardiovascularis kockázatát foglalja össze.

A témában eddig megjelent vizsgálati eredmények számos cardiovascularis kockázati tényezőt igazoltak, amelyek a diabeteses nők és férfiak közti cardiovascularis kockázati különbséget okozhatják. Már a diabetes diagnózisának felállításakor figyelni kell e betegek kardioprotektív étrendjére, a cardiovascularis kockázati tényezőik felmérésére, illetve célértékre történő kezelésükre.

This study reviews the cardiovascular risk of women with type 1, gestational, and type 2 diabetes.

Research data published so far in this topic have confirmed a number of cardiovascular risk factors, which may cause differences in risk profile between female and male diabetic patients. As soon as recognizing diabetes, we have to concern the patients' cardioprotective diet, assessment of their cardiovascular risk factors and aiming their therapeutic target values.

**1-es típusú diabetes,
2-es típusú diabetes, gestatiós diabetes,
cardiovascularis kockázat
nők egészsége**

**type 1 diabetes,
type 2 diabetes, gestational diabetes,
cardiovascular risks
women's health**

dr. ÁBEL Tatjana (levelezési cím/correspondence): Semmelweis Egyetem, Egészségtudományi Kar, Dietikai és Táplálkozástudományi Tanszék/Semmelweis University, Faculty of Health Sciences, Department of Dietetics and Nutritional Sciences; H-1088 Budapest, Vas u. 17. E-mail: abel.tatjana@semmelweis.hu

Érkezett: 2023. szeptember 11.

Elfogadva: 2023. november 9.

<https://doi.org/10.33616/lam.34.0033>

Anők és a diabetes összefüggéséről számtalan publikáció jelent már meg. A cardiovascularis események gyakorisága diabetesessel nem rendelkező férfiak esetében nagyobb a nem diabeteses nőkéhez képest (1). Az eddig megjelent eredmények azonban azt mutatják, hogy az 1-es és a 2-es típusú diabeteses nőknél a cardiovascularis betegségek kialakulásának aránya magasabb a diabeteses férfiakéhoz viszonyítva (2–4).

Az 1-es típusú diabeteses nők cardiovascularis kockázata

Az 1-es típusú diabeteses nők összhalálozás-kockázata körülbelül 40%-kal nagyobb, halálos és nem halálos vascularis esemény-rizikója 2-szer magasabb, mint a férfiaké (5). A 10 éves kor előtt kezdődő 1-es típusú diabetes a nőknél további 3,5 évvel csökkenti az – egyébként is 14,2 évvel alacsonyabb – átlagéletkort a diabeteses férfiak-

RÖVIDÍTÉSEK
ACEI: angiotenzin-konvertálóenzim-gátló
ARB: angiotenzinreceptor-blokkoló
BMI: testtömegindex
GDM: gestatiós diabetes mellitus
HbA _{1c} : glikolizált hemoglobín
NAFLD: nem alkoholos zsírmáj betegség (non-alcoholic fatty liver disease)
PCOS: polycystás ovarium szindróma
SAT: subcutan zsírszövet (subcutaneous adipose tissue)
VAT: visceralis zsírszövet (visceral adipose tissue)

hoz képest (6). Megjelentek már olyan vizsgálati eredmények, amelyek a két nem cardiovascularis kockázati különbségének lehetséges tényezőit mutatják be (1. táblázat) (7–12).

1. táblázat. Az 1-es típusú diabetesben szenvedő nők nagyobb cardiovascularis kockázatának lehetséges tényezői a férfiakhoz képest (7–12)

Magasabb HbA _{1c} -szint
Túlsúly / obesitas
Sarcopeniás obesitas
Emelkedett LDL-koleszterin-szint
Magasabb zsírfogyasztás
Alacsonyabb arányú kardioprotektív gyógyszeresedés (statin, ACEI, ARB)

ACEI: angiotenzinkonvertálóenzim-gátló, ARB: angiotenzinreceptor-blokkoló, HbA_{1c}: glikált hemoglobin

Az eddigi tanulmányok eredményeinek többsége azt mutatja, hogy az 1-es típusú diabeteses nők szénhidrát-anyagcseréje kevésbé rendezett [magasabb a glikált hemoglobin- (HbA_{1c}-) érték] már gyermekkoruktól kezdve a férfiakéhoz viszonyítva (8–10).

Brener és munkatársai felmérésében (n = 1089) 1-es típusú diabeteses tinédzser, illetve fiatal felnőtt lány és fiú (55%) vett részt (11). Azt vizsgálták, lehetséges-e, hogy a már fiatalkorban jelentkező – cardiovascularis kockázatot jelentő – úgynevezett sarcopeniás obesitas (zsírszövet felgyapordása és e mellett a vázizomzat relatív csökkenése) a nemek közti cardiovascularis betegség aránykülönbségének oka? A testösszetélt bioelektromos impedanciaanalízissel és izom/zsír arány meghatározásával számolták ki. Eredményeik azt mutatták, hogy a tinédzser, illetve a fiatal felnőtt lányoknál magasabb volt a testtömegindex (BMI) (p = 0,012), nagyobb a zsír és a törzsön lévő zsír aránya (p ≤ 0,001), alacsonyabbnak bizonyult az izom/zsír arány (p ≤ 0,001), és magasabb a trigliceridszint (p = 0,05) a fiúkhoz képest. Amíg fiúknál az izom/zsír arány elsősorban a diabetes fennállásának idejével, a vércukorszintek variabilitásával, a HbA_{1c} szintjével és az inzulin adagjával függött össze, addig lányoknál az atherogen dyslipidaemiaindexszel (összkoleszterin/HDL-koleszterin) mutatott kapcsolatot.

Maffeis és munkacsoportja 3 és 18 év közötti (n = 314) 1-es típusú diabeteses lányok és fiúk cardiovascularis kockázati tényezőit, étkezési szokásait figyelték meg (12). A lányok (különösen a tinédzserkorúak) rosszabb lipidprofíllal rendelkeztek (p < 0,01) az azonos korú fiúkhoz képest. Az emelkedett LDL-koleszterin-koncentráció (ebben a vizsgálatban még a régebbi értéket vették figyelembe: > 2,6 mmol/l) összefüggést mutatott a nagyobb zsírfogyasztással (p = 0,0004). Az egyik lehetséges magyarázat szerint a lányok a testsúlyuk csökkentése érdekében preferálják a nagyobb zsír- és fehérjebevitellel és alacsony szénhidrát fogyasztásával járó étrendet (12).

Braffett és munkatársainak vizsgálata (n = 1441) során többek között az 1-es típusú felnőtt diabeteses nők és férfiak cardiovascularis kockázati tényezőit és eseményeik gyakoriságát hasonlították össze (10). A nőknél annak ellenére, hogy egyes cardiovascularis kockázati tényezők kedvezőbbnek bizonyultak [szignifikánsan alacsonyabb BMI (p = 0,006) és haskőrfogat (p < 0,001), vérnyomás (p < 0,001), trigliceridszint (p < 0,001), valamint szignifikánsan magasabb HDL-koleszterin-szint (p < 0,001)], nem lehetett kimutatni szignifikánsan alacsonyabb cardiovascularis esemény-előfordulást. Ennek okai lehetnek, hogy a vizsgált nők és férfiak LDL-koleszterin-szintje közel azonos volt (p = 0,53), a HbA_{1c}-értékek magasabbak voltak nőknél (p = 0,03). A nők pulzusa is szignifikánsan magasabbnak bizonyult (p < 0,001). Ezek mellett a kardioprotektív gyógyszerek szedésének aránya is szignifikánsan alacsonyabb volt nőknél a férfiakhoz képest: angiotenzinkonvertálóenzim-gátló (ACEI) (p = 0,001), angiotenzinreceptor-blokkoló (ARB) (p = 0,001), lipidcsökkentő kezelés (elsősorban statin) (p < 0,001).

Az 1-es típusú diabeteses nők és férfiak közti cardiovasculariskockázat-különbségnek a pontos okai még továbbra sem ismertek. Az eddigi megjelent eredmények azonban mindenképpen felhívják a figyelmet arra, hogy már a diagnózis felállításakor figyelniünk kell a lányok és fiúk kardioprotektív étrendjére, a kockázati tényezők megelőzésére, illetve célértékre történő kezelésére és nem utolsósorban a szülők edukációjára is.

A gestatiós diabeteses nő cardiovascularis kockázata

A gestatiós diabetes mellitus (GDM) olyan, különböző súlyosságú hyperglykaemiát okozó szénhidrátanyagcsere-zavar, amely első ízben a várandósság során jelentkezik, vagy kerül felismerésre (13). A GDM a várandósok körülbelül 14%-át érinti világszerte, amelynek több hajlamosító tényezője is ismert (2. táblázat) (14, 15).

2. táblázat. A GDM-re hajlamosító tényezők (14, 15)

Obesitas
Előhaladottabb életkor
Előzőleg gestatiós diabetes az anamnézisben
Diabetes a családi anamnézisben
PCOS
Etnikum (indián, ázsiai, spanyol, afroamerikai)

PCOS: polycystás ovarium szindróma

3. táblázat. Cardiovascularis változások a GDM során a fiziológiás várandóssághoz képest (15–21)

Fiziológiás várandósság	Gestatiós diabetes
↑ szívfrekvencia nő	↑↑ szívfrekvencia
↑ balkamra-falvastagság	↑↑ balkamra-falvastagság
↑ balkamra-tömeg	↑↑ balkamra-tömeg
	↓ bal kamra diasztolés és szisztolés funkció
	↓ myocardium kontraktilitás
	↑ hypertoniakockázat
	↑ praeclampsiakockázat
	↑ akut veseelégtelenség arány
	↑ stroke-kockázat
	↑ arrythmiák kialakulásai
↑ koleszterinszint	↑↑ koleszterinszint (?)*
↑ trigliceridszint	↑↑ trigliceridszint

*Cardiovasculariskockázat-emelő hatása a várandósság során az eddigi eredmények szerint nem igazolódott.

A GDM számos veszélyt jelent a várandósra, és a magzatra is (16). Nagyobb a magzati macrosomia, a polyhydramnion, a koraszülés, a császármetés és a perinatalis mortalitás kialakulásának esélye is. Több vizsgálatot végeztek már azzal kapcsolatban, hogy a GDM során mely cardiovascularis kockázati tényezők ismerhetők fel a fiziológiás várandóssághoz képest (3. táblázat) (15–21).

Zahid és munkatársainak vizsgálatában a korhoz, az etnikumhoz, a kísérőbetegségekhez, a biztosítás típusához és a szülés kimeneteléhez igazítás után is a GDM (n = 60 679 701) a cardiovascularis szövödmények (praeclampsia, peripartum cardiomyopathia, akut veseelégtelenség, stroke, arrhythmia) független kockázati tényezője maradt a GDM-mel nem kísért várandóssághoz képest (n = 2 435 301) (21). Ez az összefüggés akkor is fennállt, ha nem kísérte a GDM-et praeclampsia.

A várandósság során az ösztrogén-, a progeszteron- és a humán placentaris laktogénszint emelkedése, a máj lipidtermelésének fokozódása, valamint az inzulinszenzitivitás csökkenése következtében változnak a plazmalipidek szintjei (16, 20, 22). A várandósság alatti fiziológiás, 30-40%-os koleszterinszint-emelkedés tapasztalható elsősorban a 2. és a 3. trimeszterben. Az eddigi eredmények azonban nem igazolták, hogy a várandósság során emelkedett koleszterinszint növelné a cardiovascularis betegségek kialakulásának kockázatát (16, 22).

A szövödménnyel nem járó várandósság során a 2. és 3. trimeszterben átlagosan 2–4-sze-

resére nő a triglicerid koncentrációja (16, 20, 22). GDM-ben azonban ennek többszöröse is lehet (> 11,3 mmol/l), amely összefüggésbe hozható a praeclampsia, a pancreatitis és a hiperviszkozitás szindróma kialakulása kockázatának emelkedésével (22).

Azoknál a nőknél, akiknél GDM szerepel az anamnézisben, egy nemrég megjelent metaanalízis eredményei szerint több mint 2-szeresével emelkedett a cardiovascularis betegségek kialakulásának kockázata a nem GDM-es nőkhöz viszonyítva (23). A GDM után nő a coronariabetegség, a myocardialis infarktus, a szívélgtelenség, az angina pectoris, a cardiovascularis beavatkozások, a stroke és az ischaemiás stroke, a perifériás érbetegségek, valamint a vénás thromboembolia kialakulásának kockázata is (23). Ezeknél a nőknél 7–10-szer magasabb a 2-es típusú diabetes megjelenése, vagyis ez körülbelül minden 5. GDM-es anamnéziséű nőt érint (24). Emellett nagyobb a hypertonia és a dyslipidaemia kialakulásának esélye is (25).

Azoknál a nőknél azonban, akiknél a GDM után nem alakul ki 2-es típusú diabetes, egészségesen táplálkoznak, normál-BMI-vel rendelkeznek, rendszeresen mozognak és nem dohányoznak, a cardiovascularis betegségek kockázata jóval alacsonyabb, mint akik nem tartják be a kardioprotektív életmódot (15).

A 2-es típusú diabeteses, menopauzában lévő nők cardiovascularis kockázata

A menopauzában lévő nők körülbelül 60-70%-ánál tapasztalható testsúlygyarapodás (26). 50-60 éves korban átlagosan 0,68 kg az éves testsúlynövekedés, amely függetlennek bizonyult a kiindulási testsúlytól és a különböző etnikumhoz tartozástól is (27). A zsírszövet (főként a viscerális zsírszövet) növekedése mellett az izomtömeg már 30 éves kortól, átlagosan 3–8%-kal csökken évente (28). A testösszetétel változásai elsősorban a menopauza hormonváltozásai következtében alakulnak ki, majd ez a posztmenopauzában mérséklődik vagy stabilizálódik (26). A menopauza során kialakult változások növelik a nők cardiovascularis kockázatát (4. táblázat) (26, 29–31).

A Framingham vizsgálat volt az első, 1974-ben, amely kimutatta, hogy 2-es típusú diabeteses betegeknek a cardiovascularis események kockázata a két nem között eltérő (32). A férfiaknál a 2-es típusú diabetes diagnózisa utáni első 16 évben a cardiovascularis betegség következtében bekövetkezett halál 2-szer nagyobb volt a nem

4. táblázat. Menopauza és a cardiovascularis kockázati tényezők (26, 29–31)

↑ haskőrfogat
↑ VAT és ↑ SAT
↑ LDL-koleszterin
↓ HDL-koleszterin
↑ triglicerid
↓ inzulinszenzitivitás, szénhidrátanyagcsere-romlás
↑ vérnyomás

SAT: subcutaneous adipose tissue (subcutan zsírszövet),
VAT: visceral adipose tissue (visceralis zsírszövet)

diabetesesekhez képest. Ezzel szemben a 2-es típusú diabeteses nőknél ez az arány a diabéteszsel nem rendelkező nőkhöz viszonyítva 4,5-szer magasabb volt (32). Egy néhány évvel ezelőtt megjelent metaanalízis eredményei szerint is a diabeteses nők cardiovascularis halálózása nagyobb volt a diabeteses férfiakéhoz képest (relatív rizikó-arány 1,3) (33).

Peters és munkatársainak metaanalízise azt mutatta, hogy a 2-es típusú diabeteses nők 44%-kal nagyobb coronariabetegség-kockázattal rendelkeznek a diabeteses férfiakhoz képest (34).

Bár az ischaemiás stroke kialakulásának relatív kockázatában nem találtak lényeges különbséget a férfiak és nők között, de a halált okozó ischae-

miás stroke szignifikánsan magasabbnak bizonyult a diabeteses nőknél a férfiakhoz képest (33).

A 2-es típusú diabeteses nők és férfiak közti cardiovascularis esemény-, illetve halálózási-arány-különbséggel kapcsolatban már több lehetséges kockázati tényezőt mutattak ki, azonban a pontos mechanizmus még nem ismert (5. táblázat) (30–39).

A 2-es típusú diabeteses nők már a diagnózis felállításakor magasabb BMI-értékkel és hypertonia-előfordulási aránnyal rendelkeznek a férfiakhoz képest (29, 35). E mellett nagyobb volt az extrém obesitas (BMI > 40 ttkg/m²) aránya is nőknél (31). Amíg a 2-es típusú diabeteses nők nagyobb SAT-tal (subcutan zsírszövet, subcutaneous adipose tissue), haskőrfogattal és csípőkőrfogattal, addig a férfiak magasabb VAT-tal (visceralis zsírszövet, visceral adipose tissue) rendelkeznek. A SAT értéke 2-es típusú diabeteses, posztmenopauzában lévő nőknél volt a legnagyobb (29). Ezek az eredmények látszólag ellentmondanak annak, hogy a 2-es típusú diabeteses nők cardiovascularis kockázata nagyobb, de több oka is lehet annak, hogy ez mégsem érvényes nőknél. Egyrészt a SAT két réteggel rendelkezik, egy felszíni és egy mély réteggel (29). A SAT mély rétege szorosabb összefüggést mutat a kóros anyagcsere-paraméterekkel, összehasonlítva a felszíni réteggel (36). Feltételezhető, hogy a nőknél a SAT mélyebb rétege szaporodik fel elsősorban. A másik lehetséges magyarázat, hogy nőknél a BMI emelkedésével – kisebb mértékben ugyan, mint a férfiaknál, de – nő a VAT mennyisége is. A VAT nőknél, az eddigi eredmények szerint, szorosabb összefüggést mutat a metabolikus kockázati tényezőkkel és az inzulinrezisztenciával is összehasonlítva a férfiakkal (37).

A cardiovascularis kockázatot jelentő nem alkoholos zsírmáj betegség (NAFLD, non-alcoholic fatty liver disease) nagyobb arányban fordul elő 2-es típusú diabeteses betegekben (38). Egymásnak azonban ellentmondó eredmények jelentek meg azzal kapcsolatban, hogy van-e különbség a 2-es típusú diabeteses nők, illetve férfiak NAFLD-előfordulási aránya között? Míg *de Ritter* és munkatársai nem találtak különbséget a nemek között, addig *Succurro* és munkacsoportja a nőknél nagyobb arányban talált NAFLD-t a férfiakhoz képest (29, 38).

Eltérő eredmények jelentek meg azzal kapcsolatban is, hogy van-e különbség a 2-es típusú diabeteses nők és férfiak HbA_{1c}-értéke között (31, 39)? Az egyik vizsgálat eredménye nem talált lényeges különbséget, a másik azonban a nőknél magasabb HbA_{1c}-értéket írt le a férfiakhoz képest (31, 39). Az eddig megjelent eredmények

5. táblázat. Az 2-es típusú diabetesben szenvedő nők nagyobb cardiovascularis kockázatának lehetséges tényezői a férfiakhoz képest (30–39)

Nagyobb BMI és az extrém obesitas (BMI > 40 ttkg/m ²) aránya
Nagyobb SAT (elsősorban mélyebb réteg)
Szorosabb összefüggés a VAT-emelkedés és a metabolikus kockázati tényezők között
Nagyobb haskőrfogat
Nagyobb hypertoniaarány
Magasabb az LDL-koleszterin-koncentráció aránya
Alacsonyabb a HDL-koleszterin szintjének aránya
Kiseb a statint szedők aránya
ACEI-t vagy ARB-t szedők aránya kisebb
NAFLD (?)
Nagyobb HbA _{1c} -érték (?)
Anamnézisben gestatiós diabetes
PCOS
Szociológiai és gazdasági tényezők

ACEI: angiotenzinkonvertálóenzim-gátló, ARB: angiotenzinreceptor-blokkoló, NAFLD: non-alcoholic fatty liver disease (nem alkoholos zsírmáj betegség), PCOS: polycystás ovarium szindróma, SAT: subcutan zsírszövet (subcutaneous adipose tissue), VAT: visceralis zsírszövet (visceral adipose tissue)

szerint a 2-es típusú diabetes terápiájában újabban megjelent, cardiovascularis kockázatot csökkentő GLP-1-receptor-agonisták és SGLT-2-gátlók szedése során nem találtak különbséget a nemek között (40, 41).

2-es típusú diabeteses nőknél nagyobb arányban találtak magasabb LDL-koleszterin-szintet és alacsonyabb HDL-koleszterin-koncentrációt a férfiakhoz képest (30, 31). E mellett kisebb volt a koleszterincsökkentő, statint szedő nők aránya a férfiakhoz viszonyítva (30, 31).

Bár a vérnyomás célértékét körülbelül azonos mértékben érték el a 2-es típusú diabeteses nők és a férfiak, de kisebb volt az ACEI-t vagy ARB-t szedő nők aránya (30, 31).

Gulanski és munkatársai a 2-es típusú diabeteses nők és férfiak cardiovascularis kockázatának vizsgálata során a szociológiai és a gazdasági tényezőket is figyelembe vették (31). Eredményeik azt mutatták, hogy a nőknél nagyobb a válási arány, a depresszió, a szeparálódás vagy özvegyiség, alacsonyabb az iskolai végzettség és a havi jövedelem is a férfiakhoz képest.

Megbeszélés

Az 1-es és 2-es típusú diabeteses nők és a gestációs diabetesesek cardiovascularis kockázata szignifikánsan fokozott a hasonló korú egészséges kontrollokhoz és a diabeteses férfi betegekhez képest.

E betegeknek a szénhidrát-anyagcsere rendezése, a cardiovascularis kockázati tényezők megelőzése, felismerése, illetve célértékre történő kezelése továbbra is kiemelkedő jelentőségű. Nagyobb figyelmet kell fordítanunk a diabeteses nők tradicionális és nem tradicionális cardiovascularis kockázati tényezőire is.

További vizsgálatok eredményei döntik majd el, hogy szükség lesz-e arra, hogy különbséget tegyünk a nemek között a cardiovascularis kockázat megelőzésének, illetve csökkentésének terápiajában diabeteses betegek esetében.

Közleményem a 2023. április 21-én, a XXI. Szekszárdi Kardiológiai Napokon elhangzott előadás alapján készült.

Irodalom

1. Tsao CW, et al. Heart disease and stroke statistics – 2022 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2022;145:e153-e639.
2. Rawshani A, et al. Excess mortality and cardiovascular disease in young adults with type 1 diabetes in relation to age at onset: a nationwide, register-based cohort study. *Lancet* 2018;392:477-86. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31506-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31506-X)
3. Juutilainen A, Kortelainen S, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Gender difference in the impact of type 2 diabetes on coronary heart disease risk. *Diabetes Care* 2004;27:2898-904. <https://doi.org/10.2337/diacare.27.12.2898>
4. Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Research Group. Risk factors for cardiovascular disease in type 1 diabetes. *Diabetes* 2016;65:1370-9. <https://doi.org/10.2337/db15-1517>
5. Huxley RR, Peters SAE, Mishra GD, Woodward M. Risk of all-cause mortality and vascular events in women versus men with type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;3:198-206. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(14\)70248-7](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(14)70248-7)
6. Huxley RR, Barzi F, Woodward M. Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: meta-analysis of 37 prospective cohort studies. *BMJ* 2006;332:73-6. <https://doi.org/10.1136/bmj.38678.389583.7C>
7. Bak JCG, et al. Gender gaps in the type 1 diabetes care. *Acta Diabetol* 2023;60:425-34. <https://doi.org/10.1007/s00592-022-02023-6>
8. Gerstl EM, et al. Metabolic control as reflected by HbA1c in children, adolescents and young adults with type 1 diabetes mellitus: combined longitudinal analysis including 27,035 patients from 207 centers in Germany and Austria during the last decade. *Eur J Pediatr* 2008;167:447-53. <https://doi.org/10.1007/s00431-007-0586-9>
9. Manicardi V, et al. Gender-disparities in adults with type 1 diabetes: more than a quality of care issue. A cross-sectional observational study from the AMD annals initiative. *PLOS ONE* 2016;11:e0162960. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0162960>
10. Braffett BH, et al. Cardiometabolic risk factors and incident cardiovascular disease events in women vs men with type 1 diabetes. *JAMA Netw Open* 2022;5:e2230710. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.30710>
11. Brener A, et al. Sex differences on body composition in youth with type 1 diabetes and its predictive value in cardiovascular disease risk assessment. *Diabetes Metab Res Rev* 2023;39:3584. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3584>
12. Maffei C, et al. Sex differences in cardiovascular risk factors of children and adolescents with type 1 diabetes mellitus: A role for diet? *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2022;32:1045-54. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2021.11.009>
13. A Belügyminisztérium egészségügyi szakmai irányelve a diabetes mellitus kórismezéséről, a cukorbetegség antihyperglykaemiás kezeléséről és gondozásáról felnőttkorban. *Egészségügyi Közlöny* 2023;13:1160.
14. Plows JF, Stanley JL, Baker PN, Reynolds CM, Vickers MH. The pathophysiology of gestational diabetes mellitus. *Int J Mol Sci* 2018;19:3342. <https://doi.org/10.3390/ijms19113342>

15. Alkhatib B, Salimi S, Jabari M, Padmanabhan V, Vyas AK. Impact of adverse gestational milieu on maternal cardiovascular health. *Endocrinol* 2023;164:1-13. <https://doi.org/10.1210/endo/bqad060>
16. Khan SS, Cameron NA, Lindley KJ. Pregnancy as an early cardiovascular moment: peripartum cardiovascular health. *Circ Res* 2023;132:1584-606. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.123.322001>
17. Thilaganathan B, Kalafat E. Cardiovascular system in pre-eclampsia and beyond. *Hypertension* 2019;73:522-31. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11191>
18. Melchiorre K, Sutherland GR, Baltabaeva A, Liberati M, Thilaganathan B. Maternal cardiac dysfunction and remodeling in women with preeclampsia at term. *Hypertension* 2011;57:85-93. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.162321>
19. Thirunavukarasu S, et al. Maternal cardiac changes in women with obesity and gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2022;45:3007-15. <https://doi.org/10.2337/dc22-0401>
20. Ábel T, Fülöp V (szerk.). Dyslipidaemiák fogamzóképes korban. Anyagcsere zavarak hatása a fertilitásra és a terhességi kórképekre. ISBN: 978-615-5626-41-8:236-48. 2019.
21. Zahid S, et al. Trends, predictors, and outcomes of cardiovascular complications at delivery associated with gestational diabetes: A national inpatient sample analysis (2004-2019). *J Am Heart Assoc* 2022;11:e026786. <https://doi.org/10.1161/JAHA.122.026786>
22. Lumsden RH, Pagidipati N. Management of cardiovascular risk factors during pregnancy. *Heart* 2022;108:1438-44. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2021-319606>
23. Xie W, Wang Y, Xiao S, Qiu L, Yu Y, Zhang Z. Association of gestational diabetes mellitus with overall and type specific cardiovascular and cerebrovascular diseases: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2022;378:e070244. <https://doi.org/10.1136/bmj-2022-070244>
24. Quesada O, Scantlebury DC, Briller JE, Michos ED, Aggarwal NR. Markers of cardiovascular risk associated with pregnancy. *Curr Cardiol Rep* 2023;25:77-87. <https://doi.org/10.1007/s11886-022-01830-1>
25. Lee SM, et al. Long-term cardiovascular outcomes of gestational diabetes mellitus: a prospective UK Biobank study. *Cardiovasc Diabetol* 2022;21:221. <https://doi.org/10.1186/s12933-022-01663-w>
26. Kodoth V, Scaccia S, Aggarwal B. Adverse changes in body composition during the menopause transition and relation to cardiovascular risk: a contemporary review. *Womens Health Rep* 2022;3:573-81. <https://doi.org/10.1089/whr.2021.0119>
27. Karvonen-Gutierrez C, Kim C. Association of mid-life changes in body size, body composition and obesity status with the menopausal transition. *Healthcare (Basel)* 2016;4:42. <https://doi.org/10.3390/healthcare4030042>
28. Volpi E, Nazemi R, Fujita S. Muscle tissue changes with aging. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2004;7:405-10. <https://doi.org/10.1097/01.mco.0000134362.76653.b2>
29. de Ritter R, et al. Sex differences in body composition in people with prediabetes and type 2 diabetes as compared with people with normal glucose metabolism: the Maastricht Study. *Diabetologia* 2023;66:861-72. <https://doi.org/10.1007/s00125-023-05880-0>
30. Al-Salameh A, Bouzegaoui NE, Saraval-Gross M. Diabetes and cardiovascular risk according to sex: An overview of epidemiological data from the early Framingham reports to the cardiovascular outcomes trials. *Ann Endocrinol (Paris)* 2023;84:57-68. <https://doi.org/10.1016/j.ando.2022.09.023>
31. Gulanski BI, et al. Higher burden of cardiometabolic and socioeconomic risk factors in women with type 2 diabetes: an analysis of the Glycemic Reduction Approaches in Diabetes (GRADE) baseline cohort. *BMJ Open Diab Res Care* 2023;11:e003159. <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2022-003159>
32. Garcia MJ, McNamara PM, Gordon T, Kannel WB. Morbidity and mortality in diabetics in the Framingham population. Sixteen year follow-up study. *Diabetes* 1974;23:105-11. <https://doi.org/10.2337/diab.23.2.105>
33. Wang Y, et al. Sex differences in the association between diabetes and risk of cardiovascular disease, cancer, and all-cause and cause specific mortality: a systematic review and meta-analysis of 5.162.654 participants. *BMC Med* 2019;17:136. <https://doi.org/10.1186/s12916-019-1355-0>
34. Peters SAE, Huxley RR, Woodward M. Diabetes as risk factor for incident coronary heart disease in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of 64 cohorts including 858.507 individuals and 28.203 coronary events. *Diabetologia* 2014;57:1542-51. <https://doi.org/10.1007/s00125-014-3260-6>
35. Kautzky-Willer A, Leutner M, Harreiter J. Sex differences in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2023;66:986-1002. <https://doi.org/10.1007/s00125-023-05891-x>
36. Brandt T, et al. Superficial vs deep subcutaneous adipose tissue: sex-specific associations with hepatic steatosis and metabolic traits. *J Clin Endocrinol* 2021;106:e3881-9. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab426>
37. Fox CS, et al. Abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue compartments: association with metabolic risk factors in the Framingham Heart Study. *Circulation* 2007;116:39-48. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.675355>
38. Succurro E, et al. Sex-specific differences in prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in subjects with prediabetes and type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2022;190:110027. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2022.110027>
39. Ohkuma T, Iwase M, Fujii H, Kitazono T. Sex differences in cardiovascular risk, lifestyle, and psychological factors in patients with type 2 diabetes: the Fukuoka Diabetes Registry. *Biol Sex Differ* 2023;14:32. <https://doi.org/10.1186/s13293-023-00517-8>
40. Leiter LA, et al. Cardiovascular risk reduction with once-weekly semaglutide in subjects with type 2 diabetes: a post hoc analysis of gender, age, and baseline CV risk profile in the SUSTAIN 6 trial. *Cardiovasc Diabetol* 2019;18:73. <https://doi.org/10.1186/s12933-019-0871-8>
41. O'Donoghue ML, et al. The efficacy and safety of dapagliflozin in women and men with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2021;64:1226-34. <https://doi.org/10.1007/s00125-021-05399-2>



Nőgyógyászati hormonterápia és a cardiovascularis rizikó. – 2. rész: a menopauzális hormonterápia

LÁSZLÓ ÁDÁM

GYNAECOLOGICAL HORMONE THERAPY AND CARDIOVASCULAR RISK. PART 2: MENOPAUSAL HORMONE THERAPY

Cardiovascularis vonatkozásai szempontjából a hormonális fogamzásgátlás mellett a menopauzális hormonterápia bír kiemelkedő klinikai jelentőséggel. Ha a menopauzális hormonterápiát 60 évesnél fiatalabb nők, illetve a menopauza után kevesebb mint tíz évvel kezdik el, csökken a koszorúér-betegségek kockázata és a mortalitás. Hagyományos, tablettás menopauzális hormonterápia mellett a vénás thromboembóliák és a stroke rizikója kisfokban nő, transzdermalis bevétel esetén azonban nem. A 60 év feletti nőkben elkezdve a menopauzális hormonterápia fokozza a cardiovascularis események kockázatát, ezért a menopauzális hormonterápiát érdemes elkezdni a menopauza szindróma tüneteinek (elsősorban a hőhullámok) megjelenésekor, lehetőleg fiatalabb korban. A súlyos késői szövődmények megelőzése céljából korai petefészek-elégtelenségben és korai menopauzában a menopauzális hormonterápia megkezdése és folytatása legalább a természetes menopauza idejéig mindenképpen szükséges. Az alábbiakban a terápia és az alternatív kezelési lehetőségek cardiovascularis vonatkozásait foglaljuk össze.

**hormonális kezelés,
menopauzális hormonterápia,
cardiovascularis kockázat,
hormonális fogamzásgátlás,
nők egészsége**

Concerning cardiovascular (CV) risk, beside hormonal contraception, menopausal hormone therapy (MHT) has a pre-eminent clinical significance. If women start MHT younger than 60 years of age, or within 10 years after their menopausal transition, the risk of coronary diseases and mortality too decreases. Conventional oral MHT slightly increases the risk of venous thromboembolism (VTE) and stroke, while transdermal admission does not it. MHT initiated in women above 60, raise the risk of cardiovascular (CV) diseases, thus it is useful to start MHT at the onset of menopause syndrome signs (primarily hot flashes), preferably at a younger age. Preventing serious late complications to start and continue MHT at least until natural menopause is essential in premature ovarian insufficiency and early menopause. Below, we summarize the CV implications of MHT and its alternative treatment options.

**hormone therapy,
menopausal hormone therapy,
cardiovascular risk,
hormonal contraception,
women's health**

dr. LÁSZLÓ Ádám (levelezési cím/correspondence): Budapesti Bajcsy-Zsilinszky Kórház és Rendelőintézet, Szülészeti-nőgyógyászati Osztály/Bajcsy-Zsilinszky Hospital, Budapest, Department of Obstetrics and Gynecology; H-1106 Budapest, Maglódi út 89–91. E-mail: laszlo.adam@bajcsy.hu

Érkezett: 2023. szeptember 21. Elfogadva: 2023. november 27.

<https://doi.org/10.33616/lam.34.0039>

Bevezetés: a menopauzális hormonterápia

A cardiovascularis (CV) kockázat szempontjából a hormonális fogamzásgátlás mellett a menopauzális hormonterápia (MHT) bír kiemelkedő kli-

nikai jelentőséggel. Az MHT a menopauza szindróma kezelésére szolgál. Hipoösztrógen állapotokban, például korai petefészek-elégtelenségben az MHT akkor is szükséges, ha a beteg teljesen panaszmentes. Az MHT definíciója: vagy tüszőhormon önmagában, vagy progesztogénnel kombináltan (a progesztogén kompo-

A nők férfiakkal szembeni előnye coronariabetegség, főleg akut myocardialis infarktus vonatkozásában a menopauzát követően megfordul: a nőkben ezek a betegségek gyakoribbá válnak.

nensre kizárólag a méhnyálkahártya védelme, a hyperplasia és az endometriumrák megelőzése céljából van szükség, méheltávolítás után ezért csak ösztrogént adunk). A készítmények ösztrogénkomponense vagy kancszérumból nyert úgynevezett konjugált ösztrogén (CEE), ez az USA-ban leginkább használt protokoll, vagy 17 β -ösztrodiol, ez az európai – és hazai – „gold standard”. Az MHT CV vonatkozásokkal is rendelkező alternatívái a szövetspecifikus tibolon, a szelektív ösztrogén- és progeszteronreceptor-modulátorok, valamint a növényi eredetű fitoösztrogének és izoflavonok.

Az MHT és a CV prevenció kérdéseiről a LAM hasábjain 2012-ben jelent meg részletes összefoglaló (1).

Előzmények

Régóta ismert, hogy a nők férfiakkal szembeni előnye coronariabetegség, főleg akut myocardialis infarktus (AMI) vonatkozásában a menopauzát (azaz a menstruáció megszűntét, pontosabban: az első kimaradt havi vérzést) követően megfordul: a nőkben ezek a betegségek gyakoribbá válnak. Ennek hátterében többek között a tüszőhormon-termelés menopauza utáni fokozatos csökkenése áll (2).

A mintegy 40 korábbi megfigyeléses tanulmány a tüszőhormonnak a lipid- és szénhidrátanyagcserére, a veseműködésre gyakorolt előnyös hatásaira hívták fel a figyelmet. Az ösztrogén közvetlen CV hatásokkal is rendelkezik, jelzi ezt az is, hogy a szívben és az erek endotheliumában a vasodilatációért és a thrombocytáaggregáció gátlásáért felelős ösztrogénreceptorok mutathatók ki. A korai eredmények alapján úgy tűnt, hogy az MHT hatására a coronariabetegség és AMI incidenciája és a teljes mortalitás csökken. Mindezek alapján feltételezték, hogy az ösztrogén alkalmas CV prevencióra. Az első két nagyobb, randomizált, placebokontrollált vizsgálat (RCT): az úgynevezett HERS (3) és az ERA (4) tanulmány azonban azt találta, hogy posztmenopauzás, már coronariabetegségben szenvedő nőkben az MHT nem csökkentette a CV kockázatot, sőt: növelte a stroke és a tüdőembólia rizikóját. 2001-ben az úgynevezett EPAT vizsgálat

(5) szerint viszont fiatalabb nőkben (átlagosan 10 évvel voltak fiatalabbak, mint a HERS és az ERA tanulmányokban vizsgált alanyok) az atherosclerosis progressziója csökkent, ez lehet az úgynevezett „időzítélmélet” (lásd lentebb) első bizonyítéka.

2002-ben, az első igazán nagy betegszámon végzett RCT: a híres-hírhejt Women’s Health Initiative vizsgálat (WHI) azt találta, hogy az MHT nem csökkentette, hanem – legalábbis a teljes vizsgált populációra vonatkoztatva – növelte a coronariabetegség és az AMI, a stroke, a vénás thromboemboliák (VTE) rizikóját, de a teljes halálozás nem változott (6). A bevásztott betegek vagy csak CEE-t (méheltávolítás után), vagy CEE-t és medroxi-progeszteron acetátot (MPA-t) kaptak. Ezeket az eredményeket megerősítette az úgynevezett Million Women Study: MHT mellett nőtt a CV szövődmények, elsősorban a VTE rizikója (7). A WHI vizsgálatot utóbb számos kritika illette: a bevásztás során a betegek átlagos életkora 63,3 év (!) volt, és volt olyan is, aki 76 évesen kezdte el a kezelést. A betegek jelentős hányada az MHT-t indikáció nélkül is, azaz sokszor teljesen panaszmentes állapotban kezdte el a „megfiatalosodás” reményében. A WHI eredményeit a laikus – és sajnos a nem laikus – sajtó nem megfelelően interpretálta, ami azután súlyos következményekkel járt: sok százezer, a kezeléssel egyébként teljesen elégedett nő hagyta abba az MHT használatát, elsősorban az emlőráktól és az AMI-től való félelmében. A menopauza szindróma sokszor súlyos tünetei (hőhullámok, alvászavar, hüvelyszárazság stb.) visszatértek, és egy releváns tanulmány szerint összefüggés mutatható ki az MHT elmaradása és a mortalitás növekedése között (8). A WHI tanulmány későbbi reanalízisei azután bebizonyították, hogy számos eredmény torzított, és a – például Európában és hazánkban – megfelelően kezelt populációra nem vonatkoztathatóak. A WHI eredményeinek újraértékelése, valamint a WHI publikálása óta eltelt több mint 20 évben közölt számos újabb tanulmány és metaanalízis (9–11) alapján ma már tisztább képet látunk az MHT CV vonatkozásairól, a következőkben ezeket foglaljuk össze.

Vénás thromboemboliák

A fentiekben láthattuk, hogy a kombinált orális fogamzásgátlók ösztrogénkomponense dózisfüggő módon növeli a VTE kockázatát. Ezt azután az MHT-ban adott tüszőhormon vonatkozásában több vizsgálat, többek között a fentebb

már citált WHI tanulmány is megerősítette: az MHT kis mértékben ugyan, de növelte a VTE kockázatát, ugyanakkor az abszolút rizikó alacsony maradt (6). A kockázatnövekedés az MHT elkezdésének első egy-két évében, és 60 éves kor felett a legjelentősebb (HR = 1,74) (9, 12, 13). Posztmenopauzában – ellentétben a nem-teljesség korával – nem csak a tüszőhormon, hanem a progesztogének önmagukban is növelik a VTE kockázatát, ilyen szempontból a természetes (mikronizált) progeszteron és a didrogeszteron előnyösebb, mint a többi szintetikus gesztagén (9, 12). Transzdermalis bevitel esetén viszont a VTE kockázata nem nő, sőt: transzdermalisan még obesitas és pozitív családi VTE anamnézis esetén is adható (9, 12, 13).

Akut myocardialis infarktus. Az időzítéselmélet

A WHI vizsgálat adatainak újraértékelésekor kiderült, hogy a csak CEE-karban a coronariabetegség rizikója nem változott (HR = 0,91), és a 60 év alattiakban, illetve a menopauza után 10 éven belül elkezdett csak CEE, illetve CEE + MPA terápia mellett a coronariabetegségek kockázata szignifikánsan csökkent (HR = 0,56 és 0,76) (14). A WHI vizsgálatban részt vevő betegek utánvizsgálata bizonyította, hogy a 60 év alattiakban a 11 éves nyomon követés során az MHT-t használókban a coronariaesemények száma (HR = 0,59), az AMI kockázata (HR = 0,54), valamint a teljes mortalitás (HR = 0,73) csökkent (15). Huszonhárom placebokontrollált vizsgálat (RCT) 191 340 betegadatainak metaanalízise megerősítette, hogy a 60 éves kor előtt megkezdett MHT-használókban lényegesen csökken (HR = 0,68) a coronariaesemények száma (9). Ugyanezt találta egy svéd tanulmány (HR = 0,56) (13) és az úgynevezett Nurses' Health Study is (csak ösztrogén mellett HR = 0,66, progesztogénnel kombinálva 0,72) (17). Egy 2011-ben publikált vizsgálat szerint kombinált MHT mellett az AMI kockázata a használat első 6 évében még nem, de utána több mint felére (HR = 0,46) csökkent, e szerint az AMI vonatkozásában a hosszabb távú kezelés volna előnyös (18). Az úgynevezett dán tanulmányban a fiatal, 50 év körüli menopauzatünetes betegekben az MHT 10 év alatt a felére csökkentette a CV és AMI-rizikót és a mortalitást (19). Ugyanakkor az úgynevezett Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS) vizsgálatban alacsony dózísú orális CEE-t vagy transzdermalis ösztradiolt használtak és mérték a carotisartéria falvastagságát és a coronariák calci-

umtartalmát, és következtetésük szerint az MHT nem csökkentette az atherosclerosis mértékét (20), sőt az is felvetődött, hogy az MHT fokozza a coronariákban lerakódott thromboticus plakk rupturájának a veszélyét (21).

Felmerül a kérdés, hogy egy MHT-használat alatt kialakult AMI miatt fel kell-e függeszteni az egyébként sikeres hormonterápiát? Egy 2011-ben közzétett vizsgálatban olyan nők szerepeltek, akik AMI miatt abbahagyták az MHT-t, majd rövidesen ismét elkezdték, a kontrollcsoportot pedig azok alkották, akik az AMI után végleg elhagyták az MHT-t. A két csoport között nem találtak különbséget sem az ismételt infarktuszok, sem a CV mortalitás tekintetében, ami azt sugallja, hogy másodlagos prevencióra az MHT ugyan nem javasolt, de felfüggeszteni egy már megkezdett MHT-t nem szükséges (22).

A WHI eredményeinek publikálása óta eltelt időben tehát számos új megfigyeléses tanulmány és – többek között egy 2015-ben publikált – metaanalízis (9) bizonyította, hogy a cardiovascularis szempontból egészséges, viszonylag fiatal (azaz 60 év alatti), posztmenopauzában lévő nők esetén, akikben az érrendszer még viszonylag egészséges, illetve a coronariákban nincs még jelentős érlemeszesedés, a menopauzát követő legfeljebb 10 éven belül elkezdett MHT csökkenti a coronariabetegség rizikóját és a halálozást (1, 11, 14, 17, 18, 23). Ezt a jelenséget a szakirodalom „időzítéselméletnek” nevezte el (24, 25). Ennek valamelyest ellentmond az, hogy nagy kohort tanulmányok szerint a természetes menopauza nem növeli a nők CV kockázatát (26).

Az „időzítéselmélet” nem csak a coronariaeseményekre, hanem a teljes mortalitásra is igaz: több újabb tanulmány, majd egy 119 118 nőre kiterjedő 30 RCT adatait feldolgozó metaanalízis szerint a 60 év alattiakban elkezdett MHT szignifikánsan csökkentette a teljes mortalitást, míg a 60 év feletiekben nem változtatta meg (27).

Mindezek alapján a Nemzetközi és a Magyar Menopausa Társaság állásfoglalásai szerint az MHT-t a panaszok jelentkezésekor, minél korábban javasolt elkezdni (11, 28, 29).

Azokban a nőkben, akik már valamilyen CV betegségben szenvednek, az MHT növeli a coronariabetegségek és az AMI kockázatát, ezért az MHT másodlagos prevencióra biztosan nem alkalmas.

A 45 évesnél fiatalabb korban bekövetkező természetes vagy sebészi menopauza a stroke kockázatát is növeli.

Stroke

A 45 évesnél fiatalabb korban bekövetkező természetes vagy sebészi (kétoldali petefészkek eltávolítást követő) menopauza nem csak a coronariabetegségek, hanem a stroke kockázatát is növeli. Ez azt sugallja, hogy a tüszőhormon véd a stroke kialakulásával szemben. Ezzel ellentétben az első két nagyobb RCT: a már említett

HERS (3) és az ERA tanulmány (4) szerint a már coronariabeteg nőkben CEE önmagában vagy MPA-val kombináltan növelte a stroke kockázatát. Ezt a WHI tanulmány adatai is alátámasztották: a teljes populációra vonatkoztatva MHT hatására nőtt elsősorban az ischaemiás stroke kockázata (HR = 1,29) (6). A kockázat növekedése – szemben az AMI-

rizikóval – független a MHT megkezdésének időpontjától és a kezelés tartamától. Jelen tudásunk szerint tehát a *per os* adott MHT szokványos dózisban nemcsak az idősebbekben, hanem a 60 év alattiakban is, kis mértékben ugyan, de növeli a stroke-rizikót. Ez vonatkozik az önmagában csak ösztrogénnel végzett kezelésre is. Ezzel ellentétben transzdermalis hormonbevitel esetén a stroke-kockázat nem nő (RR = 0,95) (30). A nemzetközi és hazai menopauzatársaság ajánlása ezért is hangsúlyozza a transzdermalis MHT jelentőségét (11, 28, 29).

Míndezek alapján az MHT sem elsődleges, sem másodlagos stroke-prevencióra nem javasolt (11, 28, 29).

Az MHT egyéb cardiovascularis vonatkozású hatásai

MHT során a szisztolés vérnyomás nem változik, a diasztolés vérnyomás szignifikánsan csökken, az endothel diszfunkcióját leginkább jelző microalbuminuria szignifikánsan csökken, a szérumkreatinin-szint és a glomerularis filtrációs ráta nem változik. A tüszőhormonnak a szénhidrát-anyagcserére kifejtett előnyös hatása révén az MHT-t használókban szignifikánsan ritkább a cukorbetegség (diabetes mellitus, DM) előfordulása: 8500 nő adatait életkorra, szülésszámra, testtömegindexre, hypertóniára, előzetes méheltávolításra egyeztetve az újonnan jelentkező DM-esetek számát korábbi MHT-használókban és jelenlegi használókban is kevesebbnek találták

(HR = 0,81, illetve 0,31–0,53) (32). Az MHT javítja a lipidprofilot, csökkenti az inzulinrezisztenciát, és csökkenti a metabolikus szindróma rizikóját, és – nem utolsósorban – szignifikánsan javítja az életminőséget (28, 29).

Egyéb hormonális kezelések cardiovascularis vonatkozásai

A tibolon az MHT-hoz hasonló hatású szövet-specifikus szintetikus szteroid, amely a szervezetben három, ösztrogén-, progeszteron-, és androgén hatású izomerre bomlik. Ösztrogén hatású a csontra, hüvelyre és központi idegrendszerre, progeszteronszerű hatású az emlőre és a méhnyálkahártyára, androgén hatású a libidóra, ezek mind előnyös hatások (33). Az MHT megfelelő alternatívája, csökkenti a hőhullámokat és a menopauza szindróma egyéb tüneteit. Különösen előnyös szexuális diszfunkcióban (libido és szexuális fantáziálás csökkenése, dyspareunia stb.). Hatvanévesnél fiatalabbakban nincsen CV hatása, de 60 éves kor felett elkezdve növeli a stroke kockázatát (33). Sem elsődleges, sem másodlagos CV prevencióra nem javasolják.

A szelektív ösztrogénreceptor-modulátorok (SERM-ek) közül a raloxifen elsősorban osteológiai kezelésre használatos: posztmenopauzában növeli a csontsűrűséget és csökkenti a törési rizikót (34). Előnye, hogy csökkenti az emlőrák kockázatát (ösztrogénreceptor-pozitív esetekben a HR = 0,56) (34). Az AMI rizikót nem változtatja meg, de növeli a VTE kockázatát (HR = 1,52) (35, 36). A stroke kockázatát nem, de a fatális kimenetű stroke kockázatát szintén növeli (HR = 1,49). Mellékhatásként hőhullámokat okozhat, ezért a használata leginkább akkor jön szóba, ha csontritkulás áll fenn, MHT ellenjavallt, és – már – nincsenek menopauza szindróma tünetek (35, 36). Egy másik SERM, a bazedoxifen CEE-val kombinálva (ez az úgynevezett Tissue Selective Estrogen Complex, TSEC) előnyös hormonterápiát biztosít menopauza szindrómás betegekben (sajnos hazánkban nem kapható), de a hosszabb távú biztonságosi adatok még nem állnak rendelkezésre (37, 38). A SERM-ek közé tartozik a tamoxifen: az emlőben gátolja az ösztrodiolreceptorhoz való kötődését, ezért az emlőrák adjuváns kezelésében kiterjedten használják (39). A lazovoxifen csak néhány országban érhető el. Csökkenti a coronariabetegségek kockázatát (HR = 0,64), nem emeli a stroke és a fatális kimenetű stroke rizikóját, de a VTE incidenciáját növeli (HR = 2,11) (39).

Magyarországon az alulkezeltség elképesztő mértékű: a menopauzális hormonterápiára szoruló betegek kevesebb mint 3%-a részesül a megfelelő kezelésben.

A növényi eredetű fitoösztrogének, fito-SERM-ek, izoflavonok népszerűek, vény nélkül kaphatók; becsült hatékonyságuk körülbelül ezredrésze a 17 β -ösztadiolénak. Vannak előnyös csonthatásai, a CV szövődmények kockázatát valószínűleg nem növelik, de a nagy RCT-k még hiányoznak. Alkalmazásuknak határt szab továbbá az, hogy közlemények jelentek meg súlyos mellékhatásokról és gyógyszerkölsönhatásokról (40). Az MHT-t nem helyettesíthetik, leginkább akkor jönnek szóba, ha a beteg nem akar hormontartalmú gyógyszert használni, vagy ennek orvosi ellenjavallata áll fenn, és ha a tünetek enyhék (40, 41).

Összefoglalás

Ha az MHT-t 60 évesnél fiatalabb nők, illetve a menopauza után kevesebb mint tíz évvel kezdik el, a teljes mortalitás és a coronariabetegségek, elsősorban az AMI incidenciája csökken (HR = 0,70, illetve 0,52). Kisfokban, statisztikailag nem szignifikáns mértékben nő a stroke kockázata (HR = 1,37), és szignifikánsan nő a VTE kockázata (HR = 1,74). Ha az MHT 60 évesnél idősebb nőben, vagy több mint tíz évvel a menopauza után kezdődik, nő a VTE és a stroke kockázata, de ez a coronariabetegségekkel kapcsolatban nem bizonyított.

A WHI tanulmány hibái és hiányosságai, vala-

mint az elmúlt 20 év sok új eredményének bizonyítóereje ellenére a hazai média, az internet, és sok orvos ma is lebeszéli a rászoruló betegeket az MHT használatáról. Az MHT-ra hipoösztrogén állapotokban (például korai petefészkek-elégtelenségben), illetve viszonylag fiatal, azaz a 60 év alatti, menopauza szindrómában szenvedő nők esetén van szükség (a peri- és posztmenopauzában lévő nők körülbelül 75%-ának vannak kisebb-nagyobb panaszai), és ebben a korcsoportban az MHT biztonságosan adható, csökkenti a CV morbiditást és a mortalitást, és általában használatának előnyei messze felülmúlják a hátrányokat. Transzdermalis bevétel esetén az MHT nem növeli sem a stroke, sem a VTE rizikóját. Az MHT-t a tünetek jelentkezésekor javasolt megkezdeni, és azok megszűntéig folytatni egyénre szabott módon, a beteg igényeinek, elvárásainak, kívánságainak megfelelően, éves ellenőrzések mellett (11, 28, 29).

Magyarországon az alulkezeltség elképesztő mértékű: az MHT-ra szoruló betegek kevesebb mint 3%-a részesül a megfelelő kezelésben. Ennek legfőbb oka a valójában nagyon ritka mellékhatásoktól való félelem, a beteg esetleges veszélyektől való megóvásának hamis illúziója. Sokszor tapasztaljuk, hogy a panaszok miatt egyébként indokolt MHT-t az orvos nem javasolja, sőt esetleg még annak abbahagyására is rábeszéli a beteget.

Irodalom

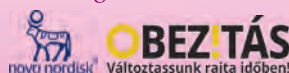
- László Á. Alkalmos-e a menopauzális hormonterápia cardiovascularis prevencióra? *LAM* 2012;22: 582-9.
- László Á, Jakab A. Szív- és érrendszeri betegségek. In: László Á, Jakab A. Menopauzális Medicina. Budapest: Oriold és társai Kft.; 2021. pp. 79-84.
- Hulley S, Grady D, Bush T, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA* 1998;280:605-13. <https://doi.org/10.1001/jama.280.7.605>
- Herrington DM, Reboussin DM, Brosnihan KB, et al. Effects of estrogen replacement on the progression of coronary artery atherosclerosis. *N Engl J Med* 2000;343:522-9. <https://doi.org/10.1056/NEJM200008243430801>
- Hodis HN, Mack WJ, Lobo RA, et al. Estrogen in the prevention of atherosclerosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2001;135:939-53. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-135-11-200112040-00005>
- Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:321-33. <https://doi.org/10.1001/jama.288.3.321>
- Beral V, Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the million women study. *Lancet* 2003;362:419-27. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)14596-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)14596-5)
- Salpeter SR, Walsh JME, Greyber E, Salpeter EE. Coronary heart disease events associated with hormone therapy in younger and older women: a meta-analysis. *J Gen Intern Med* 2006;21:363-6. <https://doi.org/10.1111/j.1525-1497.2006.04008.x>
- Boardman HMP, Hartley L, Eisinga A. Hormone therapy for preventing cardiovascular disease in post menopausal women. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 10 March 2015. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002229.pub4>
- Xie M Q, Xie X Q. Benefits and risks of menopausal hormone therapy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 30 September 2023. <https://doi.org/10.12290/xhyxzz.2023-0130>
- László Á, Jakab A. Az MHT cardiovascularis vonatkozásai. In: László Á, Jakab A. Menopauzális Medicina. Budapest: Oriold és társai Kft.; 2021. pp. 166-78.
- Tremollieres F, Brincat M, Erel CT, et al. EMAS position statement: Managing meno-pausal women with a personal or family history of VTE. *Maturitas* 2011;69:195-8. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2011.03.011>
- Canonico M, Plu-Bureau G, Lowe GD, Scarabin PY. Hor-

- mone replacement therapy and risk of venous thromboembolism in postmenopausal women: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2008;336:1227-31. <https://doi.org/10.1136/bmj.39555.441944.BE>
14. Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years after menopause. *JAMA* 2007;297:1465-77. <https://doi.org/10.1001/jama.297.13.1465>
 15. LaCroix AZ, Chlebowski RT, Manson JE, et al. for the WHI Investigators. Health outcomes after stopping conjugated equine estrogens among postmenopausal women with prior hysterectomy: a randomized controlled trial. *JAMA* 2011;305:1305-14. <https://doi.org/10.1001/jama.2011.382>
 16. Lokkegaard E, Lidegaard O, Moller LN, et al. Hormone replacement therapy in Denmark, 1995-2004. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2007;86:1342-51. <https://doi.org/10.1080/00016340701505523>
 17. Grodstein F, Manson JE, Stampfer MJ. Hormone therapy and coronary heart disease: the role of time since menopause and age at hormone initiation. *J Women's Health* 2006;15:35-44. <https://doi.org/10.1089/jwh.2006.15.35>
 18. Harman SM. Timing and duration of menopausal hormone treatment may affect cardiovascular outcomes. *Am J Med* 2011;124:199-205. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2010.09.021>
 19. Bretler D-M, Hansen PR, Sorensen R. Discontinuation of hormone replacement therapy after myocardial infarction and short term risk of adverse cardiovascular events: nationwide cohort study. *BMJ* 2012;344:e1802. <https://doi.org/10.1136/bmj.e1802>
 20. Harman SM, Black DM, Naftolin F, et al. Arterial imaging outcomes and cardiovascular risk factors in recently menopausal women: a randomized trial. *Ann Internal Med* 2014;161:249-60. <https://doi.org/10.7326/M14-0353>
 21. Rossouw JE, Manson JE, Kaunitz AM, et al. Lessons learned from the Women's Health Initiative trials of menopausal hormone therapy. *Obstet Gynecol* 2013;121:172-6. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e31827a08c8>
 22. Bretler DM, Hansen PR, Abildstrom SZ, et al. Use and discontinuation of hormone replacement therapy in women with myocardial infarction: a nationwide study. *Br J Clin Pharmacol* 2011;71:105-15. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2010.03790.x>
 23. László Á. A menopauzális hormonterápia és a cardiovascularis prevenció. *Magy Nőorv L* 2015;78:4-9.
 24. Rosano G, Vitale C, Spoletini I, Fini M. Cardiovascular health in the menopausal women: impact of the timing of hormone replacement therapy. *Climacteric* 2012;15:299-305. <https://doi.org/10.3109/13697137.2012.658899>
 25. Clarkson TB, Meléndez GC, Appt SE. Timing hypothesis for postmenopausal hormone therapy: its origin, current status, and future. *Menopause* 2013;20:342-53. <https://doi.org/10.1097/gme.0b013e3182843aad>
 26. Colditz GA, Willett WC, Stampfer MJ, et al. Menopause and the risk of coronary heart disease in women. *N Engl J Med* 1987;316:1105-10. <https://doi.org/10.1056/NEJM198704303161801>
 27. Salpeter SR, Walsh JME, Greyber E, et al. Mortality associated with hormone replacement therapy in younger and older women: a meta-analysis. *J Gen Intern Med* 2004; 19:791-804. <https://doi.org/10.1111/j.1525-1497.2004.30281.x>
 28. Baber RJ, Panay N, Fenton A and the IMS Writing Group. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric* 2016;19:109-50. <https://doi.org/10.3109/13697137.2015.1129166>
 29. László Á. A nők egészségének megőrzése és betegségeik megelőzése a változókorban. Ajánlások a menopauzális hormonterápiával kapcsolatban. A Magyar Menopauza Társaság 2016. augusztusi állásfoglalása. *Magy Nőorv L* 2016;79:237-45.
 30. Renoux C, Dell'aniello S, Garbe E, et al. Transdermal and oral hormone replacement therapy and risk of stroke: a nested case-control study. *BMJ* 2010;340:c2519. <https://doi.org/10.1136/bmj.c2519>
 31. Hendrix SL, Wassertheil-Smoller S, Johnson KC, et al. Effects of conjugated equine estrogen on stroke in the Women's Health Initiative. *Circulation* 2006;113:2425-34. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.594077>
 32. Pentti K, Tuppurainen M, Honkanen R, et al. Hormone therapy protects from diabetes: the Kuopio Osteoporosis Risk Factor and Prevention Study. *Eur J Endocrinol* 2009;160:979-83. <https://doi.org/10.1530/EJE-09-0151>
 33. Cummings SR, Ettinger B, Delmas PD, et al. LIFT: The effects of tibolone in older postmenopausal women. *N Engl J Med* 2008;359:697-708. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0800743>
 34. Eng-Wong J, Reynolds JC, Venzon D, et al. Effect of raloxifene on bone mineral density in premenopausal women at increased risk of breast cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:3941-6. <https://doi.org/10.1210/jc.2005-2827>
 35. Chapurlat RD, Ewing SK, Bauer DC, et al. Influence of smoking on the antiosteoporotic efficacy of raloxifene. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:4178-82. <https://doi.org/10.1210/jcem.86.9.7848>
 36. Barrett-Connor E, Mosca L, Collins P, et al. Effects of raloxifene on cardiovascular events and breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2006;355:125-37. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa062462>
 37. Pinkerton JV, Harvey JA, Lindsay R, et al. Effects of bazedoxifene/conjugated estrogens on the endometrium and bone: a randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99:E189-98. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-1707>
 38. Rosen HN. Selective estrogen receptor modulators for prevention and treatment of osteoporosis. *UpToDate* 17. Oct. 2023.
 39. Burstein HJ, Temin S, Anderson H, et al. Adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline focused update. *J Clin Oncol* 2014;32:2255-69. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.54.2258>
 40. Panay N, Fenton A. Complementary therapies for managing the menopause: has there been any progress? *Climacteric* 2010;13:201-2. <https://doi.org/10.3109/13697137.2010.483618>
 41. László Á. A fitoösztrogének szerepe a menopauza szindróma tüneteinek kezelésében. *Nőgyógyászati és Szülészeti Továbbképző Szemle* 2016;18:34-6.



Köszönjük támogatóinknak, hogy hozzájárultak „A nők egészsége” rovat cikkeinek megjelenéséhez. Hirdetőink a cikk tartalmára, szerkesztésére semmilyen hatást nem gyakoroltak. A szerkesztőség a kéziratot a LAM megszokott független szerkesztési elvei szerint, kettős vak lektorálás segítségével bírálta el.

Rovatunk támogatói:



„A nők egészsége” rovat cikkei megtalálhatóak: eLitMed.hu

A „Hol az egyensúly a betegek szűrése és a már felismert esetek életmódrendezése között?” című cikke reflektálva [2023;33(12):610-4.]

„Ha későn, ha csonkán, ha senkinek: íjad!”
Arany János: Előhang

Kósa István a LAM 2023. 12. számában közölt írását (1) „nem lehetett letenni”. Az egészet az aggodás, a tenni akarás hatja át, ahogy az ugyanitt megjelent Kapócs Gábor társfőszerkesztői Töprengőjét. Utóbbi ábrái maximálisan jelzik, hogy az eddiginél többet kell tennünk egészségünk megőrzéséért, a cardiovascularis prevencióért. Alapevidencia, hogy azután, hogy egy szűrővizsgálattal megállapítunk egy betegséget/rizikófaktort/problémát, csak akkor várhatunk valami kimutatható eredményt, ha történik valami változás, intervenció. És annak élethosszig tartónak kell lennie. A DANCAVAS eredményei iránymutatóak lehetnek ebben, ahol szűrővizsgálatukatán kiemelt populáción 5,6 év intervenció csak 65–69 éveseken ért el szignifikáns javulást, de elemi megfontolásból azt gondolhatjuk, hogy ha 10 évig tartott volna a tanulmány, akkor jobb, hosszabb távon pedig még kedvezőbb eredmény várható (2). Az egész folyamatot az élethosszig tartó kockázatsökkentés oldaláról kell nézni, melyben alapvető jelentőségű a betegek, a lakosság egészségtudatossági szintje, amibe az életmód rendezése is szinte automatikusan beletartozik. Az egészségtudatos ember jobban betartja az életmódra vonatkozó előírásokat, és amennyiben olyanra szükség van, a gyógyszereszedési együttműködése is kedvezőbb, és ezekből adódóan hosszabb életkilátásai lesznek.

Az egészségtudatosságtól függ a gyógyszeres kezelési adherencia. Itt ki kell hangsúlyozni, hogy az kiemelkedően rossz a lipidcsökkentésben. Ezen a területen nem csak a betegek, hanem az egészségügyi személyzet hozzáállását is javítani kell, beleértve az orvosokat.

Az alacsonyabb LDL-koleszterin-szint (LDL-C) élethosszi hasznát mendeli randomizációs vizsgálatok is alátámasztják (3), de a terület egyébként sem szűkölködik evidenciákban, az LDL-C és a cardiovascularis események közötti

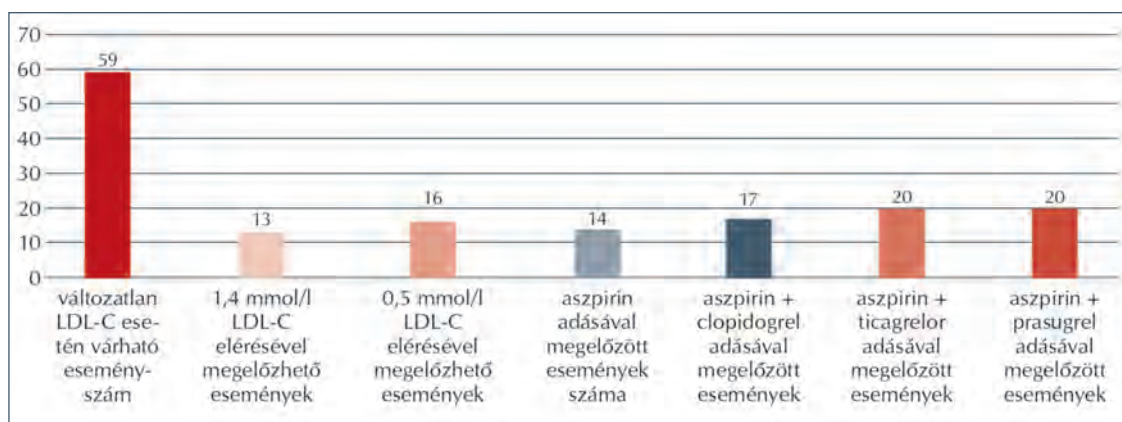
lineáris kapcsolat a bizonyítékon alapuló orvoslás (evidence based medicine) legjobban bizonyított összefüggése (4).

A kumulatív LDL-konceptió (az évente összeadott, arra az évre jellemző LDL-C-szintekkel, amikor elérjük a 160-as kumulatív értéket, már valahol van jelentős, lehet, hogy még „néma” érszűkület) végiggondolása és elfogadása segítheti kollégáinkat abban, hogy az egész lipidcsökkentést a súlyának megfelelő szinten fogadják el (3). Ez is a hosszú távú együttműködést sugallja, ahogy az egész életmódrendezés nyeresége is sok éves távlatban várható.

A lipidcsökkentés szélesebb elfogadását javíthatja nagy tekintélyű személyek állásfoglalása (5). A területen dolgozó tudósok, klinikusok és az orvosi társaságok számára a „bizonyítékok” kitaró, lankadatlan terjesztése ajánlott (6).

A lipidcsökkentő terápiánk minőségét mérhetjük a célértékek elérésével, ami világszerte elmarad a kívánatostól. A terápiában rejlő óriási cardiovascularis nyereség kihasználásának egyik nagy akadálya az elsőnek választandó statinokkal szembeni ellenállás, a nonadherencia, amely 24 hónap alatt már 60% is lehet, ami a cardiovascularis események kockázatát 70%-kal emeli (7). A jó beteg-együttműködés jelentőségét példázza, hogy jó statinadherenciájú betegek között 45%-kal kisebb volt az összhalálozás, mint rossz adherencia esetén (8).

A lipidcsökkentés szélesebb körű elfogadtatásának útja lehet, ha kollégáinkkal ismertetjük az adekvát terápia számszerűsíthető hasznát. Azt gondoltuk, hogy ha az orvos konkrétan látja, hogy hány cardiovascularis eseményt tudnak megelőzni, jobban odafigyel a kezelésre. Hasonló kalkulációkat elméletileg el lehetne végezni az egészséges életmód egyes elemeivel is, de azok, a sok evidenciával rendelkező lipidcsökkentéshez képest nehezebben kvantifikálhatók. A koleszterincsökkentésben jól mérhető köztes eredmény (LDL-C) és cardiovascularis végpontok vannak. Az elemzésünkhöz a több mint 27 ezer ismert



1. ábra. A gyulai kardiológián 2020. április 1. és 2021. március 31. között ACS miatt kezelt 531 betegen egy év alatt becsült nagy cardiovascularis események száma a felvételi lipidcsökkentő kezelés módosítása nélkül, a megelőzhető események száma 1,4, illetve 0,5 mmol/l LDL-koleszterin-szint elérése esetén, valamint a thrombocytáaggregáció-gátló kezelésekkel

érbetegén statin- és ezetimib-alapterápia mellett a PCSK9-gátló evolocumab adásával történt FOURIER (Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk) vizsgálatot bemutató közlemény alapján (9) megbecsültük az egyes LDL-C-értékhez tartozó nagy cardiovascularis események (NKE: cardiovascularis halálozás, AMI, stroke) valószínűségét. Ezzel meg tudtuk határozni, hogy adott LDL-C esetén mennyi NKE várható.

Az utóbbi években a gyulai kardiológián több alkalommal is elemeztük az egyik legvulnerábilisabb betegcsoport, az akut coronaraszindróma (ACS) miatt intervención átesett betegeink eseményt követő egy évének lipidcsökkentő kezelését. A célértékek elérési aránya lényegében a kezelésünk, gondozásunk minőségének mérőszáma. Az eredményeinkről több közleményben számoltunk be (10–12). Az 1,8 mmol/l, „rég” LDL-C-célérték elérési aránya 36–48% között mozgott, a jelenleg érvényes 1,4 mmol/l-t a betegeink körülbelül egyötöde érte el. A legutóbbi ilyen vizsgálatunk a Covid-járvány kezdetének első időszakában, 2020. április 1. és 2021. március 31. között 531, ACS miatt intervención átesett betegeinken történt. Az esemény után egy évvel a 36%-uk érte el az 1,8 mmol/l, illetve 22% az 1,4 mmol/l LDL-C-szintet (12). Számításaink szerint, ha a betegek lipidszintjei az esemény bekövetkeztekor mért szinten maradtak volna, akkor egy év alatt 59 NKE következett volna be, ha azonban az 1,4 mmol/l LDL-t értük volna el, akkor 46, ha 0,5 mmol/l-re mentünk volna le, akkor csak 43. Ez azt jelentené, hogy egy év alatt 531 betegen 1,4 mmol/l elérésével 13

eseményt előznénk meg. Ezek az értékek így önmagukban nem tűnnek nagyoknak, de másképp értékelhetjük őket, ha valamennyi magyar ACS-betegre gondolunk, vagy ugyanezen betegek esetén megbecsüljük az orvosok és betegek által nagyobb becsben tartott, emiatt széles körben elterjedten alkalmazott thrombocytáaggregáció-gátló (TAG-) kezeléssel megelőzhető NKE-k számát (ezt a vonatkozó kezelések közleményeiből nyert kockázatsökkenés alapján kalkuláltuk), ami acetilszalicilsav-monoterápia esetén 14, clopidogrellel együtt adva 17, prasugrellel vagy ticagrelorral kombinálva 43 helyett mindössze 20 lenne. Az 1. ábra a lipidcsökkentő terápia módosítása nélkül bekövetkező becsült eseményszámot, az 1,4 és 0,5 mmol/l elérésével, illetve a TAG-kezelésekkel megelőzhető események számát szemlélteti. Hangsúlyozzuk, hogy az értékek egy évre vonatkoznak, és azt is, hogy a TAG-kezeléssel való összehasonlítás célja csupán annak bemutatása, hogy a két preventív megközelítés összemérhető haszonnal jár. (Egy év összes hazai ACS-en átesett beteg adatainak hasonló feldolgozása folyamatban van).

Teljes mértékben egyetértünk Kósa Istvánnal abban, hogy ha a nemzetközi összehasonlításban nagyon kedvezőtlen cardiovascularis események kimenetelét javítani szeretnénk, sokkal több figyelmet és erőforrást kell rá fordítanunk. Ezzel (is) javítanunk kellene honfitársaink egészségudatosságát, ami az egészséges életmód szélesebb körű elterjedését és egyidejű jobbúlását is eredményezheti. Az egészségnyereség és költséghatékonyság vizsgálata indokolt, megvalósításához azonban források egyelőre hiányoznak, amint azt Kósa István is megjegyzi.

Kedvező, hogy az egészséges életmóddal szemben nincs akkora szkepticizmus, mint a lipidcsökkentés esetében. Jelen sorainkkal arra szeretnénk volna felhívni a figyelmet, hogy a kardiológia az utóbbi évtizedekben tapasztalt nagyívű fejlődéséhez méltó szintre lehetne emelni a lipidcsökkentést. Ha kollégáink ez irányú

hozzaállása csak megközelítené a TAG-kezelés felé tanúsítottat, már elégedettek lehetnénk. Bízunk benne, hogy soraink hozzájárulnak ezen, gyakran mostohán kezelt terápia mind szélesebb körben történő elfogadásához.

Márk László, Vitrai József

Irodalom

1. Kósa I. Hol az egyensúly a betegek szűrése és a már felismert esetek életmódrendezése között? *LAM* 2023;33(12):610-4. <https://doi.org/10.33616/lam.33.0610>
2. Lindholt JS, Søgaard R, Rasmussen LM, et al. Five-Year Outcomes of the Danish Cardiovascular Screening (DANCAVAS) Trial. *N Engl J Med* 2022;387:1385-94. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2208681>
3. Márk L, Barna I, Kiss RG. Gondolatok a plakkokról és az élet-hosszig tartó lipidcsökkentésről. *Cardiol Hung* 2023;53:161-8. <https://doi.org/10.26430/CHUNGARICA.2023.53.2.161>
4. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J* 2017;38:2459-72. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx144>
5. Márk L. Braunwald és a lipidcsökkentés. Fókuszban a lipídológia. *Metabolizmus* 2022;20:241-3.
6. Navar AM. Fear-based medical misinformation and disease prevention: from vaccines to statins. *JAMA Cardiol* 2019; 4:723-24. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2019.1972>
7. Banach M, Burchardt P, Chlebus K, et al. PoLA/CFPiP/PCS/PSLD/PSD/PSH guidelines on diagnosis and therapy of lipid disorders in Poland 2021. *Arch Med Sci* 2021 Nov 8;17(6):1447-547. <https://doi.org/10.5114/aoms/141941>
8. Chowdhury R, Khan H, Heydon E, et al. Adherence to cardiovascular therapy: a meta-analysis of prevalence and clinical consequences. *Eur Heart J* 2013;34:2940-8. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz295>
9. Giugliano RP, Pedersen TR, Park JG, et al; FOURIER Investigators. Clinical efficacy and safety of achieving very low LDL-cholesterol concentrations with the PCSK9 inhibitor evolocumab: a prespecified secondary analysis of the FOURIER trial. *Lancet* 2017;390:1962-71. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32290-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32290-0)
10. Márk L, Nagy M, Dani G, et al. Akut coronariaszindróma miatt 2015-ben kezelt betegek lipidcsökkentő terápiája [Lipid-lowering therapy of patients suffering from acute coronary syndrome in a Hungarian county hospital in 2015]. *Orv Hetil* 2018;159:478-84. <https://doi.org/10.1556/650.2018.31022>
11. Márk L, Dani Gy, Ozsváth L, et al. Akut koronáriszindróma miatt intervención átesett betegek lipidcsökkentő kezelése és ajánlás a beavatkozás utáni ellenőrzésekre. *Card Hung* 2020;50:29-34. <https://doi.org/10.26430/CHUNGARICA.2020.50.1.29>
12. Márk L, Tajtiné Fazekas K, Dani Gy, Ruzsa J, Thury A. A lipidcsökkentő kezelés alakulása a COVID-időszakban a gyulai invazív centrumban akut koronáriszindrómán átessett betegekben. *Cardiol Hung* 2023;53:273-9. <https://doi.org/10.26430/CHUNGARICA.2023.53.3.273>

2024 legyen a nők mentális egészségének éve!

Európai uniós prioritás lett a mentális egészség megelőzésére és a korai beavatkozásra összpontosító új stratégia, miután felismerték, hogy a mentális egészség nem csupán az egészségről szól. Erre reagálva a *Make Mothers Matter* (MMM) arra szólítja fel az EU Bizottságot, hogy vegye kiemelten figyelembe a nők érintettségét és az anyákat. A nők testi és lelki egészsége gyakran másképp alakul, mint a férfiaké, ezért személyre szabott megközelítést igényel.

Az Európai Unió kiemelt fontosságot tulajdonít az európai polgárok mentális egészségének megőrzésére. Ez 84 millió embert (minden hatodikot) érint az unióban. A súlyos társadalmi következmények mellett ez évi 600 milliárd euró költséget tesz ki.

A *Make Mothers Matter* (az 1947-ben alapított nemzetközi civil szervezet, amely világszerte több mint 10 millió anyát ér el) felszólítja a Bizottságot, hogy tegye a 2024-es évet a Nők Mentális Egészségének évévé, fókuszáljon a nőkre. Ők a társadalom elsődleges gondozói. A nők testi és lelki egészsége kiemelt figyelmet igényel. Náluk fokozott a különböző betegségek kockázata, és sokszor kevésbé jutnak segítséghez.

Néhány sarkalatos tény:

– Minden 5. nőből 1 nőnek van diagnosztizált mentális egészségi problémája, szemben minden 8. férfival.

– A nők 47%-a magas kockázatú a mentális problémák tekintetében. Ez jelentősen megnő a várandósság alatt és után.

– A nők gyakran számolnak be arról, hogy mások szükségleteit a sajátjuk elé helyezik.

– Az alacsony társadalmi-gazdasági státuszú nők nagyobb veszélynek vannak kitéve; ők kevésbé férnek hozzá a minőségi ellátáshoz.

– A nőket sokszor „rossz anyának” tekintik.

Mindezek ellenére a nők egészségét kevésbé kutatják az orvostudomány, a közegészségügy területén. Ez különösen igaz a hátrányos helyzetben lévőkre.

A gyermekvállalás életbevágó esemény, az anyák időnként túlterheltek és szorongónak érzik magukat, ez mégis a pszichiátria homlokterében. Ennek eredményeképpen sok újdonsült anya kevés támogatást kap, magára hagyatott a terhei legyőzésében. A WHO szerint világszerte a várandósok 10 százaléka és a szülés utáni időszakban a nők 13 százaléka tapasztal mentális problémákat, leggyakrabban hangulatzavart,

mint a szülés utáni depresszió. Ezek a számok még magasabbak a fejlődő országokban. Az esetek nagy többségében az ezzel küzdő anyák nem beszélnek róla, nem jutnak kezeléshez.

„Ennek számos negatív hatása van, mind az anya, mind a gyermek számára, ráadásul hosszú távúak, és számos problémát okozhatnak. A csecsemők rendkívül érzékenyek a környezetükre és az anyai kötődésre, így azok, akiket pszichés problémával küszködő anya nevel, idősebb korukban több mentális problémának vannak kitéve. Emellett a fizikai fogyatékoság és a betegségek szempontjából is sérülékenyebbek, nagyjából egész hátralévő életük során. Sürgősen meg kell találnunk a módját, hogy jobban támogassuk az anyákat a várandósság és a szülői lét hullámvölgyei alatt, ezáltal javítva a gyermekek egészségét is. Ez a probléma felismerésével és annak megoldásáról való megbeszélésekkel kezdődik” – tette hozzá az MMM.

Mit ajánl az EU Bizottságnak a Make Mothers Matter?

A szervezet szerint proaktív, az életútra vonatkozó szemléletet kell követni, amely a nőkkel életük minden különböző szakaszában törődik, és az elkötelezett gondozást hozzáférhetővé és minőségivé teszi. Minden nő más típusú ellátást igényel. Képesé kell tenni őket arra, hogy a számukra legjobb döntéseket hozzák meg, támogatni kell őket e döntések meghozatalában. Ez magában foglalja a mentális egészségügyi komponens megerősítését is az összes gondozó képzésében, valamint a nemspecifikus és kulturális kompetenciáik megerősítését. Az EU Bizottsága és a tagállamok irányító testületei nagy segítséget nyújthatnának abban a kezdeményezésben, hogy az anyák és a nők mentális egészségét és jóllétét kiemelt prioritássá tegyék.

„Mindez kiemelt társadalmi cél. A jelenlegi erőfeszítések nem elegendők. Mindannyiunknak szószólóként kell összefognunk: a boldogabb és egészségesebb anyák azt jelentik, hogy a társadalmunk egészségesebb és boldogabb lesz” – szól az MMM kiáltványa.

Kun J. Viktória

A cikk és a felhasznált irodalom a QR kóddal elérhető az eLitMed honlapon.



Májbetegségek a háziiorvosi gyakorlatban – mikor gondoljunk rá?

SCHULLER JÁNOS

Az elmúlt évtizedekben robbanásszerűen fejlődött a hepatológia. Egyre több betegség etiológiája, patomechanizmusa vált ismertté és így a májbetegségek többségében már hatásos kezelésre van lehetőség. Ez a fejlődés óriási felelősséget ró a gyógyító orvosra, hiszen többé-kevésbé minden orvosnak tudnia kell, melyek a gyógyítás lehetőségei a nem a saját szakterületébe tartozó kórképekben. Más szóval: a pontos etiológiai diagnózis felállítása fontos, mert a legtöbb esetben annak terápiás konzekvenciája van. Cikkünkben áttekintjük, melyek azok a tünetek és leletek, amelyek fel kell, hogy keltsék a májbetegség gyanúját, valamint összefoglaljuk a legfontosabb májbetegségek prognózisát és terápiáját.

**májbetegségek,
háziiorvosi praxis,
etiológiai diagnózis,
májbetegségek célzott kezelése,
májbetegségek prognózisa**

**LIVER DISEASES IN THE GENERAL
PRACTITIONER'S PRACTICE – WHEN
SHOULD WE THINK ABOUT IT?**

Hepatology has developed explosively in the last decades. Etiology and pathomechanism of a number of diseases became known, thus effective treatments for the majority of liver conditions are recently available. This development increases the responsibility of all practitioners, since the doctors should realize more or less which treatment options are available for diseases outside of their specialties. In other words, recognizing exactly the etiological background is important, because it has therapeutic consequences in the patients' majority. In this study, we review the symptoms and findings that should awake suspicion of liver pathology and summarize the prognosis and therapy of the most important liver diseases.

**liver diseases,
general practitioner's practice,
etiological diagnosis,
targeted treatment of liver diseases,
prognosis of liver diseases**

dr. SCHULLER János (levelezési cím/correspondence): Budapesti Uzsoki Utcai Kórház/
Budapest Uzsoki Street Hospital; H-1145 Budapest, Uzsoki u. 29–41. E-mail: schuller@lamb.hu

Érkezett: 2023. augusztus 3. Elfogadva: 2023. október 9.

<https://doi.org/10.33616/lam.34.0049>

A parenchymás májbetegségek nehéz feladatot jelentenek a háziiorvos számára. Ennek egyik oka, hogy az alapellátásban a differenciáldiagnosztikai vizsgálatok nehezen vagy korlátozottan hozzáférhetők. A másik ok, hogy – mint a medicina annyi más területén – a hepatológiában is olyan robbanásszerű fejlődés ment végbe mind a diagnosztika, mind a terápia vonatkozásában, amit még az ezzel a területtel kiemelten foglalkozó gasztroenterológusnak is igen nehéz követnie.

Talán az egyik legjobb példa erre a krónikus C-hepatitis: negyven évvel ezelőtt, ha egy beteg

leleteiben 60-80 E/l GPT-értéket találtunk, jogosan legyinthettünk, hogy a betegnek minden bizonnyal „krónikus perzisztens hepatitisz” van vagy „egy kis zsírlerakódás a májban”; mindegy is volt, hiszen akkor úgy tudtuk, egyik sem okoz komoly májkárosodást, így terápiára akkori ismereteink szerint sem okunk, sem lehetőségünk nem volt. Azonban azután, hogy 1989-ben *Michael Houghton* felfedezte a hepatitisz C-vírust, kiderült, hogy a „krónikus perzisztens hepatitisz” és a „poszttranszfúziós non-A-non-B hepatitisz” túlnyomó részét ez a vírus okozza. Az is kiderült, a „krónikus perzisztáló hepatitisz” nem

stationer állapot, nem ártalmatlan eltérés, hiszen bár lassan, 20-30 év alatt, de a fertőzöttek körülbelül 20-30%-ában májcirrhosis alakul ki, amelynek talaján évente 10-15% a májelégtelenség és 2-4% a hepatocellularis carcinoma kifejlődésének a rizikója. Az először alkalmazott interferonmonoterápia még csak körülbelül 6%-ban gyógyította meg a betegeket, súlyos mellékhatások árán. Ezzel szemben a 2014 óta alkalmazott direkt ható antivirális szerekkel 98-99%-ban könnyen, gyorsan, mellékhatások nélkül meggyógyíthatók a betegek és így az időben alkalmazott kezeléssel megelőzhető a májzsugor és a májrák kialakulása (1).

Jelen referátum célja az, hogy megkísérelje összefoglalni a májbetegségek rizikófaktorait, a diagnosztika, a differenciáldiagnosztika és a terápia lehetőségeit, eredményeit.

Mikor gondoljunk májbetegségekre?

Mindig, amikor a betegnek kórosak a májfunkciói. Megjegyzendő, hogy a „májfunkció” megnevezés – mely egyébként a hazai és nemzetközi szakirodalomban is elterjedt a májbetegségek vizsgálatában használatos biokémiai vizsgálatok összességének jelölésére – kórélettani értelemben nem szabatos, hiszen például a GOT és a GPT nem a máj funkcióját, hanem éppen annak károsodását jellemzik. Mindannyiunk által ismert fontos tény, hogy a májbetegségek jelentős részében – különösen krónikus májbetegségek esetében – a májfunkciók eltérésének mértéke nem arányos a májbetegség súlyosságával. Jó példa erre a krónikus B- és C-vírus-hepatitis vagy az autoimmun hepatitis, amelyekben enyhe transzamináz-emelkedések háttérben súlyos és progresszív májkárosodás állhat fenn. Az is gyakori, hogy előrehaladott májcirrhosisban esetleg csak kissé kóros vagy akár normális transzaminázértékeket találunk. Az akut (jellemzően 1-4 hétnél nem régebbi) májbetegségekben inkább jellemző, hogy a biokémiai eltérés mértéke arányos a májkárosodás mértékével. A differenciáldiagnosztikai megfontolás természetesen minden helyzetben nagyon fontos, a háziorvosi rendelőben ugyanúgy, mint akár az intenzív osztályon. Egy 10 000 E/l GPT-érték háttérben lehet átmeneti keringésmegingás okozta hypoxiás hepatitis, mely esetben az alapot képező cardiovascularis betegség eredményes kezelésére a májkárosodás nagyon gyorsan restituálódik; de lehet fulmináns májelégtelenséget okozó Budd-Chiari-szindróma is, amikor pedig a májátültetés indikációját kell felvetni.

RÖVIDÍTÉSEK

AFP: α -foetoprotein
 ALP: alkalikus foszfatáz
 GGT: γ -glutamil transzferáz
 GOT: glutamát-oxalacetát aszpartát aminosztransferáz
 GPT: glutamát-piruvát alanin-aminotranszferáz
 HBV: hepatitis B-vírus
 HCC: hepatocellularis carcinoma
 HCV: hepatitis C-vírus
 NAFLD: nem alkoholos zsírmáj (non-alcoholic fatty liver disease)
 NASH: nem alkoholos zsírmáj májgyulladás (non-alcoholic steatohepatitis)
 FHF: fulmináns májelégtelenség (fulminant hepatic failure)
 ULN: a normális érték felső határa (upper of normal limit)

A GPT-eltérés mértéke alapján – önkényesen, de tapasztalati alapon – megkülönböztetünk határérték, enyhe, mérsékelt, súlyos és masszív GPT-emelkedést (2) (1. táblázat). Bár mindig törekednünk kell arra, hogy a májkárosodást lehetőségeink szerint klinikai összefüggésében értékeljük, mégis, enyhe májkárosodás esetében általában nincs sürgősség. Annál is inkább, mivel

1. táblázat. A májkárosodás megítélése a GPT alapján

A májkárosodás mértéke	
Határérték	GPT < 2 × ULN
Enyhe	GPT: 2-5 × ULN
Mérsékelt	GPT 5-15 × ULN
Súlyos	GPT > 15 × ULN
Masszív	GPT < 10 000 E/l

enyhe „májfunkció-eltérés” nem csak májbetegségekben, hanem például infekciókban, enyhe keringési zavarokban is előfordulhat. Mérsékelt májkárosodás esetén legalábbis diagnosztikusan gyorsan kell cselekednünk, majd a beteg állapota és a betegség dinamikája figyelembevételével kórházi beutalásra is szükség lehet. Súlyos vagy masszív májkárosodás esetén szinte minden esetben azonnali kórházi elhelyezésre van szükség. Természetesen a súlyos májkárosodásra utaló transzamináz-emelkedés mellett sürgős ellátást igényel a sárgaság, az emelkedő INR-érték vagy a hepaticus eredetűnek tartható tudatzavar is.

Anamnézis

A vírusinokuláció rizikótényezői

Hepatotrop vírusinfekció számos módon bekövetkezhet. Ilyenek: a transzfúzió 1992 előtt (HCV), még inkább 1972 előtt (HBV és HCV), a hemodialízis-kezelés, a haemophilia, az egészségügyi tevékenységgel vagy a szociális munkával kapcsolatos sérülési lehetőség (az operáló orvostól és a műtősnőtől a takarítóig), az intravénás kábítószer-használat, a promiszkuitás, illetve egyéb rizikós szexuális szokás (mint férfi homoszexualitás, prostitúció), a tetoválás, a testékszer behelyezése, a nem kellő aszepszis mellett végzett fogorvosi beavatkozás, a manikűr, a pedikűr, a kozmetikai beavatkozások, a börtönviselt előélet. Az 1945–1970 között születettek is kismértékben fokozott rizikójúaknak tekintendők; főleg azért, mert ebben a születési kohorszban a vakcináció még újra sterilizált eszközökkel történt. Expozíciós kockázatot jelent, ha a páciens édesanyja HBV- vagy HCV-fertőzött volt, illetve ha maga a páciens valamely vírus tekintetében magasan fertőzött országból származik vagy ilyen országban járt (3).

Életkor

Gyermekkorban vagy fiatal életkorban jelentkező májbetegség esetén mindig gondolni kell genetikai mutáció által okozott májbetegsége.

A haemochromatosis homozigóta génmutáció gyakorisága körülbelül 1:200–250, szerencsére klinikai manifesztáció férfiakban ennek körülbelül 28%-a, nőkben nagyon ritka. A genetikai kórok ellenére a lassú vasfelhalmozódás miatt a betegség klinikailag gyakorta csak felnőttkorban manifesztálódik elsősorban férfiakban; nőknél ritkábban és akkor is jellemzően a menopauza után.

Az α -1-antitripszin-hiány előfordulása 1:1800. A kórkép manifesztálódhat már újszülött vagy kisgyermekkorban is. A májbetegség mellett emphysema, felnőttkorban ehhez vascularis betegségek, például spontán a. carotis dissectio, valamint panniculitis is társulhat.

A Wilson-kór ritka, gyakorisága körülbelül 1:20 000. A klinikai manifesztáció a májbetegség teljes spektrumában jelentkezhet. Lehet tünetmentes enyhe transzamináz-emelkedés, akut hepatitis, fulmináns hepatitis, krónikus hepatitis vagy akár cirrhosis. Az akut esetekben haemolysis is jelentkezhet. Ismert a Parkinson-kórra hasonlító extrapyramidalis tünetegyüttes, mely lehet első vagy egyedüli manifesztáció (főképp gyermekkorban) vagy később társulhat a májbetegséghez.

Ugyancsak már akár kisgyermekkorban jelentkezhet autoimmun hepatitis, primer szklerotizáló cholangitis, a kettő együtteseként overlap szindróma, gyulladással járó bélbetegséggel vagy a nélkül. Sajnos a kisgyermekkorban autoimmun májbetegségek különösen agresszívok, az esetek körülbelül egyharmad részében már cirrhosis stádiumában kerülnek felismerésre.

A primer biliaris cholangitis (régiben primer biliaris cirrhosis) leggyakrabban a középkorú nőkben jelentkezik, míg az autoimmun hepatitis indulása elsősorban 20–30 év és 50–60 év közötti nőknél a leggyakoribb (4).

Májbetegséggel társuló betegség fennállása

Autoimmun thyreoiditis, anaemia peniciosa, coeliakia, de bármely más autoimmun betegség mellett is gyakrabban fordul elő autoimmun hepatitis, primer biliaris cholangitis, primer szklerotizáló cholangitis, illetve ezek kombinációjaként overlap szindróma, mint az átlagpopulációban. Colitis ulcerosa, ritkábban Crohn-betegség fennállása mellett mutatózó kóros májfunkciók esetén keresni kell primer szklerotizáló cholangitist.

Családi anamnézis

A családban előfordult ismert májbetegség esetén, de hasonlóképpen tisztázatlan kórokú májbetegség esetén is gondolnunk kell vertikálisan vagy horizontálisan átvihető vírusos májbetegségek, autoimmun májbetegségek és genetikai anyagcsere-betegségek lehetőségére.

Közeli családtag alkoholbetegsége, kábítószerfüggősége ugyancsak figyelemfelhívó lehet.

Alkohol- és kábítószer-addikció

Az erre vonatkozó releváns anamnézishez az orvos gondosságára és empátiájára van szükség. Megfelelő családi háttér mellett segíthet a heteroanamnézis. Segítséget kérő és elfogadni hajlandó betegnél az alkoholaddikció felmérésében hasznos segítség a „CAGE” kérdőív (5) (2. táblázat).

2. táblázat. A „CAGE” kérdőív az alkoholfüggőség felmérésére

Érezte úgy valaha, hogy abba kellene hagynia az ivást?	„Cut down”
Felbosszantotta valaha, hogy az ivás miatt kritizálták?	„Annoy”
Érzett-e valaha büntudatot az ivás miatt?	„Guilty”
Előfordult-e, hogy reggel az ivás volt az első, hogy megnyugtassa az idegeit vagy hogy megszabaduljon a másnaposágtól?	„Eycopener”

Gyógyszerek, anabolikumok, természetgyógyászati szerek („étrend-kiegészítők”), fogasztószeres stb.

Idősebb, gyógyszert szedő betegek esetében a májbetegségek leggyakoribb oka a gyógyszerhepatitis. Fontos az anamnézis gondos felvétele, hiszen a betegek gyakran még a rendszeresen szedett gyógyszerekről is „elfeledkeznek”, nemhogy a természetes eredetűnek és ártalmatlannak hirdetett paramedicinális szerekről. Az anabolikumok nagyobb részben illegálisan kerülnek forgalomba, ezért az ezeket alkalmazó páciensek előszeretettel elhallgatják ezek használatát. Gyakran meglepedkeznek az eufemisztikusan „étrend-kiegészítő” névvel illetett megszámlálhatatlan természetgyógyászati készítményről. Mivel ezen szerek túlnyomó többsége úgy kerül forgalmazásra, hogy nem megy át a gyógyszereknél kötelező hatásossági és biztonságossági vizsgálatokon, valamint mivel összetételük is sok esetben bizonytalan, számos kiszámíthatatlan és bizonytalanul diagnosztizálható károsodást okozhatnak – akár a májat, akár más szervet érintve. Igen jól példázza ezt a Szegedi Tudományegyetem Gyógyszerészeti Karának számos vizsgálata (6).

Panaszok, tünetek

Fontos kiemelni, hogy az akut májbetegségek lezajlása jelentős részben akár tünetmentes lehet. A krónikus májbetegségek szintén akár évekig, évtizedekig tünetmentesek lehetnek, így nem ritka, hogy a májsugor dekompenzációja, illetve annak valamely szövődménye az első klinikai manifesztáció.

Fáradékonyság

Természetesen számos organikus és pszichés betegség tünete lehet. Mindenesetre gondolnunk kell rá, hogy krónikus vírushepatitis vagy autoimmun hepatitis, illetve előrehaladott stádiumban bármely májbetegség is okozhatja.

Étvágytalanság

Szintén sok egyéb betegség mellett lehet májbetegség általános tünete is.

Májtáji diszkomfort

Okozhatja a májtok feszülése, bármilyen akut vagy krónikus májbetegség esetében (de ugyanígy jobbszívfél-elégtelenségben is).

Fogyás, ezen belül az izomzat megfogyatkozása (sarcopenia)

Szintén kísérhet bármilyen eredetű akut vagy krónikus májbetegséget.

Bőrviszketés

Primer biliaris cholangitisben gyakori panasz, ritkán évekkal megelőzheti a kóros májfunkciók jelentkezését is. A terhességben jelentkező bőrviszketés esetén mindig gondolnunk kell terhességi epepangás lehetőségére. Ebben a betegségben a viszketés a betegség első tünete lehet, megelőzve a laboratóriumi eltéréseket is. A diagnózis és a szülészorvossal közös szoros követés nagyon fontos, mivel súlyos epepangás, magas epesavszint mind a magzatra, mind az anyára veszélyes lehet és bizonyos esetekben a terhesség terminus előtti befejezését teheti szükségessé.

Egyéb panaszok, tünetek

Kézremegés, agitáltság, verítékezés, Dupuytren-contractura, testicularis atrophia, rosacea, rhynophyma gyakorta társul krónikus alkoholizmushoz.

A májsugor korai gyanújele lehet a spider naevusok megjelenése, a palmaris erythema, késői jel a perifériás oedema, az ascites, a sárgaság és a tudatzavar.

A jellegzetes hepaticus foetor előrehaladott májbetegségben jelenik meg és a máj anyagcsere-működésének elégtelenségére utal.

A perifériás vénákon tüsszúrásnyomok vagy korábbi thrombosis maradványai intravénás droghasználatra utalhatnak.

Feltűnően „kigyúrt” izomzat esetén mindig gondoljunk anabolikum szedésének lehetőségére.

Laboratóriumi vizsgálatok

Bár az orvosi köznyelvben a GOT-, GPT-, GGT-, ALP- és bilirubinvizsgálatokat „májfunkcióként” említjük, tudjuk, hogy ezek kórélettani értelemben nem a máj működését, hanem a máj károsodását jellemzik. Az 5 feletti „R” érték (vagyis GPT/GPT_{ULN} ; ALP/ALP_{ULN}) – vagyis a GPT-emelkedés és az ALP-emelkedés hányadosának 5 feletti értéke – hepatocellularis májkárosodásra, míg 2 alatti értéke cholestaticus májkárosodásra, a 2 és 5 közötti érték kevert májkárosodásra jellemző (7).

A máj méregtelenítő funkcióját a konjugált bilirubin, míg szintetikus funkcióját az albumin, a protrombin- és a kolinészterázszint jellemzi.

Érdeemes tudnunk, hogy a protrombin felezési ideje 6 óra, míg az albuminé körülbelül 20 nap. Ezért normális albumin mellett észlelt csökkenő protrombin akut májkárosodásra utal, míg az első betegészleléskor már alacsony albumin krónikus vagy szubakut májbetegség gyanúját veti fel.

A sárgaság akut májbetegségben gyakori, de nem mindig van jelen (például az akut vírushepatitisek 90%-a e nélkül zajlik – „hepatitis sine ictero”), krónikus májbetegségekben jellemzően csak előrehaladott fibrosis, cirrhosis esetén jelenik meg.

Az 1. táblázatban részletezett ajánlás hasznos vezérfonal a májkárosodás súlyosságának megítélésében, ezzel együtt azonban mindig szem előtt kell tartanunk a klinikai szituációt, a tünetek és a laboratóriumi leletek dinamikáját, irányát. A jelentős GPT-emelkedés mellett a gyorsan romló protrombin és a bilirubin a másik két legfontosabb lelet, mely sürgősségi helyzetet jelent.

A GOT/GPT hányados, azaz a De Ritis-index egynél nagyobb értéke akut esetben toxikus májkárosodásra, gyakran alkoholhepatitisre utal, míg az egynél kisebb érték inkább vírusos hepatitisre jellemző. Krónikus esetben az egynél nagyobb De Ritis-index jelentős májfibrosist, májcirrhosist valószínűsít.

A thrombocytopenia esetén mindig gondolkanni kell rendszeres alkoholfogyasztás és/vagy májsugor következtében kialakult hypersplenlia lehetőségére is.

Az α -foetoprotein jelentősen magas értéke (400 E/l fölött) nagy valószínűséggel májrákot jelez (8). Ugyanakkor tudnunk kell, hogy az AFP májrák szűrővizsgálatára alkalmatlan, mert a curabilitas szempontjából fontos korai stádiumban csak az esetek körülbelül 10%-ában emelkedik meg. A májrák szűrését a rizikócsoportokban – azaz bármely eredetű májcirrhosisban, krónikus B-hepatitisben és haemochromatosisban – hathavonta ismételt ultrahangvizsgálattal kell végezni (9). A szűrő célzattal végzett ultrahangvizsgálat mellett végzett szűrő AFP-vizsgálat a korai májrák detektálását és a beteg sorsát érdemben nem javítja (10). Az AFP a máj regenerációja kapcsán is megemelkedhet, így májcirrhosisban és krónikus hepatitisben nem ritkán előfordul 60–80 E/l érték, anélkül, hogy a betegnek tumora lenne. Természetesen ilyen érték észlelésekor el kell végezni a képalkotó diagnosztikai vizsgálatokat. Fulmináns hepatitisben az AFP korai megemelkedése kedvező prognosztikai jel, mely jól jelzi a máj regenerációját. Egy nagy betegszámot felölelő vizsgálatban azt találták, hogy ha a 3. napon az AFP értéke meghaladja az 1. napon mért értéket, akkor a

transzplantáció nélküli túlélés esélye jóval nagyobb (71%), mint az AFP csökkenése esetén (20%) (11).

A májbetegségek terápiája és prognózisa

A májbetegségek kóroki diagnózisa és ennek megfelelő célzott terápiája az elmúlt évtizedekben óriási fejlődésen ment át. Ezért fontos, hogy minél előbb megállapítsuk az etiológiai diagnózist és kezdjük meg az ennek megfelelő célzott terápiát, hiszen így tudjuk a leghatékonyabban kezelni a beteget. A továbbiakban röviden áttekintjük a legfontosabb kórképek terápiáját és prognózisát.

Nem alkoholos steatosis (NAFLD) és nem alkoholos steatohepatitis (NASH)

Nem alkoholos steatosis áll fenn, ha a máj zsírtartalma nagyobb, mint 5%, és a napi alkoholfogyasztás nem haladja meg férfiak esetében a napi 30 grammot, nők esetében a napi 20 grammot. A hasi ultrahang csak körülbelül 20–30% felett jelzi a zsírtartalmat. Az enyhe zsírmáj kimutatására a nehezen hozzáférhető és költséges eszközös vizsgálatok alkalmasak mint a tranziens elasztográfia és az MR-elasztográfia. A tranziens elasztográfia már az 5%-os zsírtartalmat is detektálja. A szérumbiomarkerek mint a fatty liver index (FLI) a SteatoTest és az NAFLD liver fat score pontossága nem megfelelő, ezért az európai guideline nem ajánlja használatukat a klinikai gyakorlatban (12).

Az NAFLD a leggyakoribb májbetegség. Magyarországon a felnőtt lakosság legalább 30%-át érinti. Az NAFLD gyakorisága túlsúlyos egyéneknél 30–50%, elhízottaknál 80–90%, 2-es típusú diabetesekben 70%, kombinált hyperlipidaemiás betegekben 50–70%. Ezen társbetegségek gyakorisága miatt az NAFLD-t sokan a metabolikus szindróma hatodik elemének tekintik. Az NAFLD – amennyiben a beteg valóban nem fogyaszt alkoholt és nem él egyéb májtoxikus szerekkel sem – az esetek 90%-ában nem progrediál és a máj működése megtartott marad. Tíz százalékban azonban steatohepatitis áll fenn (NASH), mely progresszív. Ezen esetek 25%-ában 20–30 év alatt májcirrhosis, a cirrhosisos betegek 10–25%-ában pedig hepatocellularis carcinoma alakul ki (13).

Az NAFLD és az NASH biztos elkülönítésére a májbiopszia alkalmas, azonban jelenleg igazán hatásos terápia hiányában ennek rutinszerű elvégzése nem javasolható. Fontos a beteg köve-

tése fizikális vizsgálattal, laboratóriumi vizsgálatokkal és tranzienst elasztográfiával. A fibrosis progressziója indirekt módon utal az NASH jelenlétére.

Egyelőre az NAFLD-t illetve az NASH-t megszüntetni képes nagy hatékonyságú gyógyszerrel nem rendelkezünk. Túlsúly esetén a testsúly csökkentése csökkenti a máj zsírtartalmát, ezért mindenképpen ajánlott. Ugyancsak fontos, hogy a zsírmáj fokozottan érzékeny az alkohollal szemben, ezért mindenképpen fel kell hívni a beteg figyelmét, hogy még kis mennyiségű alkohol fogyasztását is kerülje.

Több vizsgálat alapján valószínűnek látszik, hogy a megfelelő D-vitamin-szint védőhatású a fibrosis progressziójával szemben (14). E-vitamin 2 éven át tartó adásával szövettanilag igazolták a steatosis regresszióját (15). Az élethosszig történő adagolás nem javasolható, mert a prostata rák rizikójának 17%-os és a colorectalis adenoma 74%-os rizikójának növekedését okozza (16).

Egyre több vizsgálat bizonyítja, hogy a statinok – amelyek hepatotoxicitásával kapcsolatban indokolatlan félelem él sok orvosban és laikusban egyaránt – az esetek 97%-ában nemhogy veszélyesek, hanem éppen ellenkezőleg, kedvezően befolyásolják a májbetegséget. Általánosságban, és így NAFLD-ben is, gátolják a fibrogenesist (17).

Mindent egybevetve a nem alkoholos zsírmáj terápia ma még nem megoldott; ugyanakkor több új gyógyszer áll fejlesztés vagy már a klinikai kipróbálás alatt.

Alkoholos steatosis, alkoholos hepatitis, alkoholos cirrhosis

E három kórkép az alkohol okozta májbetegségek súlyossági fokozatainak felel meg, bár tudjuk, hogy a patofiziológiai és a klinikai spektrum folyamatos. A diagnózist legtöbbször az anamnézis, a laboratóriumi leletek és a képalkotó leletek alapján állítjuk fel. Májbiopsziára csak kivételes esetekben, differenciáldiagnosztikai okból lehet szükség. Az alkoholabsztinencia hatására mind az alkoholos zsírmáj, mind az alkoholos hepatitis megszűnhet. Korábban azt tanultuk, hogy a májsugor irreverzibilis állapot. Az utóbbi 15 évben azonban kiderült, hogy a fibrogenessissel szemben zajlanak ellentétes, a kötőszövet lebontásával járó folyamatok is, melyek hatására a kiváltó kóroki tényező megszűnése után jelentős javulás következhet be a fibrosis és a klinikai állapot tekintetében is. Így azon alkoholos májsugorban szenvedő betegek egy részénél, akik valóban tartják az absztinenciát, évek alatt megszűnhet a cirrhosis vascularis és/vagy parenchymás depozitációja. Más kérdés, hogy az alko-

holizmus mint alapbetegség ritkán kezelhető eredményesen, ezért jóval gyakrabban látjuk az alkoholos májbetegség progresszióját.

Gyógyszerek, gyógynövények, étrend-kiegészítők által okozott májbetegségek

Mind a gyógyszerek, mind az eufemisztikusan étrend-kiegészítőknél nevezett gyógyhatású, vagy legalábbis akként reklámozott készítmények által okozott májkárosodások jóval gyakoribbak, mint ahogy arra a mindennapi gyakorlatban gondolni szoktunk. Bár a gyógyszerek már a fejlesztés, majd a klinikai vizsgálatok során is igen szigorú ellenőrzésen mennek keresztül, mégis elkerülhetetlen, hogy az általában egyéni genetikai variációkon (single-nucleotide polymorphism, SNP) alapuló idioszinkráziás reakciók ritka előfordulásából adódóan rejtve maradhassanak akár a harmadik fázisú gyógyszervizsgálatok során is. A gyógyszerek körülbelül 30%-ánál előfordulhat reverzibilis transzamináz-emelkedéssel járó enyhe májkárosodás. Ritkán azonban jelentkezhetnek súlyos, akár fatális májbetegségek is.

Sokkal rosszabb a helyzet a gyógynövények és az étrend-kiegészítők vonatkozásában. A gyógynövények esetében problémát okozhat a talaj kémiai szennyezettsége, a begyűjtés során a növény téves azonosítása, esetleges más, toxikus növény belekeveredése, az elkészült szer bizonytalan összetétele és hatóanyag-tartalma. Az étrend-kiegészítők esetében veszélyforrás a hatóanyagok tudománytalan adagolása (gondoljunk csak egyes vitaminkészítmények „megadózisaira”), a tudatos hamisítás lehetősége, amikor akár illegális szereket, akár egyébként legális, de komoly hatásokkal és potenciális mellékhatásokkal bíró gyógyszereket kevernek a készítménybe (például NSAID, szteroid, antidepresszáns, anabolikus szteroid), valamint az, hogy a hatályos jogszabályok szerint ezen szereket forgalomba hozatalához nem szükséges a hatásosság és a biztonságosság igazolása. Ugyanakkor a páciensek rendkívül gyakran használják ezeket a szereket. Egy felmérés szerint az USA-ban 1998-ban körülbelül 600 millió vizsgálat, illetve kezelés történt természetgyógyásznál, ami meghaladta a háziorvosi vizsgálatok számát. Bár magyarországi adatokkal nem rendelkezünk, feltételezhető, hogy a lakosság nálunk is igen gyakran alkalmaz természetgyógyászati készítményeket, étrend-kiegészítőket. Mivel e szereket – megtévesztően – rendszerint úgy reklámozzák, hogy azok természetes eredetűek miatt veszélytelenek, a betegek nagyon gyakran nem is számolnak be az orvosnak ezek alkalmazásáról (18).

A gyógyszerek és étrend-kiegészítők által okozott májkárosodások a májbetegségek teljes klinikai spektrumát felölelik. Szerencsére a leggyakoribb a reverzibilis és klinikai panaszt nem okozó májfunkció-emelkedés, de előfordul akut, fulmináns, krónikus hepatitis, sinusoid obstrukciós szindróma (korábbi nevén venoocclusiv betegség, epeútvész szindróma), sőt ritkán májtumor is.

Mindezek miatt nagyon fontos, hogy a májbeteg vizsgálatakor mindig gondoljunk és mindig kérdezzünk is rá a páciens által szedett konvencionális gyógyszerekre és alternatív szerekre is. Ez egyben a diagnózis kulcsa is, mivel a kórisme egyéb májbetegségek kizárásán és az expozíció igazolásán alapul.

A terápia nem megoldott. A legfontosabb a gyanúsított szer azonnali elhagyása. Súlyos esetben megkísérelhetjük a szteroidkezelést. Fulmináns májelégtelenség (fulminant hepatic failure, FHF) esetén – csakúgy, mint más etiológiájú FHF esetében – szükség lehet a teljes szupportív terápiás fegyvertár alkalmazására, így intenzív osztályos kezelésre, agyoedema elleni kezelésre, detoxikáló „májpótló kezelésre” (Cytosorb vagy nagy volumenű plazmaferézis), vesepótló kezelésre. Minderre nem reagáló esetben az akut máj-átültetés indikációja is felmerül.

Krónikus B-hepatitis

A B-hepatitis természetes lefolyása nagyban függ attól, hogy a fertőzést a beteg milyen életkorban akvirálja. Egyéves életkor alatt a fertőzés körülbelül 90%-ban válik krónikussá és hepatológiai gondozás, illetve az esetlegesen fellángoló fertőzés kezelése nélkül ezen betegek 25%-ában májzsugor, körülbelül 6%-ában élete során májrák alakul ki. Magyarországon a jól működő várandósgondozás során a HBsAg-pozitív kismamák túlnyomó részét kiszűrjük. Minden HBsAg-pozitív édesanya újszülöttét élete első 12 órájában aktív és passzív HBV elleni vakcinációban kell részesíteni, majd később az aktív vakcinációt végig kell vinni. Igen jelentős anyai vi-raemia esetén (200 000 NE/ml) a 24. vagy 28. terhességi héttől a szülés után 3 hónapig a kismamát tenofovirkezelésben kell részesíteni. Mindezzel elérhető, hogy a HBV vertikális áttele 1% alá csökkenjen (19).

A felnőttkorban akvirált HBV-fertőzés egészséges immunitású egyéneknél 5%-ban, míg immunkompromittáltakban 50%-ban válik krónikussá.

A krónikus B-hepatitis terápiaja ma még nem teljesen megoldott: A vírus teljes eradikációját ma még nem tudjuk elérni, de az esetek túlnyo-

mó részében, körülbelül 99%-ban meg tudjuk állítani a vírus szaporodását, ezzel megszüntetve az aktív hepatitist és meggátolva a betegség májcirrhosis és májtumor irányába történő progresszióját.

Első kezelésként – kompenzált májműködés mellett – választhatjuk a pegilált interferon monoterápiát. Ennek előnye, hogy a kezelés hátrózott idejű, 48 hétig tart, az esetek körülbelül 32%-ában érhető el HBeAg-szerokonverzió, igaz, csak 6%-ban HBsAg-szerokonverzió, azaz a HBsAg-negatívvá válása – korábbi tudásunk szerint „teljes gyógyulás”. Az interferonkezelés hátrányai az alacsony hatásfok, a számos mellékhatás, valamint az, hogy dekompenzált májbetegségben nem alkalmazható, mert az interferon a fertőzött, de még funkcionáló májsejtek elpusztítását elősegítve májelégtelenséget provokálhat. A másik terápiás lehetőség az orális nukleozid/nukleotid analógok – tenofovir vagy entecavir – adása. Ezek előnye a jó tolerálhatóság, mellékhatásuk csak nagyon ritkán van, a vírusszaporodást az esetek körülbelül 99%-ában eredményesen megállítják; ezzel meggátolják a májfibrosis progresszióját és a májrák kialakulását (19). Sőt, nemhogy megáll a fibrosis, de annak jelentős regressziója is bekövetkezhet (20). Hátrányuk, hogy mai tudásunk szerint az esetek túlnyomó részében a betegnek egész életében folytatni kell a kezelést. HBsAg-negativitás csak körülbelül 1%-ban érhető el; ezekben az esetekben, ha a betegnek nincs cirrhosisa, akkor óvatosan megkísérelhető a kezelés abbahagyása, szoros klinikai és virológiai ellenőrzés mellett.

Fontos azt is tudnunk, hogy a hepatitis B-infekcióból „teljes gyógyulás” ma még nem érhető el. Mindenki, aki élete során bármikor is fertőződött a HBV-vírussal a fertőzött májsejtjeiben hordozza a vírus génállományát; akkor is, ha spontán gyógyult meg és vált HBsAg-negatívvá, és akkor is, ha terápiánk során értük el a hepatitis inaktiválódását. (A korábbi fertőzés tényét a szerológiai vizsgálatban a pozitív anti-HBc-IgG és mellette negatív anti-HBcIgM, vagy másfajta szerológiai leletezés esetén pozitív anti-HBc és mellette negatív anti-HBcIgM jelzi.) A májsejtben „megbújt” HBV-DNS-ből speciális esetekben a hepatitis reaktiválódhat. Így olyan betegségek, amelyek az immunrendszer súlyos működési zavarát okozzák (például lymphomák és más hematológiai betegségek, immunbetegségek), valamint az immunszuppresszív hatású terápiák (direkt immunszuppresszánsok, szteroidok, citosztatikumok, biológiai kezelések) hatására a HBV-infekció fellángolhat, súlyos, akár fulmináns, letális hepatitis alakulhat ki. Ez igaz még az anti-HBs-pozitivitással gyógyult betegek esetében

3. táblázat. A jelenleg alkalmazott gyógyszerek a C-hepatitis kezelésében; a közeljövőben már csak a legkorszerűbb szerek (dőlt betűvel jelölve) kerülnek alkalmazásra

Hatóanyaggenotípus-spektrum

szofoszbuvir + ledipasvir bármely genotípus; GT2 ésGT3-ban szuboptimális

paritaprevir + ritonavir + ombitasvir GT4

paritaprevir + ritonavir + ombitasvir + daszabuvir GT1

szofoszbuvir + velpatasvir bármely genotípus

glecaprevir + pibrentasvir bármely genotípus

voxilaprevir + szofoszbuvir + velpatasvir bármely genotípus

is. Fontos, hogy ezt minden orvos tudja, és ilyen esetben hepatológussal karöltve betegét preventív antivirális kezelésben részesítse (21).

Krónikus C-hepatitis

A terápiás próbálkozások 1986-ban, még 3 évvel magának a vírusnak a felfedezése előtt kezdődtek: *Hoofnagle* 10 „non-A-non-B hepatitis”-es betegnek adott 6 hónapig interferont. Három betegnél vált a GPT normálissá, de végül csak egy betegnél maradt véglegesen normális.

A HCV kezelésének alapja évtizedekig az interferon volt. A hat hónapos kezelést felváltotta a 12 hónapos kezelés, amit előbb ribavirinnel, majd 2011-től emellett még boceprevirrel vagy telaprevirrel egészült ki. E két szer súlyos mellékhatásokat okozott. Szerencsére 2014-ben bevezetésre kerültek a második generációs direkt vírusgátló szerek (direct acting antivirals, DAA), melyek szinte mellékhatások nélkül körülbelül 98%-ban meggyógyítják a krónikus C-hepatitist, így a boceprevir és a telaprevir kikerült a terápiából és a ribavirin kombinációban történő adására is csak ritkán van szükség (1). A jelenleg Magyarországon elérhető szereket a 3. táblázatban tüntettük fel.

Kevés olyan betegség van, amely 98%-ban gyógyítható. Márpedig a gyógyszerkutatás és a klinikai kutatások 25 év alatt oda jutottak, hogy a korábban befolyásolhatatlan, lassan, de az esetek 30%-ában cirrhosishoz, cirrhosis talaján pedig évente 2–4%-ban májtumorhoz vezető krónikus C-hepatitis napjainkban már 98%-ban meggyógyul. Ma a gyógyulásnak „csak” két feltétele van: a betegek felkutatása és a betegek együttműködése a kezelésben. A felkutatást nehezíti, hogy a krónikus C-hepatitises betegek túlnyomó többsége évtizedekig tünetmentes; ezért fontos a rizikócsoportba tartozók szűrővizsgálata. A vírus hazai és globális eradikációjának jelenleg az a legfőbb akadály, hogy a friss fertőzések túlnyomó része intravénás droghasz-

nátal során jön létre, és ezeket a betegeket nehéz elérni, megfelelő együttműködésüket biztosítani és az újrafertőződés lehetősége is fennáll.

Hasonlóan a B-hepatitisnél leírtakhoz, a vírus eliminálását követően az esetek egy részében igen jelentős szövettani és klinikai javulás következhet be (22).

Cirrhosis hepatis

A májsugor bármely etiológiájú májbetegség végstádiumában kialakulhat. A májcirrhosis lényege a működő májsejtek pusztulása és a kötőszövet felszaporodása, ami egyúttal a máj szerkezetének súlyos torzulásával jár. Mindez előbb-utóbb vascularis dekompenzációhoz (ascites, végtagoedema, nyelőcső- és gyomor-visszértágulat, visszérpedés, nehezen kezelhető aranyeres vérzések), parenchymás dekompenzációhoz (encephalopathia, sárgaság, szöveti vérzések) és ezekhez társuló további súlyos szövődeményekhez vezetnek. Fontos azonban tudnunk, hogy még a májsugor stádiumában lévő beteg is hosszú évekig tünetmentes lehet – ezért is elengedhetetlen, hogy enyhe laboratóriumi vagy klinikai eltérés esetén is gondosan vizsgáljuk ki a páciens.

Az a korábbi tétel, mely szerint a májcirrhosis irreverzibilis állapot, megdőlt. Kiderült, hogy a HCV (és ugyanígy a HBV) eredményes kezelése után az esetek jelentős részében jelentős szöveti regresszió következhet be, amely során a szervezet – némiképp hasonlóan a hemokoaguláció és fibrinolysis egymás mellett zajlásához – képes legalább részben lebontani a már kialakult kötőszövetet is (23). Továbbra is probléma, hogy azokban az esetekben, amikor már nem következik be regresszió, a súlyosan fibroticus vagy cirrhoticus májban a hepatocellularis carcinoma rizikója megmarad, ezért ilyen betegeknél (mint egyébként bármely etiológiájú cirrhosisban is) hathavonta ultrahanggal kell ellenőrizni a máj állapotát.

A terápiára rezisztens májcirrhosis esetében megfelelően együttműködő beteg esetében terápiás megoldást jelenthet a májátültetés. Sajnos azonban az erre rászoruló és a megvalósuló májátültetések száma között óriási az aránytalanság.

Hepatocellularis carcinoma (HCC)

A HCC a máj leggyakoribb malignus daganata. Magyarországon évente körülbelül 800-1000 eset fordul elő. A különböző regiszterekben összeszósódnak a májsejtrákra és az epeutak rákjára vonatkozó adatok, ezért pontos számokat nem lehet tudni. Az irodalmi adatok és a magyar sta-

tisztikai adatok összevetésével mégis arra lehet következtetni, hogy az egy évben májsejtrákban elhunyt betegek száma legalább 80%-a az ugyanazon évben felfedezett új esetek számának (24). Ez a szomorú arány körülbelül 30 évvel ezelőtt felelt volna meg az orvostudomány akkori állásának – ma teljes mértékben elfogadhatatlan. A rizikótényezők megismerése, valamint a képpalkotó diagnosztika fejlődése és hozzáférhetőségének javulása lehetővé teszi, hogy sokkal több hepatocellularis carcinomát fedezzünk fel korai stádiumban, míg a májsebészet és az intervenciók radiológia fejlődése azt teszi lehetővé, hogy a korai stádiumban felfedezett tumoros betegeket sokkal nagyobb arányban véglegesen meggyógyítsuk.

A HCC kialakulásának legfőbb rizikótényezői: 1. Bármely eredetű májcirrhosis. A hepatocellularis carcinoma Magyarországon 90%-ban cirrhoticus betegekben alakul ki. Ennek rizikója évente körülbelül 2-4%, a beteg élete során kumulatíván 33% (!). 2. Krónikus B-hepatitis (cirrhosis nélkül is). A rizikó fokozott férfiakban, thrombopenia kialakulása esetén és az életkor előrehaladásával. 3. Haemochromatosis. Mind ezen nagy rizikójú betegek gondozása során kötelező a májrák szűrése, mégpedig hathavonta végzett hasi ultrahangvizsgálattal (10).

Ma valószínűnek tűnik, hogy a nem alkoholos steatohepatitis cirrhosis nélkül is szintén fokozott rizikót jelent, de jelentős fibrosis nélkül ez a rizikó olyan kicsi, hogy a hepatológiai guideline-ok egyelőre a rendszeres ultrahanggal végzett surveillance-t nem ajánlják. Másfelől mivel ezen betegek túlnyomó része amúgy is metabolikus szindrómában szenved és egyéb tumorok és vascularis betegségek tekintetében is veszélyeztetett, a magunk gyakorlatában mégis évente javasoljuk az ultrahang elvégzését.

A HCC-surveillance értelmét jól mutatja egy nagy metaanalízis, mely közel 11 ezer HCC-s beteg adatait dolgozta fel. A májsejtrákot kétszer gyakrabban fedezték fel korai stádiumban a rendszeres szűrővizsgálaton részt vevő betegek-

nél. Ezen személyeknél a hároméves túlélés 50,8% volt, szemben azon betegek 27,9%-os 3 éves túlélésével, akiknél nem történt rendszeres szűrővizsgálat (25). A korai stádiumban felfedezett és reszekcióval vagy rádiófrekvenciás ablációval kezelt, valamint az intermedier stádiumban transzplantált betegek várható túlélése több mint 5 év. Ezzel szemben az intermedier stádiumban felfedezett, de transzplantációra már nem alkalmas, transzarteriális chemoembolisációval kezelték körülbelül 2,5-3 év, az előrehaladott stádiumban felfedezett, csak szisztémás kemoterápiára alkalmas betegeké alig 2 év (26).

A hepatocellularis carcinoma miatt eredményesen operált (R0 reszekció) vagy rádiófrekvenciás ablációval tumormentessé tett beteg esetében rendszeres hepatológiai és/vagy onkológiai ellenőrzésre van szükség, mivel a tumor recidiválhat, illetve a cirrhoticus májban de novo második tumor alakulhat ki.

Összefoglalás

A hepatológiában – csakúgy, mint a medicina legtöbb ágában – igen jelentős fejlődés következett be mind a kórokok megismerése, mind a diagnosztika, mind a terápia területén. Ez megnöveli a lehetőségeinket, de megnöveli a felelősségünket is, hogy mindazt, amit megtehetünk a betegekért, meg is tegyünk.

A helyes kóros diagnózis felállítása után a legtöbb májbetegségben ma már célzott és hatásos terápiára van lehetőség. A korábbi alaptétel, miszerint a májsugor irreverzibilis végállapot, megdőlni látszik, hiszen az etiológiai tényező eliminálásával sok esetben még ilyenkor is jelentős javulást érhetünk el. A minden terápia ellenére végstádiumba került májbetegeket esetében, ha korlátozott számban is, de májátültetés lehetősége is felmerül.

Mindezek miatt nagyon fontos, hogy a kóros májfunkcióval jelentkező betegeket vizsgáljuk ki és megfelelően kezeljük, gondozzuk.

Irodalom

1. Manns MP, Maasoumy B. Breakthroughs in hepatitis C research: from discovery to cure. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2022;19(8):533-50. <https://doi.org/10.1038/s41575-022-00608-8>
2. Kwo PY, Cohen SM, Lim JK. ACG clinical guideline: Evaluation of abnormal liver chemistries. *Am J Gastroenterol* 2017;112:18-35. <https://doi.org/10.1038/ajg.2016.517>
3. Hunyady B, Gerlei Zs, Gervain J, et al. A hepatitis C-vírus-fertőzés szűrése, diagnosztikája, antivirális terápiája, kezelése utáni gondozása. Magyar konszenzusajánlás. *Centr Eur J Gastroenterol Hepatol* 2021;7:40-54. <https://doi.org/10.33570/CEUJGH.7.1.7>
4. Dooley JS, Lok ASF, Garcia-Tsao G, Pinzani M. *Sherlock's Diseases of the Liver and Biliary System*. 13ed Wiley.
5. Ewing JA. Detecting alcoholism. The CAGE Questionnaire. *JAMA* 1984;252:1905-7. <https://doi.org/10.1001/jama.1984.03350140051025>
6. Csupor D, Szekeres A, Kecskeméti A, et al. Szildenafilal

- tadalafillal hamisított étrend-kiegészítők a hazai piacon. *Orv Hetil* 2010;151:1783-9. <https://doi.org/10.1556/oh.2010.28952>
7. Bénichou C. Criteria of drug-induced liver disorders. Report of an international consensus meeting.
 8. Zhang J, Chen G, Zhang P, et al. The threshold of alpha-fetoprotein (AFP) for the diagnosis of hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *PLOS ONE* 2020;15:2:e0228857. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0228857>
 9. Galle PR, Forner A, Llovet JM, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2018;69:182-236. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.019>
 10. Heimbach JK, Kulik LM, Finn RS, et al. AASLD Guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2018;67:358-80. <https://doi.org/10.1002/hep.29086>
 11. Schiødt FV, Ostapowicz G, Murray N, et al. Alpha-fetoprotein and prognosis in acute liver failure. *Liv Transplant* 2006;12:1776-81. <https://doi.org/10.1002/lt.20886>
 12. Berzigotti A, Tsochatzis E, Boursier J, et al. EASL Clinical Practice Guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis - 2021 update. *J Hepatol* 2021;75:659-89. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.05.025>
 13. Rosmorduc O, Fartoux L. HCC and NASH: How strong is the clinical demonstration? *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2012;36:202-8. <https://doi.org/10.1016/j.clinre.2011.12.011>
 14. Kitson MT, Roberts SK. D-livering the message: The importance of vitamin D status in chronic liver disease. *J Hepatol* 2012;57:897-909. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2012.04.033>
 15. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, et al. Pioglitazone, Vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2010;362(18):1675-85. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0907929>
 16. Dolara P, Bigagli E, Collins A. Antioxidant vitamins and mineral supplementation, life span expansion and cancer incidence: a critical commentary. *Eur J Nutr* 2012;51:769-81. <https://doi.org/10.1007/s00394-012-0389-2>
 17. Bosch J, Gracia-Sancho J, Abraldes JG. Cirrhosis as new indication for statins. *Gut* 2020; 69(5):953-62. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-318237>
 18. Schuller J. Gyógynövények a májbetegségek terápiájában. *Lege Artis Medicinae* 2006;16(5):433-9.
 19. Horváth G, Gerlei Zs, Gervain J, et al. Diagnosis and antiviral therapy of hepatitis B and D – Hungarian Consensus Guideline. *Centr Europ J Gastroenterol Hepatol* 2019;5: 185-97. <https://doi.org/10.33570/CEUJGH.5.4.185>
 20. Chang TT, Liaw YF, Wu SS. Long-term entecavir therapy results in the reversal of fibrosis/cirrhosis and continued histological improvement in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology* 2010;52(3):886-93. <https://doi.org/10.1002/hep.23785>
 21. Terrault NA, Lok AS, McMahon BJ. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 Hepatitis B guidance. *Hepatology* 2018;67(4):1560-99. <https://doi.org/10.1002/hep.29800>
 22. George SL, Bacon BR, Brunt EM. Clinical, virologic, histologic, and biochemical outcomes after successful HCV therapy: a 5 year follow-up of 150 patients. *Hepatology* 2009; 49(3):729-38. <https://doi.org/10.1002/hep.22694>
 23. Schuller J. A májfibrózis progressziója és regressziója – gyógyítható-e a májcirrózis? *Orvostovábbképző Szemle* 2017;24(6):27-31.
 24. Hahn O, Szijártó A, Pekli D, et al. A hepatocellularis carcinoma komplex kezelése – Konszenzuskonferencia, 2021. *Orv Hetil* 2021;162:Suppl 2. <https://doi.org/10.1556/650.2021.32431>
 25. Singal AG, Pillai A, Tiro J. Early detection, curative treatment, and survival rates for hepatocellular carcinoma surveillance in patients with cirrhosis: a meta-analysis. *PLOS Medicine* 2014;11(4):1-20. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001624>
 26. Reig M, Forner A, Rimola J, et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update. *J Hepatol* 2022;76:681-93. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.11.018>



RÉSZLETEK AZ ORVOSI ESKÜSZÖVEGEKBŐL, a lapunk Aszklepion rovatában Karsai Dániel alkotmányjogással készült interjú kapcsán

Orvosok Világszövetsége: Nyilatkozat az eutanáziáról és az orvosi segédlettel végzett öngyilkosságról. (Adopted by the 70th WMA General Assembly, Tbilisi, Georgia, October 2019) <https://www.wma.net/policies-post/declaration-on-euthanasia-and-physician-assisted-suicide/>

Az Orvosok Világszövetsége ismételt és hangsúlyozottan elkötelezi magát az orvosi etika alapelvei mellett, és az emberi élet iránt a legnagyobb tiszteletet tanúsítja. Ezért határozottan ellenzi az eutanáziát és az orvosi segédlettel végzett öngyilkosságot.

Ezen nyilatkozat értelmében eutanázia kapcsán az orvos szándékosan ad halálos szert vagy végez beavatkozást a döntési képesség birtokában lévő beteg halálának előidézésére, a beteg saját önkéntes kérése alapján. Orvosi segítséggel végzett öngyilkosság esetében a döntési képesség birtokában lévő beteg önkéntes kérése alapján az orvos olyan orvosi szerek felírásával vagy átadásával, amelyekről tudja, hogy alkalmasak a halál előidézésére, szándékosan teszi lehetővé, hogy a beteg az életét bevégezze.

Egyetlen orvos sem kötelezhető eutanázia végzésére vagy öngyilkosságban való segédkezésre vagy arra, hogy a beteget ilyen helyre irányítsa.

A fentiekől elkülönítve, amikor az orvos tiszteletben tartja a beteg alapvető jogát az orvosi kezelés visszautasítására, nem jár el etikátlanul a nem kívánt kezelés mellőzésével vagy visszatartásával, abban az esetben sem, ha mindez a beteg halálát okozná.

A rozuvasztatin/acetilszalicilsav fix kombináció helye a mindennapi gyakorlatban

SIMONYI GÁBOR

THE PLACE OF ROSUVASTATIN/ACETYLSALICYLIC ACID FIXED COMBINATION IN THE DAILY PRACTICE

A cardiovascularis betegségek hazánk vezető halál oka tényezői, ugyanakkor a megelőzhető és a kezelhető betegségeknek is jelentős arányban képviselik magukat. A cardiovascularis betegségek szekunder prevenciójában kiemelkedő szerepet játszanak a statinok és az acetilszalicilsav (ASA). Alkalmazási területeik szélesek, ugyanakkor a szekunder prevencióban számos közös cardiovascularis betegségben javasoltak. Az acetilszalicilsav-statin kombinációk közül ASA/rozuvasztatin kombináció mérsékelte legkifejezettebben – a többi statinhoz képest – a cardiovascularis betegségek kockázatát. Más vizsgálatok pedig a fix gyógyszer-kombinációk előnyeit emelték ki a cardiovascularis kockázatsökkentésben. Egy új, hazai fix kombináció, amely az ASA/rozuvasztatin fix kombinációját tartalmazza, kiemelkedő helyet vívhat ki magának a cardiovascularis betegségek szekunder prevenciójában.

In Hungary, cardiovascular diseases are the leading cause of death; however, they have also a large share among preventable and treatable conditions. Statins and acetylsalicylic acid (ASA) play a prominent role in the secondary prevention of cardiovascular diseases. Their areas of application are wide, but at the same time, they are recommended for secondary prevention of many common cardiovascular diseases. Among acetylsalicylic acid and statin combinations, the ASA/rosuvastatin combination – if compared to other statins – reduced most significantly the risk of cardiovascular diseases. Other studies have highlighted the benefits of fixed drug combinations in cardiovascular risk reduction.

A new domestic fixed combination, containing that of ASA/rosuvastatin can claim a prominent position in the secondary prevention of cardiovascular diseases.

cardiovascularis prevenció, statin, acetilszalicilsav, fix kombináció, rozuvasztatin

cardiovascular prevention, statin, acetylsalicylic acid, fixed combination, rosuvastatin

dr. SIMONYI Gábor (levelezési cím/correspondence): Dél-Budai Centrumkórház, Szent Imre Egyetemi Oktatókórház, Anyagcsere Központ/St. Imre Teaching Hospital, Center of Metabolism; H-1115 Budapest, Tétényi út 12–16. E-mail: bmbel3@gmail.com

Érkezett: 2023. november 18.

Elfogadva: 2024. január 8.

<https://doi.org/10.33616/lam.34.0061>

Hazánkban évtizedek óta a cardiovascularis (CV) betegségek vezetnek a morbiditási és a mortalitási statisztikákat, annak ellenére, hogy ebben az időszakban számos, jelentős lépés történt a CV betegségek megelőzése és kezelése területén. Gondoljunk csak például a statinterápia széles körű elterjedésére a primer és a szekunder prevencióban, illetve a coronariaintervenciók mindennapos gyakorlattá válására az érintett populációban.

Az elvesztett egészséges életévek – megelőzve a rosszindulatú daganatos betegségeket is – leg-

nagyobb arányban (27,4%) a CV betegségek rovasára írhatók. Ezen belül vezető helyen szerepel az ischaemiás szívbetegség, amely a CV betegségek miatt elvesztett életévek több mint a feléért felelős (1). A KSH adatai szerint a 2020-as standardizált halálozási ráta első helyén a keringésrendszer betegségei (I00–I99) állnak, 731,4/100 000 gyakorisággal, amely még a 2019-es adatnál (703,4/100 000) is magasabbnak bizonyult. 2020-ban 14 576-an haltak meg az ischaemiás szívbetegség különböző formáiban, amely önmagában a halálozás negyedéért felelős (2). 2021-ben

a háziorvosi szolgálathoz bejelentkezettek 14,19% arányban szenvedtek ischaemiás szívbetegségben (3).

A cardiovascularis betegségek szekunder prevenciója

Acetilszalicilsav

Akut szívizominfarktust követően vagy más CV betegségekben már az 1970-es, 1980-as években igazolták az acetilszalicilsav (ASA) hasznosságát (4). Akut coronariaszindrómában az ASA nélkülözhetetlen terápiás elem, egy kezdeti telítő dózis (150–300 mg per os) követően 75/100 mg/nap a fenntartó adag (5). Cardiovascularis betegségekben az ESC legfrissebb, 2021-es prevenciók irányelvében kis dózisu ASA-t javasolnak (75–100 mg/nap) a legerősebb (IA) ajánlással. Az ASA ciklooxigenáz-1-gátló hatása konzisztens és megbízható adherens betegeknel (6). Akut coronariaszindrómában az ASA-terápián felül 12 hónap időtartamig ajánlott egy P2Y₁₂-gátló (prasugrel, ticagrelor vagy clopidogrel) adása, hacsak nem áll fenn valamilyen kontraindikáció vagy rendkívül magas vérzéses kockázat (7). A legújabb akut coronariaszindróma (ACS) guideline a ketős thrombocytáaggregáció- (TAG-) gátlás után az ASA-t ajánlja (I. osztály) (8). Krónikus coronariaszindrómában egy tervezett percutan coronaria-angioplasztika (PCI) után 75–100 mg/nap ASA javasolt stentelést követően (IA). Az ASA kiegészítésére a megfelelő telítés (vagyis 600 mg vagy >5 nap fenntartó dózis) után coronaaria-stentelést követően 6 hónapon át az alkalmazott stent típusától függetlenül clopidogrel javasolt, kivéve, ha életveszélyes vérzés kockázata vagy kialakulása miatt rövidebb időtartam (1–3 hónap) javasolt (IA) (6, 7). Krónikus coronariaszindróma, szekunder prevencióban napi 75–100 mg ASA javasolt olyan betegekben, akik koraábban myocardialis infarktuson vagy revascularisatió estek át (6, 7).

Tünetekkel járó alsó végtagi érbetegségben (PAD) az ASA csökkenti a major CV (nem halálos akut myocardialis infarktus és stroke + CV halál) események kockázatát (9). Stroke-ban, vagy TIA-ban szenvedő betegek szekunder prevenciójára az ajánlások alacsony dózisu (100 mg/nap) ASA-kezelést javasolnak. Az ASA adása további előnyöket nyújthat ebben a betegcsoportban, mivel csökken a szívinfarktus és a hirtelen halál kockázata (10, 11).

Az ASA primer prevencióban is adható, bár jóval szűkebb indikációs körben és evidenciával. ASA primer profilaxisra az alábbi esetekben mérlegelhető: diabetes mellitus és magas vagy na-

gyon magas CV kockázat esetén aszpirin alkalmazása megfontolható (II/b evidenciaszint) (6, 7). A gyógyszer alkalmazási előiratában (12) az alábbi indikáció szerepel: „A készítmény cardiovascularis rizikófaktorok csökkentésére javallt 45 és 79 év közötti férfiak és 55 és 79 év közötti nők esetében, amikor a terápiás előny felülmúlja a gastrointestinalis haemorrhagia fokozott kockázatából eredő veszélyt.”

Rozuvasztatin

A 2019-es ESC/EAS közös lipid ajánlásban kiemelten szerepel, „az alacsonyabb a jobb” elv az LDL-koleszterin-szint esetében. A nagyon nagy cardiovascularis kockázattal járó esetekben a korábbi 1,8 mmol/l alatti LDL-koleszterin-célértéket 1,4 mmol/l alá csökkentették (a célérték kiegészült az LDL-koleszterin-szint 50%-os csökkentésének az igényével is), miközben a legnagyobb kockázatú betegek esetében már 1,0 mmol/l alatti LDL-koleszterin a célérték. A nagy cardiovascularis kockázatúakban az LDL-koleszterin-szint legalább 50%-os csökkenés szükséges a kiindulási értékhez képest, a 1,8 mmol/l alatti cél mellett.

A statinok, ezen belül a rozuvasztatin dózisdependens módon hatnak az atheroscleroticus cardiovascularis betegségekre. Minél nagyobb az abszolút LDL-koleszterin-szint-mérséklődés, annál kifejezettebb a cardiovascularis kockázatcsökkenés. A rozuvasztatin szintetikus statin, amely a koleszterinszintézis kulcsenzimét, a hidroximetil-glutaril-koenzim-A (HMG-CoA) redukált gátolja, de a többi statintól eltér abban, hogy egy poláris metil-szulfonamid csoportjának köszönhetően egyedi módon kötődik az enzimhez. Emiatt sokkal erősebb gátló hatást tud kifejteni, ezért nem véletlen, hogy nagy hatékonyságú statin. A rozuvasztatin hatásos és biztonságos a primer és a szekunder CV prevencióban (13–15).

Az ASA/statin együttes adásának hatása a cardiovascularis prevencióban

Mind az ASA, mind a statinok jelentős szerepet játszanak a CV prevencióban, ugyanakkor nem álltak rendelkezésünkre olyan vizsgálatok, amelyek ezek együttes adásának előnyeit elemezték volna. Ezt a hiány pótolta egy friss kutatás, amelyben az egyesült államokbeli NHANES (National Health and Nutrition Examination Surveys) 2011–2018 közötti adatait használták fel, 3778 személy adatait elemezve (16). A vizs-

1. táblázat. A statin nélküli ASA és az ASA + statin kombinációk hatása az egyes cardiovascularis események kockázatára (14)

Szívbetegségek kezelése	Szívelégtelenség (95% CI)	Coronariabetegség (95% CI)	Angina pectoris (95% CI)	Akut szívizominfarktus (95% CI)	Stroke (95% CI)
ASA statin nélkül	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
atorvasztatin és ASA együtt	0,51 (0,34, 0,77)**	0,28 (0,19, 0,39)***	0,37 (0,23, 0,59)***	0,37 (0,26, 0,54)***	0,90 (0,60, 1,35)
lovasztatin és ASA együtt	0,91 (0,39, 2,13)	0,50 (0,26, 0,96)*	0,64 (0,26, 1,60)	0,74 (0,368, 1,482)	0,63 (0,33, 1,22)
pravasztatin és ASA együtt	0,60 (0,36, 1,02)	0,38 (0,24, 0,60)***	0,34 (0,19, 0,60)***	0,47 (0,297, 0,749)***	0,58 (0,36, 0,92)*
rosuvasztatin és ASA együtt	0,47 (0,27, 0,84)*	0,24 (0,15, 0,39)***	0,24 (0,13, 0,42)***	0,30 (0,189, 0,488)***	0,98 (0,54, 1,81)
szimvasztatin és ASA együtt	0,65 (0,42, 0,99)*	0,40 (0,28, 0,57)***	0,42 (0,26, 0,67)***	0,48 (0,334, 0,685)***	1,07 (0,71, 1,62)

*p < 0,05, **p < 0,01, ***p < 0,001

gálatban résztvevők szociodemográfiai adatainak és cardiovascularis kockázati tényezőinek figyelembevételével elvégzett elemzésben azt találták, hogy – az ASA önmagában történő alkalmazáshoz képest – az ASA/statin kombináció sokkal előnyösebb a cardiovascularis prevencióban. A szerzők igazolták, hogy a ASA-hoz képest az ASA/atorvasztatin 57%-kal (HR = 0,43, 95% CI 0,33–0,57, p < 0,001), az ASA lovasztatin 31%-kal (HR = 0,69, 95% CI 0,42–1,13, NS), az ASA/pravasztatin 56%-kal (HR = 0,44, 95% CI 0,31–0,62, p < 0,001), az ASA/rozuvasztatin 76%-kal (HR = 0,34, 95% CI 0,23–0,50, p < 0,001), míg az ASA/szimvasztatin 36%-kal (HR = 0,64 95% CI 0,49–0,84, p < 0,01) csökkentette a CV betegségek kialakulásának a kockázatát. A szerzők kiemelték, hogy – a többi statinhoz képest – az ASA/rozuvasztatin kombináció mérsékelte legkifejezettebben a CV betegségek kockázatát, amelybe beletartozott a coronariabetegség, a szívelégtelenség, az angina pectoris és az akut szívizominfarktus is (1. táblázat).

Fix kombinációk a terápiahűség javításában

A gyógyszereszedés adaherenciájának javítása nagyobb hatást gyakorol a betegség végkimenetelére, mintha egy másik terápiára térnénk át (17). A hazai statinadherencia meglehetősen alacsony, az egyéves perzisztencia egy vizsgálatban 23,84%-nak bizonyult (18). A nemzetközi irodalomban az ASA-adherenciát 72–92%-nak találták a primer és a szekunder prevencióban. Az ASA adhérenciáról hazai adatok nem állnak rendelkezésre, de vélhetően ennél lényegesen kedvezőtlenebbek lehetnek (19). A napi egyszer adható fix kombinációk (FDC) számos vizsgálat szerint növelik a betegadherenciát, és ez jelentősen javítja a CV betegségek prognózisát (20). Egy nemrég publikált metaanalízisben (21), amelyben három nagy randomizált, kontrollált vizsgálatot (TIPS-3,

HOPE-3, és PolyIran) vontak be, és ahol fix gyógyszer-kombinációt/polypillt alkalmaztak, az ASA additív hatását tanulmányozták a különböző végpontok szempontjából. Az eredmények igazolták, hogy a fix gyógyszer-kombinációk (FDC) minden esetben kedvezőbbnek bizonyultak a CV végpontok kockázata vonatkozásában, amelyek azonban az ASA-t tartalmazó kombinációknál még kifejezettebbek voltak. E hatások függetlennek bizonyultak a lipid- és a vérnyomásértékektől, illetve nem függtek attól sem, hogy a betegek szenvedtek-e diabetesben vagy elhízásban, illetve attól sem, hogy dohányoztak-e. A metaanalízis eredményeit összegezve a szerzők megállapították, hogy az FDC kezelési stratégia jelentősen csökkenti – a különböző kardiometabolikus kockázati tényezőktől függetlenül – a különböző CV betegségek, így a szívizominfarktus, a cardiovascularis halál, a stroke, a revascularisatio szükségességét a primer prevencióban.

Az ASA + rozuvasztatin FDC lehetséges helye, előnyei a mindennapos hazai gyakorlatban

Az ASA + rozuvasztatin FDC helyét az aktuális ajánlások, illetve az alkalmazási előiratokban szereplő indikációk határozzák meg. Az atheroscleroticus betegségek szekunder prevenciójában széles körben alkalmazható az ASA + rozuvasztatin fix kombináció, mivel mind a két készítménynél szerepelnek az ide vonatkozó indikációs területek.

Közös alkalmazási területek

Az ischaemiás szívbetegség minden formája, különösen akut myocardialis infarktus vagy coronariarevascularisatio (PCI vagy bypassműtét) után, TIA, stroke után és tünetekkel járó perifériás érbetegségben. A legújabb ACS guideline (8)

a kettős TAG-gátlás után egyértelműen ASA-t javasol (I. osztály), ezért a mindennapos gyakorlatban már az ACS kezdetétől indulhat az ASA + rozuvasztatin fix kombináció, és szükség esetén kiegészíthető akár a megfelelő dózisú rozuvasztatin/ezetimib fix kombinációval. Az ASA + rozuvasztatin fix kombináció alkalmazásának persze lehetnek korlátai is, mivel a lipidcélértékek elérése sokszor csak a legnagyobb dózisú statinnal lehetséges vagy ezetimibbel történő szabad vagy fix kombinációban érhető el. Ugyanakkor a terápia indítására ekkor is alkalmas lehet az ASA + rozuvasztatin fix kombináció.

Összefoglalás

A CV betegségek hazánkban a vezető morbiditási és mortalitási tényezők. E betegségek szekunder prevenciójában alapvető szerepet játszanak az ASA és a statinok (utóbbiakon belül a nagy intenzitású rozuvasztatin). Igazolt, hogy az FDC-k alkalmazása javítja az adherenciát, ezért az ASA + rozuvasztatin fix kombinációt szedők együttműködése is várhatóan magasabb lesz a hatóanyagokat külön-külön alkalmazókhoz. A javuló adherencia jelentős egészségnyereséggel jár, amelynek kedvező nemzetgazdasági kihatásai sem elhanyagolhatók.

Irodalom

- Vitrai J, Bakacs M, Varsányi P. Hazai egészség-pillanatkép, 2017. *Egészségfejlesztés* 2017;58(4):59-75. <https://doi.org/10.24365/ef.v58i4.211>
- https://www.ksh.hu/stadat_files/nep/hu/nep0059.html, hozzáférés: 2023. 10.14.
- https://www.ksh.hu/stadat_files/ege/hu/ege0024.html hozzáférés: 2022. 10.14.
- Collet JP, Thiele H, Barbato E, et al. ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2021;42(14):1289-367. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa575>
- Secondary prevention of vascular disease by prolonged antiplatelet treatment. Antiplatelet Trialists' Collaboration. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1988;296:320-31. <https://doi.org/10.1136/bmj.296.6618.320>
- Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. ESC National Cardiac Societies; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2021;42(34):3227-337. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484>
- Hersényi L, Aradi D, Békássy Sz, et al. Gasztroenterológiai-kardiológiai multidiszciplináris konszenzus a hatékony gasztroprotektív szükségességéről antitrombotikus kezelés alkalmazásakor: A Magyar Gasztroenterológiai Társaság és a Magyar Kardiológusok Társaságának közös állásfoglalása. *Cardiologia Hungarica* 2023;53:150-9. <https://doi.org/10.26430/CHUNGARICA.2023.53.2.150>
- Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, et al, ESC Scientific Document Group. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2023;44(38):3720-826. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad191>
- Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, et al, ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries. Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J* 2018;39:763-816. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx095>
- Peters RJ, et al. Effects of aspirin dose when used alone or in combination with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: observations from the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) study. *Circulation* 2003;108:1682-7. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000091201.39590.CB>
- Bartolucci AA, Tendera M, Howard G. Meta-analysis of multiple primary prevention trials of cardiovascular events using aspirin. *Am J Cardiol* 2011;107(12):1796-801. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2011.02.325>
- https://ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis&action=show_details&item=201638
- Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al, ESC Scientific Document Group. 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>
- Meor Anuar Shuhaili MFR, Samsudin IN, Stanslas J, et al. Effects of different types of statins on lipid profile: A perspective on Asians. *Int J Endocrinol Metab* 017;15(2):e43319.
- Luvai A, Mbagaya W, Hall AS, et al. Rosuvastatin: a review of the pharmacology and clinical effectiveness in cardiovascular disease. *Clin Med Insights Cardiol* 2012;6:17-33. <https://doi.org/10.4137/CMC.S4324>
- Liu T, Zuo R, Wang J, et al. Cardiovascular disease preventive effects of aspirin combined with different statins in the United States general population. *Scientific Reports* 2023;13:4585. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-31739-w>
- Simonyi G, Kollár R. A beteg-együttműködés jelentősége a cardiovascularis terápiában. *Orvosi Hetilap* 2013;154:883-8. <https://doi.org/10.1556/OH.2013.29624>
- Simonyi G. A statin- és a fibrátterápia perzisztenciája Magyarországon. *Metabolizmus* 2016;14:100-3.
- Duffy D, Kelly E, Trang A, et al. Aspirin for cardioprotection and strategies to improve patient adherence. *Postgrad Med* 2014;126:18-28. <https://doi.org/10.3810/pgm.2014.01.2721>
- Webster R, Murphy A, Bygrave H, et al. Implementing fixed dose combination medications for the prevention and control of cardiovascular diseases. *Glob Heart* 2020;15(1):57. <https://doi.org/10.5334/gb.860>
- Joseph P, Roshandel G, Gao P, et al, Polypill Trialists' Collaboration. Fixed-dose combination therapies with and without aspirin for primary prevention of cardiovascular disease: an individual participant data meta-analysis. *Lancet* 2021;398:1133-46. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01827-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01827-4)

Beszámoló az MTA Orvostudományi és a Biológiai Osztályai közös szervezésében megrendezett *A mesterséges intelligencia (MI/AI) alkalmazása és perspektívája a biológiában és az orvostudományban. Tények és kérdőjelek* című 2023. novemberi konferenciáról

BALKÁNYI LÁSZLÓ

Bevezetés és háttér

Az elmúlt hónapokban sokat és sokszor hallunk a mesterséges intelligenciáról, itt, a LAM Mesterséges intelligencia rovatában is. A terület fontosságát mutatja, hogy az MTA két (számunkra releváns) tudományos osztálya, akadémikus elnökeik, *Ádám Vera* és *Lénárd László* vezetésével 2023 novemberében konferenciát szervezett, ahol a hazai kutatásokról, gyakorlati eredményekről hallottunk érdekesebb beszámolókat. Az előadások összefoglalói elolvashatóak (https://mta.hu/data/dokumentumok/Magyar%20Tudomany%20Umnepe/2023/1117_5060_A_mesters%C3%A9ges_intelligencia_alkalmaz%C3%A1sa..._FZS.pdf). Az ülés felvétele, a teljes sok órás előadás-sorozat az MTA YouTube-oldalán is megtekinthető: (<https://www.youtube.com/c/MTA1825/featured>). E cikkben beszámolunk az előadásokról és körüljárjuk az ott hallottakat.

Az előadások ismertetése

Az első előadás (*Mesterséges intelligencia és evolúció – az igazi veszélyek*, *Szathmáry Eörs*) tág perspektívát nyitott: az evolúció tudomány eszköztárával vizsgálta a mesterséges intelligencia-fejlesztés (és fejlődés: lásd tanuló rendszerek!) helyzetét. Már 1995-ös könyvükben (*Maynard Smith és Szathmáry: Az evolúció nagy lépései*), a számítógépes vírusok kapcsán figyelmeztettek: „...nehogy egyszer csak egy újfajta önreprodukáló lény váltson fel minket”. Az előadás emlékeztetett rá: ahhoz, hogy egy evolúciós folyamat beinduljon, egy adott rendszernek és a benne létező (nem feltétlenül biológiai!) entitásoknak három feltételt kell teljesítenie: léteznie kell bennük működő öröklődési mechanizmusoknak,

azok variációs képességének és a szelekciós nyomásnak. Érdekes példákat láttunk arra, hogy nem biológiai rendszerek hogyan teljesítik ezeket a feltételeket, a már létező – önreprodukáló – robotoktól a tanuló algoritmusokig. Az előadó jelezte: az új evolúciós egységek megjelenésével újfajta önrdek is megjelenik. Ezenfelül az egységeknek nem kell fizikai(lag) autonóm túlélőgépeknek lenniük, ahogy a biológiai vírusok sem azok, speciális biológiai környezet hiányában csupán szerves kristályok. Ma már létező jelenség, hogy AI-programok új AI-programokat írnak, így az újabb, magasabb bonyolultságú algoritmusok viselkedése nem transzparens az ember számára.

A következő előadás (*Egészségbiológiai modellek a mesterséges intelligencia eseményhorizontján*, *Falus András akadémikus*) széles körképet rajzolt. Bemutatta, hogy az MI „környezete”, a Big Data (vagyis extrém mennyiségű és jól strukturált adatmennyiség) kezelhetővé válása, a jelentősen megnövekedett feldolgozási teljesítmény és a felhőalapú tárolás – mind az utóbbi 10 év termékei. Ráláthattunk az éppen nagyon „felkapott” eszköztárra: a mélytanulási technikára és a nagy nyelvi programok (ilyen például a ChatGPT) sajátos gépi tanulási módjára. Az MI-algoritmusok autonóm, önjavító képessége révén a teljesítményének exponenciális fejlődése következik be. Az MI az orvoslásban is segít: jellemzően ott, ahol óriási adatmennyiség képződik. Támogatja például a gyors, pontos genomikai adatfeldolgozást vagy a képértelmezést, a radiológiai, endoszkópos és szövettani diagnózisok felállítását. Ezenkívül a lefolyás előrejelzésében és a terápiás lehetőségek választásában is használható. Van olyan MI-algoritmus, amely a neoplasiák eddig nem észlelt (!) korai mutatóit azonosította. Az MI-k képesek a személyre szabott terápiákat

definiálni, csökkenteni mellékhatásokat a genetikai, epigenetikai és képi adatok egyidejű kombinációja révén. Az előadó reményét fejezte ki, hogy szélsőséges futurologiákkal szemben lehet megfelelő kontrollmechanizmusokat találni és az MI „fenntartható” lesz.

A következő előadásban (*Mesterséges intelligenciával támogatott felfedező gyógyszerkutatás*) Ferenczy György, az MTA doktora a mesterséges intelligenciák (MI) sokszínű alkalmazását mutatja be. A felfedező kutatásban is az összegyűjtött nagy mennyiségű adat az alap. Tanulás nélkül nincs MI, de megfelelő tanítás után az MI támogatási területei számos ágon használhatóak: magukba foglalják a betegségek megértését, a gyógyszer-célpontok azonosítását és tulajdonságainak feltárását, továbbá a gyógyszerjelölt molekulák optimalizálását. Több kutatási területen már hozzáférhetőek MI-alapú eszközök, ilyenek a fehérjék térbeli szerkezetének előrejelzésére való, vagy a kémiai kiindulópontok azonosítása. Már kutatott alkalmazási lehetőség a toxicitás előrejelzése, vagy a biológikumok kutatása. Az előadók szerint összességében az MI alkalmazása a gyógyszerkutatás három kritikus tényezőjének, a magas költségek, a hosszú időtartam és a mérsekelt eredményesség lényeges javulásához járulhat hozzá.

Horváth Péter saját kutatásait mutatta be az *Élet a pixelek mögött, mesterséges intelligencia az egysejt- és rákkutatásban* című előadásában. Fontos, viszonylag új területről volt szó: a nagyléptékű mikroszkópos vizsgálatok egysejt-szintű feldolgozásáról és az abban alkalmazott, MI-ig terjedő számítástechnikai lépésekről. Az utóbbi húsz, de különösen a legutóbbi tíz év elvezetett a mikroszkópos képkorrekciótól (kijavítja a nem egyenletes megvilágításból származó képi hibákat) az energiaminimalizációs módszereken és mesterséges intelligencián alapuló egysejt-elemzési módszerekig. A kutatócsoport interaktív szoftvereket fejlesztett ki, melyek segítségével az orvosok hatékonyan képesek intelligens algoritmusokat sejtek automatikus fenotipizálására (!) tanítani, eljutva a módszerek kombinációival a megcélzott, megtalált egysejt-kinyerésig, melyeket egysejt-proteomika, DNS- és RNS-szekvenálás és célzott elektrofiziológiai elemzés követ.

Hogy mindez mire jó? Utánaolvasva az előadó munkásságának, például a *Nature*-ben megjelent cikk szerint a kutatók számos egysejtes adatkészlet integrálásával kezelték az egyes vizsgálatok korlátait, és megragadták a populációban jelen lévő variabilitást. Elkészítették az integrált humán tüdősejtatlazst (HLCA), amely 49, az emberi légzőrendszerre vonatkozó adathalmazt egyesít, 486 egyén több mint 2,4 millió sejtjét

tartalmazva. A HLCA egy konszenzusos sejt-típus-(újra)annotáció, mutatva a megfelelő marker-géneket, beleértve a ritka és korábban le nem írt sejt-típusok annotációját is. A HLCA-ban szereplő egyének számát és sokféleségét kihasználva azonosították a demográfiai kovariánsokhoz, például az életkorhoz, a nemhez és a testtömeg-indexhez társuló génmodulokat, valamint a hörgőfa proximális-distalis tengelye mentén változó expressziót mutató génmodulokat. A HLCA-leképezés lehetővé teszi az adatok gyors értelmezését. Ez elvezet több tüdőbetegségben közös sejtállapotok azonosításához, beleértve az SPP1+ profibroticus monocyta eredetű macrophagokat a Covid-19, a tüdőfibrosis és a tüdőcarcinoma esetében. Összességében a HLCA példaként szolgál a nagyméretű, adathalmazokon átívelő szervatlaszok fejlesztésére és használatára a Humán Sejtatlazson belül.

Szócska Miklós Adatvezérelt evolúció és mesterséges intelligencia az egészségügyben című előadása a humán és anyagi erőforrások hatékonyabb felhasználásának szüksége felől vizsgálta a területet. Az MI használata paradigmaváltást indít az egészségügyben, mert lehetővé teszi „élőben” az adatvezérelt eszközök és ellátási modellek működtetését, segíti a hatékonyságot a diagnosztikában, a kezelésben, a beteg állapotának nyomon követésében és az intézménymenedzsmentben is. Az előadó szerint a maximális hozzáadott érték megteremtéséhez a sporadikus fejlesztéseket összefogó egységes hazai „ökoszisztémára” van szükség. Ebben jelenthetnek versenyelőnyt a Magyarországon – világszinten szinte egyedülálló módon – rendelkezésre álló egységes adatbázisok (EESZT, finanszírozási adatok stb.). Az elfogulatlan hallgató meg kell, hogy jegyezze a magyar egészségügyi elektronikus közhiteles nyilvántartások közismert hiányosságait, pontatlanságát, a transzparencia hiányát. Ez jelentősen leronthatja az orvoslás gyakorlatát alapvetően megváltoztató, kétségkívül fontos EESZT-szolgáltatások létéből származó előnyöket.

A következő előadás *A mélytanulás lehetséges természetvédelmi alkalmazásai*, Barta Zoltán, az MTA doktora és munkatársai előadásában foglalkozott az MI egyik specifikus, ma legszélesebb körben használt formája adta lehetőségekkel:

Szinte közhellyé vált, hogy élőlények (fajai) eddig soha nem látott ütemben tűnnek el. A folyamat lassításához hatékony monitorozásra van szükség. Innen csak egy logikai ugrás a létező hatékony eszközökig, mint például a kameraszűrők, digitális hangrögzítők, műholdképek, szociális média. Ezek használata emberi erővel feldolgozhatatlan adatmennyiséget eredményez

(összességében akár petabyte-ok sokaságáról beszélünk). Az MI megoldást kínál az adatok gyors feldolgozásában. Az előadás áttekintette az adatgyűjtés új technikai eszközeit. Megmutatta a sokszor fel nem ismert, adatokban rejtőző hibákat, a feldolgozást hátráltató problémákat. Konkrét mélytanulást használó alkalmazások néhány természetvédelmi esetébe is beleláthatunk, mint például az előadó saját kutatásait, a bálványfa elterjedésének modellezését.

Az előadásokat kerekasztal-beszélgetés követte. A szerteágazó beszélgetés egészét nem tudjuk visszaadni, de néhány gondolatot kiemelünk: Falus professzor MI-vel kapcsolatos fogalmakat vetett fel. A kulcskérdés a címkézettesség (metaadatokkal való ellátottsága). Szóccka Miklós beszámolt a nehézségekről, amikor gyártócégek „birtokolják” a szenzorok adatait. Fontos, hogy ezek hozzáférhetőek legyenek a tudomány számára. *Szathmáry Eörs* az emberi megismeréstudomány által megmutatott korai hipotézisgyártásra hívta fel a figyelmet, ami már az adatgyűjtést is befolyásolja. Mára ez is MI-képességgé vált, a híres példa a GO bajnok MI esete. De az MI sem „lát a jövőbe”. Falus professzor felvetette emberi intelligenciasajátosságok lehetőségességét MI-nél, mint például a humorérzék, vagy az empátia. Szóba került a szingularitás fogalma, az élet 3.0 fogalmi. Fontos látnunk, hogy a mai sikeres MI-k mind gépi tanulások, mély tanulást használó neurális háló, melyektől nem várható sem az általános mesterséges intelligencia, sem más, a szuperintelligenciákra jellemző tulajdonság. Többen jelezték, hogy az MI-k jelenleg sem „emberi” módon oldják meg a problémákat. Nem tévednek a tevékenységükben, de számunkra téves lehet az interpretáció. A beszélgetés érintette az intelligencia fogalmát is. Nagyjából egyetértés volt, hogy az MI-k az emberi intelligencia mellett „külön pályán” mozognak, de létezik konvergencia is. Lénárd professzor felvetette az érzelem szerepét az intelligenciában. A vita hallgatójában felvetődött *Damasio* idevonatkozó munkája, akinek kiváló TED előadását itt lehet meghallgatni: https://www.ted.com/talks/antonio_damasio_the_quest_to_understand_consciousness.

A délutáni előadásokban konkrét hazai alkalmazásokat mutattak be az előadók, a napi gyakorlatból.

Kemény Lajos professzor, az MTA levelező tagja (Szegedi Tudományegyetem, Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika) *Mesterséges intelligencia a bőrgyógyászatban* című előadásában áttekintette a világszerte és hazánkban is felgyorsult alkalmazásokat. Megtudtuk, hogy az MI-algoritmusok használatának a bőrgyógyászatban több évtizedes (!) múltja van. A hatalmas mennyiségű

betegadat és képelemzés vezet el a gyors és nagy pontosságú diagnózisokhoz. Az algoritmusok korai stádiumban már biztonsággal különbséget tesznek a benignus és malignus elváltozások között. De nem csak diagnosztikus képességekről van szó: a megfelelő algoritmusok a betegek egyedi jellemzői és kórtörténete alapján personalizált kezelési javaslatokat is adnak. Az MI a bőrgyógyászatban növeli a hatékonyságot, ugyanakkor bizonyos esetekben túldiagnosztizáláshoz és felesleges kezelésekhöz vezethet. A bemutatott példák szerint egyes klinikákon már napi használatban van a kereskedelmi terméként vásárolható bőrgyógyászati MI-alkalmazás. A klinikai, lege artis vizsgálat szerint az algoritmus a tapasztalt szakorvos szintjén pontos. Tekintettel arra, hogy a diagnosztikához szükséges képek telemedicina eszközeivel továbbíthatóak, ez a módszer nagyban segíthet az ellátás területi és minőségi egyenetlenségeinek leküzdésében! A legutóbbi időben pedig a nagy generatív nyelvi modellek (konkrétan a ChatGPT) alkalmazása a szakmai szövegek kezelésében a munkát segítő eszközzé váltak, például szakmai közlemények megírásához. Az előadó kitért a legtöbb orvosi folyóiratban megjelenő szabályozásokra is az MI alkalmazásának feltételeit illetően.

A délutáni második prezentáció – *A mesterséges intelligencia és a strukturált hálózatfejlesztés eredményei a regionális stroke-ellátásban* címmel – *Bogner Péter* PhD és *Dóczi Tamás*, az MTA rendes tagja (Transzlációs Idegtudományi Nemzeti Laboratórium; Pécsi Tudományegyetem) előadásában a stroke kezelésében a mechanikus thrombectomia bevezetésének fontos lehetővé tételi lépését láthattuk. A képképző diagnosztikai igények alapvetően változtak, ahogy a natív CT-vizsgálat kiegészült többfázisú CT-angiográfiás és szükség szerint CT-perfúziós vizsgálatokkal. Vagyis megsokszorozódott a képi információ. A thrombectomia indikációjának támogatására, illetve a CT-képek értékelésére standard, objektívizálható módszer alakult ki, az ASPECT score. Azaz egzakt képi paraméterek mérése lett szükséges. Itt az a sok adat, számítás és adatmintázatfelismerési feladat, ami szintén MI-ért kiált. Az elmúlt években bevezetésre kerültek olyan mesterségesintelligencia-alapú szoftverek, melyek a fenti képanyag kiértékelésére alkalmasak. Ráadásul – mint azt a bőrgyógyászati példán is láttuk – a szoftver teleradiológiai integrációja lehetővé tesz és tett is (!) egy olyan hálózatot, mely a CT-vizsgálat helyétől függetlenül biztosítja a vizsgálatok egységes, gyors, minőségbiztosított értékelését. Pályázati forrás segítségével, a PTE és OMIII szervezésében hazánk összes stroke-centrumában működik a fenti döntéstá-

mogató rendszer. Óriási eredmény, hogy néhány perccel a képek feltöltése után rendelkezésre áll a diagnosztikus eredmény.

A harmadik előadásban (*Mit adhat a mesterséges intelligencia az onkológiai képalkotó diagnosztikához?*) Gődény Mária, az MTA doktora (Országos Onkológiai Intézet) áttekintést adott arról, ahogy a képalkotó technika rohamos fejlődése lehetővé tette a daganatok kvalitatív elemzésén túl szöveti, sejtszintű és molekuláris folyamatok kvantitatív mérését is. A „hagyományos”, szabályalapú intelligens algoritmusok mellett beváltak a gépi tanulási módszerek. Hatalmas, több tíz – százezres képi adatbankokon történt betanítást követően az MI-algoritmusok a képfeldolgozás és értékelés legkülönbözőbb területein váltak használhatóvá. Főleg a nagy digitális rétegeképalkotó eljárások, elsősorban az MR, PET/MR területén gyorsult fel a fejlesztés. A javult képminőség, a csökkenő vizsgálati idő mind a diagnosztika minőségét javítja. Az MI – melyet eleinte a képminőség javítására „treníroztak” – a képek feldolgozásánál a szegmentációval, a szövetek karakterizálásával, különböző diagnosztikus modalitások adatfúziójával is hozzájárult a pontos diagnosztikai munkához.

Györfly Balázs, az MTA doktora (Simmelweis Egyetem, Bioinformatika Tanszék) áttekintést adott a felügyelt és nem felügyelt gépi tanulási algoritmusokról. Izgalmas, ahogy a nem felügyelt tanulás is kivitelezhető, így az adatbázisokban rejtett tulajdonságok tárhatóak fel. A felügyelt tanulás könnyebben érthető, ott megadott osztályozási vagy lineáris regresszió módszerekkel juthatunk eredményekhez. A fenti módszerekkel akár diagnózis, de prognózis megállapítására is célozhatunk. Egy példa volt a kemoterápia kiválasztása transzkriptomaadatok alapján, több lépéses folyamatban, az úgynevezett köztes esetek egyéni elbírálására. Ez jelentős előrelépés, a protokollok mechanikus alkalmazásától a személyre szabott döntésig. Több mint 3500 beteg transzkriptomaadatait dolgozták fel, kombinált, több lépéses osztályozással. Részben saját fejlesztésű, dinamikus osztályozással, amelynek az eredményét ellenőrizték kereskedelmi forgalomban lévő osztályozó algoritmusokkal. Ez a módszer jó eredményeket adott, de igen drága, emiatt nagy számban nehezen elérhető vizsgálatot igényel. Újabb lépés egy hasonló osztályozásra a lehetőség a meglévő klinikai adatok alapján. Erre voltak korábbi próbálkozások, sőt termékként elérhető algoritmusok (mint a PREDICT, vagy a CancerMath). Ezek ismert korlátjai miatt saját MI-algoritmus kidolgozása mellett döntöttek, használva az egyesült államokbeli SEER adatbázist. Az így

kialakított rendszer képes tanácsot adni, hogy a kétséges stádiumú betegeknél szükség van-e kemoterápiára.

A záró előadást Fésűs László, az MTA rendes tagja tartotta az MI és a tudományetika viszonyáról. Fésűs akadémikus a tudomány hitelessége, felelőssége felől közelítette meg a témát. A tág nézőpontból a kutatás szabadságára és hatáiraira fókuszált. Az MI – hasonlóan más új tudományos eredményekhez – új morális dilemmákat és kihívásokat vet fel. A robbanásszerű fejlődés óriási felelősséggel jár: hogyan lehet megőrizni az MI világában is a morális felelősséget, a kutatói integritást. Tanítható-e az MI ezekre az aspektusokra? Fontos, megválaszolandó kérdés, hogy a tudomány miként tájékoztassa a társadalom egészét, különösen a döntéshozókat? A nukleáris tudományok eredményeinek használata kapcsán megtanultuk, hogy az MI képességnövekedésének is kell, hogy legyenek határai, vagyis, hogy a képességnövelés törvényekkel ellenőrzött módon történjen. A tudományetika az egyéni kutatói szempontból a tudományos közösség által kialakított szabályok követését jelenti. Mára az MI eszköztárának használata része lett a kutatómunkának. A közleményekben jelezni kell, hogy milyen MI-platformot, mihez, milyen mértékben használt fel a kutató eredményi elérésében. Ennek kapcsán problémát jelenthet a hatalmas mennyiségű, többretegű MI-adatkezelési képesség, vagy az otthoni monitorozás kapcsán annak tömegessége, a személyhez fűződő adatvédelem megőrzése. Megjelentek az MI-generált, valós kutatással nem alátámasztott eredmények, képek és szöveg alapján gyártott áltudományos publikációk is, amelyek az egyéni karrierépítés immoralis és illegális eszközévé váltak. Ez a terület sürgős, hathatós, be tartható szabályozásra szorul. Ez folyamatban van több nemzetközi fórumon: a WHO közzétette ajánlásait és EU-s szabályozás is készül. Az USA-ban a nagy technológicégek önszabályozása van folyamatban, de léteznek elnöki direktívák is. Kínában államigazgatási eszköz az MI, a lakosság profilírozása ilyen algoritmusokkal történik. Az előadó megállapította, hogy az MI fejlődése további kérdéseket vet fel, de addig is igényli a kutatói közösség önszabályozását. Az előadás pozitív hangvétellel zárult, remélve, hogy végül az MI eszközként segíti majd a tudomány haladását.

A délutáni előadásokat is kerekasztal követte, amelyben említették az engedélyezési szabályokat. A képalkotás terén egyértelmű, hogy a klinikus nem győzi a képértékelés iránti igényeket. De – miközben a humán validálásra mindig szük-

ség van – megfelelő irányelvekkel, hazai adatbázisokkal jól működhet ez az eszköztár, hiszen objektív adatokon alapul. Felmerültek a költségek is: az MI-alkalmazásra különböző pénzügyi modellek vannak, a már kifejlesztett rendszerek használata viszonylag olcsó. Kérdés a minőségellenőrzés, a validálás módja. Szó esett a nem kontrollált generatív MI-alkalmazásról (például deep fake news), ami miatt az USA-ban elnöki

utasítások is megjelentek. Visszatérve a hazai tapasztalatokra, felvetődött, hogy miközben az MI-alkalmazás elől jár, az ellátási lánc más elemei elmaradtak, például a stroke-ellátásban. Szó volt az MI lehetséges gyakorlatairól, annak szükségességéről, hogy az orvostársadalom megismerje, helyén kezelje ezt az eszköztárat. Megemlítettem egy hozzászólásban a LAM MI rovatát is mint ennek lehetséges terepét.



RÉSZLETEK AZ ORVOSI ESKÜSZÖVEGEKBŐL, a lapunk Aszklepión rovatában Karsai Dániel alkotmányjogással készült interjú kapcsán

A hippokratészi eskü (részlet)

„Senkinek nem adok majd mérget, még ha kéri is; sőt még csakilyen tanácsot sem adok neki. Hasonlóképp egyetlen asszonynak sem adok magzatelhajtó méhgyűrűt.”

„Bármely házba lépek is be, azért megyek oda, hogy hasznára legyek a betegeknek, tartózkodva minden szándékos jogtalanságtól és kártevéstől, főleg attól, hogy nemi visszaélést kövessék el nők vagy férfiak testén, legyen szó akár szabadokról, akár rabszolgákról.”

Havas L (szerk.). Eskü. In: Válogatások a hippokratészi gyűjteményből. Budapest: Gondolat Kiadó; 1991. p. 17-18.

Az orvosi fogadalom (genfi nyilatkozat) 2017-ben megújított formája

Éger I. Ülészett az Orvosok Világszövetségének közgyűlése. *Orvosok Lapja* 2017;11:4-5.

Az orvosi szakma tagjaként:

1. Fogadom, hogy életemet az emberiség szolgálatára szentelem.
2. Betegeim egészsége és jólléte lesz számomra az elsődleges szempont.
3. Tiszteletben tartom betegeim méltóságát és függetlenségét.
4. Legnagyobb tiszteletben tartom az emberi életet.
5. Nem engedem, hogy életkori, betegségi vagy fogyatékosági, vallási, származási, nemi, nemzetiségi, pártpolitikai, faji, szexuális beállítottsági, társadalmi, vagy más egyéb szempontok eltántoríthassanak a betegekkel kapcsolatos kötelességeim teljesítésétől.
6. Még a beteg halála után is tiszteletben tartom a rám bízott titkokat.
7. Lelkiismerettel és méltósággal gyakorlom hivatásomat a megfelelő orvosi gyakorlat szerint.
8. Fenntartom az orvosi hivatás tiszteletét és nemes hagyományait.
9. Megadom oktatóimnak, kollégáimnak, és diákjaimnak a nekik járó tiszteletet és hálát.
10. Megosztom orvosi tudásomat a betegek javára és az egészségtudomány fejlesztésére.
11. Vigyázok saját magam egészségére, jóllétére, és képességeimre, hogy a legmagasabb szinten tudjam biztosítani a betegellátást.
12. Orvosi tudásomat engem fenyegető veszély esetén sem használom az állampolgári és az emberiség törvényeivel szemben.
13. Ezeket az ígéreteket ünnepélyesen, szabadon teszem, és becsületemre fogadom.

Magyar Orvosi-Egészségügyi Világtalálkozó

Tisztelt leendő Kongresszusi Résztevő!

2024. augusztus 29–31. között Budapesten, a Semmelweis Egyetem Belgyógyászati és Onkológiai Klinikáján kerül megrendezésre a Magyar Orvos-Egészségügyi Világtalálkozó (MOVT 2024), melynek meghívóját az alábbi linken megtekintheti, letöltheti: <https://motesz.hu/hirek.aspx?nid=127572&cid=32>

Az esemény célja a külföldön és Magyarországon tevékenykedő magyar orvosok és egészségügyi szakemberek kapcsolatrendszerének fejlesztése, valamint eddigi tapasztalataik egymás közt való megosztása. Szándékunk az is, hogy a konferencia rámutasson az egészségügy aktualitásaira, regionális és globális szinten, kiemelve azokat a tudományos szakterületeket, melyekben sikert csak nemzetközi összefogással érhetünk el.

A kongresszust, ha lesz rá lehetőségünk, hibrid formában szeretnénk megrendezni, amelyet élő adásban közvetítenénk online felületen, annak érdekében, hogy a világ bármely tájáról szabadon tudják követni az eseményt.

Minden szakterületről és minden ellátási formából, intézményből örömmel fogadunk jelentkezést aktív vagy már nem aktív kollégáktól is. Szeretettel várjuk azokat is, akik csak részt kí-

vánnak venni a Világtalálkozón, de előadást nem kívánnak bemutatni.

Ha eddigi tapasztalatait megosztaná különböző országokból érkező magyar kollégáival, vagy szívesen meghallgatná az előadásokat, akkor a *honlapaktiválásáig örömmel fogadjuk előzetes részvételi szándékát, valamint kérdéseit* a movt2024@motesz.hu e-mail-címen.

A kongresszusi iroda a *Stand-Art Event Management Kft.* (joe@stand-art.hu, +36 30 372 5117)

A regisztrációs díj 200 EUR személyes részvétel esetén, 75 EUR online részvétel esetén.

Ha valaki személyes részvétel esetén a regisztrációs díjat 2024. május 31-ig befizeti, akkor annak összege 165 EUR.

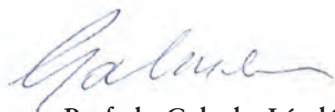
Személyes részvétel esetén a regisztrációs díj magában foglalja az absztraktfüzetet, a kongresszus mindhárom napján a szendvicsebédet, a kávészüneteket, valamint egy vacsora költségét.

Az absztraktbeadási határidő 2024. április 30. Az összefoglalókat (maximum 400 szó) magyar és angol nyelven egyaránt kérjük benyújtani, a kongresszus absztraktfüzetében így fognak megjelenni.

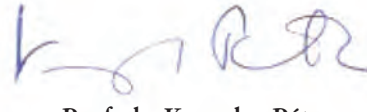
Felelősségteljes munkájához sok sikert, jó egészséget kívánunk!

Budapest, 2024. január 16.

A 2024. évi Magyar Orvos-Egészségügyi Világtalálkozó szervezői:



Prof. dr. Galuska László
Magyar Egészségügyi Társaság



Prof. dr. Kempler Péter
Magyar Orvostársaságok és Egyesületek
Szövetsége



Dr. Garami Zsolt
Amerikai Magyar Orvosszövetség



Dr. Varró Andrea
Brit-Magyar Orvos Szövetség



Aszklepion

2024 február

Orvoslás a
társtudományok
és művészetek
tükrében



*A Szajna partján található az Adamant uszály, amely egy művészetterápiás központnak ad otthont.
(„Lelkek sodrásban a Szajna partján – Nicolas Philibert: Az Adamanton” című írásunk a 82. oldalon olvasható.)*

A képen: a Charles de Gaulle híd alatt található uszály, Párizs 12. kerületében



„A rólam elnevezett kórházi szárnyat már nem fogom látni...”

– Interjú dr. Karsai Dániel alkotmányjogással

Dr. Karsai Dániel 2022 nyarán szembesült halálos diagnózisával. Tavaly ősszel a strasbourgi Emberi Jogok Európai Bíróságához adta be kérelmét az aktív eutanázia magyarországi engedélyezéséről. A fiatal alkotmányjogász szinte celeb lett Magyarországon, aki – mint hangsúlyozza – nem csak magáért küzd. Kapócs Gábor, a LAM alapító főszerkesztője készítette vele interjút aktuális jogi, etikai, orvosi kérdésekről, amelyben több, eddig máshol nem hallott témáról is beszél.

– Szeretettel köszöntöm Karsai Dániel ügyvéd urat, alkotmányjogászt. Köszönöm szépen, hogy az otthonában fogadott minket. Arra szeretném kérni, hogy először beszéljen magáról. Milyen volt az életútja eddig, hogyan jutott el ide, milyen állomásokon keresztül?

– Egy sokgenerációs értelmiségi családból származom. Több, egyetemet végzett, egyetemi tanár volt/van a családban, így nem volt kérdés, hogy valami ilyesmit fogok én is csinálni. A jogi pálya csak úgy jött, mert magyarból és történelemből volt felvételi, én abból jó voltam. Miután fölvettek Győrbe, az első hét első péntekén másnaposan ültem be Papp Imre tanár úr alkotmányjog szemináriumára, és ez olyan óra volt, hogy igazából ott dőlt el a sorsom. Jól szerepeltem, sok kérdésre jól válaszoltam, majdnem mindig. Papp Imre azt mondta nekem óra után, hogy Dani, szerintem gyere el délután a másodévesek szemináriumára, neked az is menni fog, csak előtte igyál meg egy-két kávé. Mind a kettőt megfogadtam, és végül is az alkotmányjog mellett kötöttem ki. A szakdolgozatomat az Alkotmánybíróság hatásköréről, a mulasztásos alkotmányértésről írtam 2000-ben. Az ötletet Kukorelly István adta, a konzulensem megint csak Papp Imre volt. TDK-t nyertem, tehát letettem valamit az asztalra. Véget ért az egyetem, fogalmam nem volt, hogy mit csináljak. Nyáron kerestem Czúcz Ottó alkotmánybíró titkárnője, hogy Czúcz Ottó keres a stábjába egy személyi titkárt, de nem ügyintézőként, hanem jogásként. Bementem, beszéltem az alkotmánybíró úrral, és szeptember 17-én elkezdtem dolgozni az AB-n. Másfél év után átkerültem az IM-be a közjogi kodifikációs főosztályra, amely egy bizonyos Papp Endre nevű helyettes államtitkár alá tartozott. Ott voltam három évet. Aztán megpályáztam egy gyakornoki helyet Strasbourgan egy jó barátom ajánlására. Fölvettek, és az ott eltöltött három hónap után állást ajánlottak. Akkor még



Karsai Dániel

nem kellett pályázni. És akkor következett az a négy év, ami végül is most is meghatároz. 2005 és 2009 között Strasbourgan dolgoztam. Ezernél több határozattervezetben vettem részt, többsége egyszerű elutasítás, de nyolc-tíz komoly döntést is írtam. Ez az egyik legszebb szakasz a szakmai életemben. Hazajöttem, nem mentem vissza a közszerájába, mert úgy gondoltam, hogy reális esélye van a kormányváltásnak, és én valószínűleg akkor nem akarnék ott dolgozni. Négy év távollét után ideális volt az alkalom, hogy kipróbáljam magam a versenyszférában. Elhelyezkedtem a Nagy és Trócsányi nemzetközi ügyvédi irodában, nulla ügyvédi tapasztalattal. Nagyon sokat tanultam tőlük: hogy én tudok ügyvédkedni, azon áll, hogy az ügyvédkedés alapfogásait, hogy mi az, hogy megbízási szerződés, konzultá-

ció az ügyféllel, ezeket ott tanultam meg. De ez nem az én világom volt, úgyhogy két év után közös megegyezéssel elváltak útjaink, ami igazából azt takarja, hogy kirúgtak, mert nem voltam jó. Ebben igazuk is volt. Nagylelkű lelépési díjat kaptam. Jött egy kis szünet, megint nem tudtam, hogy mi lesz másnap, de megmondtam mindenkinek, hogy nyugi, jól kerestem, kaptam lelépési pénzt, fogok valamit csinálni, de most szusszanok. Pár napra rá leültem Kádár Andrissal, gimnáziumi jóbarátommal, a Helsinki Bizottság társelnökével. Javasolta, hogy alapítsak egy ügyvédi irodát, ami más ügyvédi irodáknak adna alkotmányjogi tanácsot. Mint mondta, sok ügy van, de rajtam kívül gyakorlatilag nincs ügyvéd, aki értené Strasbourgot alkotmányjogból. Egyből éreztem, hogy ez kell nekem. Csináltam életemben először és utoljára egy üzleti tervet – ez volt 2011 szeptemberében. Kiszámoltam, hogy mindennel együtt nekem 2012 végéig van időm, akkor fogy el a pénzem. És belevágtam. 2011 ősze elment azzal, hogy megszületett az iroda, de aztán 2012-ben nagyon beindult a forgalom, a semmiből, mert meghívtak az ATV-be egy-két beszélgetős műsorba. Jókor voltam jó helyen, mert 2012. január elsejével lépett hatályba az új alkotmánybírói törvény, amely kimondta, hogy a régi AB törvény alapján benyújtott kérelmek nem kerülnek a kukába, de az új törvény alapján újra be kell adni azokat. Ez ezer új közjogi ügyfelet jelentett. Sokan megtaláltak engem, én meg éltem a lehetőséggel, és onnantól már hólabdaszerűen beindult az egész. Márciusban, bő fél évvel az alakulás után már ügyvédjelöltet kellett felvennem. Nyertem sok ügyet Strasbourgban. Rám igaz az, hogy amikor Orbán Viktornak van munkája, akkor nekem is, és abban a szerencsés helyzetben voltam, hogy sikerült, és eljutottam oda, ahol most vagyok szakmailag. Az irodát 35 évesen alapítottam, ott lehettem 100%-ig azonos önmagammal. Tehát ez egy folyamat, amely most is zajlik. Erre az interjúra az irodából jöttem haza, ahol dolgoztam.

– *Volt olyan ügye, amikor az emberi méltósággal vagy az egészségügyi ellátással kapcsolatos ügyekben kellett képviselni valakit?*

– Egészségügyi ellátás nem, de emberi méltóság igen. Tényleges életfogytiglan szabadságvesztés, amiről már vagy 20, általam képviselt ügyben kimondta a bíróság, hogy az embertelen büntetés tilalmába ütközik az, ha valakit a szabadulás legkisebb reménye nélkül, élete végéig be kell zárni.

– *Ez a tényleges életfogytiglan?*

– Igen. Legkésőbb huszonöt év után meg kell fontolni, hogy az illető esetleg annyit fejlődött – illet ismer a kriminológia –, hogy kijöhet. Az első ilyen ügyem tíz éve volt. És most egy olyan

betegségem van, ami engem zár életfogytiglan a saját testembe. Ezen a diványon, ahonnan most önnel beszélgetek, ezen a részén töltöm már az ébren töltött időm 80-90%-át. Nem unatkozom, mert a szellemi tevékenység szórakoztat. De, aki szobrász vagy balett-táncos, annak mit mondunk, és nem azért, mert hülye vagy gyenge, hanem megbénulva nem lehet faragni vagy táncolni. Szóval ez több, mint érdekes párhuzam. Használom a strasbourgi ügyemben is.

– *Döntően orvosok az olvasóink. Ezért hadd kérdezzem meg: hogy van most?*

– Ketté kell választani. Fizikailag az én ALS-em 2022 augusztusa óta folyamatosan megy előre. Ebben a betegségben elvileg lehetnek szünetek, akár hosszúak is. Nekem nem volt. Volt egy olyan másfél hónap, amikor a járásom javult. De közben a kezem akkor is romlott, ez arra az időszakra esett, amikor a Radicut japán infúziót kaptam. Aztán ez a pozitív hatás is elmaradt. Egy éve, szilveszterkor Somlón voltam egy jóbarátomnál, még két órát túráztunk a hegyen bot, minden nélkül. Idén szilveszterkor is ott voltam, megkértem a többieket, hogy a ragyogó napsütésben engem toljanak ki a kertbe, ők meg menjenek föl túrázni, én meg élveztem a kertben a napsütést és a Somló látványát. Ez pontosan egy év romlása. Ez a fizikai rész: tehát a járás föl se merül, állni nagy nehezen tudok, a kezem nagyon ügyetlen. Enni, öltözni nem tudok egyedül, tisztálkodni szintén nem. A nyelés rosszabb, de ma is McDonald's hamburgert ettem. Néha félre nyelek, köhögök, de a gyomorszonda már a láthatáron van. Azért húzom, amíg lehet, de ha kelleni fog, elfogadom, ez van. A légréssel nincs gondom, itt bejön a komoly sportolói múlt, a beszéden meg szerintem hallatszik, hogy teljesen érthető, de lassú, és a hang- és szóképzés már nem tökéletes. 2022 augusztusában 87 kiló színizom voltam, barna öves dzsiudzsicus, most meg 65 kiló vagyok. A lelki része: az első négy hónap depresszió, pánikbetegség, és a meggyógyulásokról, meg csodákról beszélgetünk. Részben – modern orvostudományi eszközökkel nem magyarázhatóan – december 21-én szinte egy csapásra elmúlt. Az azt megelőző három-négy hónapban rendszeresen pszichiáter, pszichológus segítségével terápiában vettem részt, szedtem Fevarint és Elontrilt, és ezek a gyógyszerek, ahogy én tudom, úgy három hónap után hatnak igazán. Körülbelül ekkor történt a dolog. De nekem már egy-két héttel előtte volt egy ilyen megérzésem, hogy a téli napforduló napján velem is megfordulnak a dolgok. Ez tényleg így is lett, de hogy miért, azt nem tudnám elmondani. Ez azért is fontos, mert az elmúlt hónapokban nagyon sok, többségében jó szándékú megkeresést kapok,

hogyan ilyen-olyan alternatív gyógymód, higgyek abban, hogy meg fogok gyógyulni. Egy komoly pszichés betegségből meggyógyultam, mert a depresszió az volt. Nem meditáltam. Nem álltam hozzá pozitívan – ha az ember depressziós, akkor nem pozitív. És tényleg elmúlt. Megismétlem: biztos van köze a hihetetlenül nagy orvosi segítséghez, amit kaptam. Ez nem udvariasság, tényleg így van, meg a gyógyszerek is segítenek. De például Frontint egy éve nem szedek. Tehát az, hogy nem idegeskedem, az megvan gyógyszer nélkül. Az, hála isten, belülről jön. A személyes tapasztalatom, hogy működhet a modern orvostudomány és az ezotéria is. Én lennék a legboldogabb, ha konkrétumot tudnék mondani, hogy egyfajta meditáció segített, mert akkor tudnék segíteni másokon. De nincs ilyen.

– *A gyógyszeres és a pszichiáteri, pszichológusi segítség, úgy tűnik, hogy használtak.*

– Nekem máig kéthetente van szeánszom a pszichiáteremmel, hogyha esetleg valami lemegy, akkor ne nulláról kezdjük újra.

– *Apropó, segítség. Ezenkívül megkapja azt a segítséget Magyarországon az egészségügyi és a szociális ellátórendszerektől, amit egy ilyen betegség, ilyen állapotú páciens egy ilyen fejlettségű országban meg kellene, hogy kapjon?*

– Nem tudom, mert nem értek hozzá, de azért összességében nem, vagy kevesebbet, mint lehetne. És ez hangsúlyozottan nem azok kritikája, akik konkrétan velem dolgoznak az egészségügyben, mert ők mindent megtesznek. De az infúziós szobában a tündéri Zsuzsanna nővér úgy adja nekem az infúziót, hogy másik öt beteg is vár rá. És gyanítom, hogyha összekeveredik a sorrend, attól nem hasmenés lesz. Tehát nem jut rám elég figyelem. Azt én is tudom, olvastam, hogy elvileg komplex terápiát kellene kapnom. Hogy egy orvosi team, neurológus vezetésével, pszichiáter, gyógytornász, fizioterapeuta, masszőr, logopédus, együtt dolgoznak, folyamatosan fölmerik, hogy mi van velem, és kitalálják, hogy hogyan tovább. Nincsenek illúzióim, nem azt várom, hogy meggyógyuljak. De hogy a tünetek ennyit romlottak egy év alatt, lehet, hogy nem itt tarthatnék – vagy előbbre, ahogy nézzük. Teljes az életem, minden napom áldás, és ennyi nagyképűség engedtessek meg, most én vagyok az arca egy komoly kérdésnek, és számít, hogy meddig tudom csinálni. És ezt nem kapom meg idehaza. Majdnem minden masszórt, gyógytornászt, logopédust magamnak szereztem, az apólóról nem is beszélve. És ugye én még szerencsés helyzetben vagyok, mert egy elkényeztetett középosztálybeli, kényeskedő ember vagyok, van pénzem. És aki egy vidéki kis faluban mondjuk rokkantnyugdíjból él, vele mi van? Mert nekem

egyébként innen is jön az a sokak által nagyra becsült, vagy annak tűnő belső erő, hogy nekem megvannak a külső, evilági erőforrásaim arra, hogy legyen energiám mondjuk délután háromkor önnek nyilatkozni, mert egész nap segített három ember. Ez nem könnyű, de nem egy extra erőfeszítés.

– *Ön harcművészetet űzött, Dániel. Hogyan is van most ez a harcos kiállás ezért az ügyért? Miért is csinálja ezt?*

– Igazából nincs erre racionális válasz. Én strasbourgi pereskedéssel foglalkoztam, ez az életem. Az, hogy én ebbe a helyzetbe belevágok, szerintem teljesen organikus folytatása annak, amit eddig csináltam. De mondjuk házfelújításba nem vágok bele, mert fogalmam sincs, hogy kell két szöveget beverni. Tehát az, hogy ez nekem eszembe jutott, az nem olyan nagy meglepetés. És szakmai szempontból tökre izgalmas, szórakoztató akkor is, ha az én életéről van szó. Jó érzés ezzel foglalkozni és nem csüggedni, hogy úristen, a végén lehet, hogy teljes lebénultság lesz. Már annyiszor elhangzott, hogy ezzel már olyan nagyon megijeszteni, sokkolni nem tudnak. Bennem van az is, és ez egy folyamat volt, amikor ez az egész testet öltött, azt gondoltam, hogy a helyzetemből, a személyiségemből és szakmai felkészültségemből adódóan ezt az ügyet jól fogom képviselni. Hogy ekkora durranás lesz, azt soha nem gondoltam volna, de hogy valamilyen szintű siker lehet, azt gondoltam.

– *Ez a személyes példa, sors és ez a nagyon aktív kiállás, amit ön tanúsít az aktív eutanázia elfogadása, hazai bevezetése érdekében, az mintha egy nagyon érzékeny, nagy gombot nyomott volna meg a társadalmon. Nagy figyelem övezi nem csak az ön lassan celebbé vált lényét, hanem magát az egész kérdést is.*

– Igen. Nekem pár éve kedvenc hobbim a kognitív pszichológia tanulmányozása, mert azon sokat kell gondolkodni, hogy hogyan gondolkodunk. Ott alapvetés, hogy valamilyen elvont kérdést is igazán jól megérteni, megvitatni egy jó történeten keresztül lehet. És az enyém ilyen. Itt van egy relatíve fiatal, jóképű, sikeres ember, akire lesújt ez a szörnyű dolog, ami a külvilág számára is látható fizikai elfogyással jár, de azért nem horrorisztikus, és ez a valaki ráadásul érthetően el tudja mondani, hogy mi a baj. Ebből az lett, hogy az életvégi döntések kérdéséből nem egy elvont alkotmányjogi szemináriumi téma lett, hanem én kézzelfoghatóvá tettem, általam vált láthatóvá, és emiatt ez az egyébként mindenkire érintő kérdés hirtelen olyan kontextusba került, hogy nagyon sokan tudnak és akarnak is hozzá kapcsolódni.

– *Amikor a jelenleg hatályos egészségügyi tör-*

vényt készítettük elő 1996–97-ben, akkor több ügyben, a szervtranszplantációval összefüggő kérdésekről és az életvégi döntésekről is próbáltunk szakmai és társadalmi vitát generálni. Korlátozott volt az idő, és a vita sajnos nagyrészt a Parlament falain belül zajlott. Átpolitizált, átideologizált, vallásos attitűdöktől és pártpolitikai preferenciáktól függő módon. Aztán tettünk még egy kísérletet 2011-ben, amikor Filó Mihály szervezett egy szimpóziumot a méltó halálról az ELTE Jogtudományi Karán, amit Baka András akkori rektor úr nyitott meg.

– Volt főnököm.

– Magyar jogtudósok, bioetikusok és az egyházak képviselői vettek részt rajta. Könyveket is jelentettünk meg kifejezetten azzal a szándékkal, hogy egy társadalmi és szakmai párbeszéd induljon, hogy próbáljuk meg végre rendbe tenni közösen ezt a kérdést. Nem sikerült. Akkor sem sikerült egy ilyen társadalmi vitát generálni.

– Minden országban, ahol ez megtörtént, szinte mindenhol volt egy emblematikus ügy, ami megrajzolta ezt. Kanadában volt, Oregonban volt, Hollandiában volt, Olaszországban volt. Szerintem ez minden közéleti és bonyolult kérdésnél így van, hogy amit nem látunk – és a halál, a betegség, az elmúlás kikerült a nyugati társadalmakban a mindennapiainkból –, az szőnyeg alá van söpörve. Én nem láttam holttestet negyvenhat év alatt. Meghalni sem láttam senkit. Anyut, nagyit láttam a rákban szörnyű körülmények között meghalni, de a legvégén kórházban voltak. Emiatt is van, hogy egy jó sztori kell, és akkor az emberek el tudnak rajta gondolkodni. Még annyi engedtessek meg, hogy sikerült úgy kezdeni, ami ilyen esetekben nem szokásos, hogy a radikális álláspontot nem támadóan képviselik. Szerintem erre is nagy igény van. Mert a közélet minősége – nemcsak Magyarországon –, eldurvult. De az emberek szerintem nemcsak anyázni szeretnek, hanem beszélgetni is. Az ember társas lény. Sok embernek jólesik, úgy tűnik a posztjaim alatt a kommentekből, hogy lehet úgy egy alapvető dolgról beszélni, hogy nem minden második jelző a vitapartner édesanyjának ősi foglalkozása. És van komoly vita, de anyázás sokkal kevésbé, mint más témákban.

– Hol rossz a magyar szabályozás? Az egészségügyi törvény és a büntető törvénykönyv szabályozza ezt a kérdést. Ön szerint mi az, ami javítandó vagy kiegészítendő?

– Az egészségügyi törvényben nincs benne, aminek benne kéne lenni, a Btk.-ban meg olyan van benne, aminek nem kéne. Igazából életvégi döntés, és most szűkítsük le az én esetem által fölvetett kérdésre, tehát teljes cselekvőképességgel rendelkező nagykorú emberek számára életvégi döntés gyakorlatilag nem lehetséges. Igen,

életben tartó, életmentő kezelést előre vissza lehet utasítani, de szűk mezsgyén. Ahol valóban tétje lenne és reális, azokban az esetekben, amikor a betegség okán a szenvedés elviselhetetlen mértékű, vagy teljesen méltatlan a helyzet a javulás esélye nélkül, ott lehessen azt mondani, hogy ennyi elég volt. Én a saját életemből meg tudom mondani, hogy mi ez. Ez nem az, hogy kicsit fáj a térdem vagy szomorú vagyok, mert elhagyott a barátnőm, hanem az, amikor már nincs más az életben, csak a betegséggel való nem is küzdés, hanem létezés. Mert az emberi lét értelmét az adja, hogy valamit csináljak vele. Pusztán szenvedni – annak nincs értelme. És ezekben a szituációkban lehessen azt mondani, hogy nem, köszönöm, elég volt, és hogy ez megfelelő biztosítékokkal történjen, ez megoldható orvosi, bioetikai és jogi szakkérdés.

– Úgy emlékszem, hogy az úgymond passzív eutanázia – bár nem így fogalmaz a törvény – az egészségügyi törvényben jelenleg is engedélyezett. Tehát az életfenntartó kezelésekről való lemondás kétségtelenül egy csomó garanciális szabállyal (háromtagú orvosi bizottság, pszichiáter, kezelőorvos, független orvos, visszatérés időben), ez engedélyezett.

– Ez borzalmas. Ezzel az a probléma, volt ombudsmani vizsgálat is, és az érintettekkel is beszélgettünk, többek között a MOK által tartott konferenciánással, hogy míg öregek otthonában csak-csak van nyoma ilyen nyilatkozatnak, de az ott lévő orvosok közül egyik sem tudott olyat mondani, hogy tudnak olyan esetről, amikor valaki az életét ténylegesen az előzetesen megtett nyilatkozata alapján előbb tudta volna befejezni. Tehát az biztos, hogy ez a jogintézmény nem működik, amely nem magának a jogintézménynek a hibája, de ez kevés és sok ember gondját nem oldja meg. Nekem például nincs miről lemondani. Könnyen lehet, hogy én végig itthon leszek és lélegzést segítő – nem lélegeztető- géppel elleszek. Miről mondjak le? De közben már se beszélni, se semmit nem tudok csinálni, csak vegetálni.

– Tehát akkor az egészségügyi törvényből hiányzik egy olyan passzus, ami lehetővé teszi az asszisztált öngyilkosságot vagy az aktív eutanáziát? Különböző fogalmak léteznek a világon erre. A Btk.-ból pedig ki kellene venni az „asszisztens” büntetethetőségét?

– Azt mondom, hogy egyfelől az én alkotmányjogi sztenderdjeim szerint semmilyen minimalista teszten nem tud átmenni, hogy úgynevezett extraterritoriális hatály van. Tehát kimegyek Svájcba, és az ott engem segítő orvost, ha eljön a Balatonhoz, hekkvés közben, fürdőnáciban viszik el – kis túlzással. De, ami igazán minimáli-

san büntetőjogi körbe tartozna, hogy ha nem is vesszük ki az öngyilkosságban közreműködést, minimum erre a körre kivételt kéne tenni. Rendben, nincs öngyilkosságban közreműködés, de ha valaki nagykorú, cselekvőképes ember, aki egyértelműen kinyilvánította az akaratát és gyógyíthatatlan beteg, azt átsegíteni ne legyen bűncselekmény. Svájcban például az öngyilkosságban való közreműködés csak akkor büntethető, ha aljas indokból követik el. Magyarul: a nagyit nem lehet eltenni láb alól a három kastélyáért.

– *Ez lényegében ugyanaz a garanciális szabály, mint ami a jelenlegi „passzív eutanáziára” van az egészségügyi törvényben. A beteg érdekét kell, hogy szolgálja, az ő tudatos döntése alapján.*

– Igen, csak ezt szélesebb körre kell kiterjeszteni.

– *Hogy tapasztalja az eddigi megnyilvánulások alapján, a társadalom különböző meghatározó szereplői, adott esetben az orvosok mint szükségzerűen közreműködő szakemberek, más egészségügyi dolgozók, mert azért nővérek is kellene, illetve az értelmiség, a politikusok és a különböző vallások képviselői hogy állnak ehhez az eddigi visszajelzések alapján?*

– A támogatás a társadalom egészét tekintve elsősor. Ezt nem én mondom, hanem közvélemény-kutatások mondják. A nagy vallások képviselői elutasítóak, de ez érthető, és én tiszteletben is tartom, csak ne legyen kötelező. A politikai szféra megosztott, a Momentum, a Párbeszéd Magyarország beállt a dolog mögé, Kunhalmi Ágnes az MSZP részéről fölszólalt mellettem, a kormányoldal egyelőre hallgat, elutasító. Ami jelenleg lejött a kommunikációban, hogy kiútként arra tartanak, hogy a hospice ellátást kell fejleszteni. Még nem néztem meg az idejű költségvetést, nem tudom, hogy került-e hozzá erre extra tízmilliárd forint, de ez az ironizálástól függetlenül nekem nem segítség. Fejlesszék, hiszen ráfér, csak ha azt kérdezem, hogy kaphatok-e narancslét, akkor ne mondják azt, hogy itt van még egy kis só. Mert nem azt kértem.

– *A jelenleg hatályos Alaptörvény mit mond erről: mennyire megengedő, vagy az Alaptörvény rendelkezései szerint ez mennyire férhet bele a hazai jogrendszerbe?*

– Nem tiltja, és a nemzeti hitvallás egyik első passzusa az, hogy az emberi lét alapja az emberi méltóság.

– *Az egészségügyi törvény is valahogy így kezdődik. Csak a beteg jogaként specifikálja.*

– Ezt a kérdést én rövidre tudom zárni. Sem az eddigi AB gyakorlat, sem az Alaptörvény jelenlegi szövege, akár az én esetemnél jóval túlmutató aktív megengedő szabályozást sem tiltja. Nem is

kötelez. De ami nem tilos az alkotmányjogi értelemben, az szabad.

– *Világos. Az állam szekularizált kellene, hogy legyen. Hogyan lehetséges az, hogy az állam alkotói jogszabályok kötelezőek azokra a személyekre is, akik nem hívők, vagy adott esetben más vallást gyakorolnak?*

– Az egészségügyi törvény huszonöt éves. A kérdés az, hogy most mit lép a jogalkotó. Ha nem lép megengedőbb irányba, akkor egy vallásos nézetet erőltet rá azokra, akik abban nem hisznek. Ez akkor se lenne elfogadható, ha Magyarország 98%-a katolikus lenne, ami a legújabb népszámlálási eredmények alapján ráadásul nem igaz. Tehát általában egy modern államban pusztán valamilyen hitre alapozva, nemcsak vallásos, hanem bármilyen hitre alapozva nem lehet szabályozni. Én sem azért tudok erősebben érvelni a megengedő szabályozás mellett, mert azt mondom, hogy azt hiszem, hogy így jobb, hanem vannak érveim. Más érveim. Például az, hogy ha megengedőbb a szabályozás, akkor több ember vallási világnézeti meggyőződése tud érvényesülni. Hiszen a megengedő szabályozás nem teszi kötelezővé a katolikus beteg, orvos, ápoló számára az ebben való részvételt. De én, és az engem ellátó világi világnézetet valló egészségügyi személyzet meglehetősen ezt a dolgot. És még sok más, nem hitbéli érvünk van. A másik oldalon komoly érv nem hangzott el, maximum az attól való félelmek, hogy vissza fognak vele élni. Egy érvet nem tudnak mondani. Meg hogy növekszik az ezt igénybe vevők száma, ami nem ellene, hanem mellette szóló érv. Hollandiában húsz éve van ez a jogintézmény. Az elején évente kétezer ember vette igénybe, most olyan hatezer. Tehát az emberek egyre jobban megbíznak ebben a dologban. És nem hatezer vagy négyezer emberrel több hal meg, hanem ennyivel kevesebb ember szenved értelmetlenül. És nem tudnak egyetlen ügyet sem mondani, nemhogy tömegével, ahol visszaélés lett volna. Tudtommal Hollandiában az ezt a lehetőséget igénybe vevők átlagéletkora 76 év. Nem húszéves, szerelmi bánatos fiatalok. Meghalni, haldokolni nagyon nehéz. Ez félelmetes, rossz, ehhez az ember a végső esetben nyúl, és még akkor se meri. Ezek a veszélyek kicsik, csak jól hangoznak.

– *Igen, azt hiszem, hogy ebben önnek teljesen igaza van, de nagyon gyakran elhangzik az ellenérvek között, hogy azokban a fejlett, nagyon jó egészségügyi és szociális ellátórendszerű országokban engedélyezték eddig az aktív eutanáziát, ahol ezek az ellátórendszerek humánus, teljes, olyan komplex ellátást tudnak nyújtani adott esetben az ön betegségében szenvedőknek, amiről ön beszélt. Tehát ad-*

dig, amíg Magyarországon nem ez a helyzet, amíg az egészségügyi és szociális ellátórendszerek mind strukturálisan, mind mennyiségileg, mind minőségileg elégtelenek vagy nagyon erős kívánnivalót hagynak maguk után, tehát lényegesen több beteg lényegesen többet szenved sokkal hosszabb ideig, mint egy nálunk fejlettebb egészségüggyel rendelkező országban, például Hollandiában, addig vajon ez megengedhető-e? Mert az ő szenvedésük, amely a jelenlegi magyar helyzetben elkerülhetetlenül nagyobb, nem indíthatja-e őket arra, hogy kérvényezzék?

– Senkit nem megbántva, nekem ez az érv a szörnyűségességig abszurd. Tehát a magyar állam nem teljesíti azt a kötelességét, hogy nem kiváló, de elfogadható egészségügyet működtessen az én adó- és tb-forintjaimból, és emiatt én nagyobb szenvedésnek vagyok kitéve, mint objektíve lehetnék. Mivel a magyar állam egy rossz egészségügyet működtet, ahol én sokat és többet szenvedek, mint kéne, ami ahhoz vezet, hogy már objektíve – ha van erre ilyen szó – nem akarom tovább csinálni, na, ez az állam megtiltja nekem, hogy abbahagyjam. Hm! Hát kössz! Ehhez hozzájön az, hogy ezek az életvégi döntések és végrehajtásuk logisztikai szempontból sokkal egyszerűbbek, mint akár egy kemoterápia. Nyilván, és ezt egymilliószor elmondtam, komolyan mondom, én vagyok az első és lehangosabb érvelője annak, hogy nagyon meg kell győződni arról, hogy valóban tiszta tudattal született-e a döntés, és valóban minden lehetséges gyógymód ki lett-e próbálva. De a magyar egészségügy mostani színvonalán minden ki lett próbálva – ami tizzel kevesebb, mint Svájcban, de hát ide dobott le a golya, ez van. De tényleg teljesen abszurd, hogy az állam okoz, vagy nem mulaszt el szenvedést – ami a kötelessége lenne –, és ezek után azt mondja, hogy mivel én béna vagyok, ezért bénán tudnám csak a másik opciót is adni, ezért nem adom. Ez nekem betegként fölfoghatatlan érvelés. Tessék megoldani, arra vagytok megválasztva! Tényleg. Itt a szokásos józan érvésem kicsit cserben is hagyott, mert ez tényleg teljességgel abszurd nekem.

– *Bármilyen abszurdnak is hangzik, mégis nagyon gyakran ez hangzik el, és a valóság gyakran igazolja.*

– Én, mint aki az egészségügyet továbbra is kívülről nézi, mert csak egy szűk szeletét, a neurológiát látom, kérdezem, tényleg megoldhatatlan az, hogy mondjuk az onkológiai ellátás, ami sok kívánnivalót hagy maga után, de ettől függetlenül, megfelelő életvégi döntést meghozó és végrehajtó mechanizmus legyen? Kincses Gyula, a MOK leköszönt elnöke még elnökként nyilatkozta másfél-két hónapja az ATV-ben, hogy

igen, lehet ilyet létrehozni. Tessék fejleszteni az egészségügyet! Mert összességében, főleg vidéken, szomorú, hogy milyen messze vagyunk az elvárható minimumtól, ami nem a svéd vagy a svájci szintje. Én leszek az első, aki leszögezi, hogy az egészségügy feneketlen zsák, mindig van jobb gyógyszer és több ápoló, de az objektív minimum szerintem kiszögellhető. És ez az, hogy az ember úgy érezze, hogy megkapja a megfelelő törődést. Nem sokan vannak, akik ezt mondják. Akik meggyógyulnak, és úgy beszélnek erről a dolgról, hogy hú, a szegény doktornő, doktor ki van zsigereelve, hú, de mégis jó volt a kemo, mert tünetmentes vagyok.

– *Így, az év elején, mit üzen a LAM olvasóinak, a hazai orvos kollégáknak, nővéreknek, pszichológusoknak, akik itt dolgoznak, ebben az egészségügyben?*

– Hogy ne hagyjanak minket cserben, még ha teljesen meg is értem, hogy mennyire ki vannak zsigereelve. Kicsit általánosságban, mindenkit arra biztatok, hogy ebben a kérdésben, bármi is az álláspontja, mondja el, mert minden megjegyzés mélyíti a dolgot. Szerintem ennek az ügynek hihetetlenül sokat segített, amikor másik két sorstársam is a színre lépett. Más életük, más történetük van, elképesztő merészséget adnak. Baleseti osztályon, onkológián, belgyógyászatban, bárhol dolgozó embereknek a véleménye tovább mélyíti a dolgokat és ez csak hasznos tud lenni. Nem lehet látni a dolog minden szegmensét, de hogy érdekes és fontos, az biztos.

– *Mi a megérzése a strasbourggi döntéssel kapcsolatban, és vajon utána hogyan fog alakulni a helyzet itt, Magyarországon?*

– Erre babonából tényleg nem válaszolhatok. Nagyon bízom benne, hogy valamilyen szintű siker lesz, és szerintem ez az egész kérdés annyira kijött már a palackból, hogy nem lehet visszagyömöszölni. Valamilyen pozitív változás lesz. Azt a legkomolyabban nem tudom, hogy én és a most Strasbourghoz fordult sorstársaim ennek – nincs jobb szavam rá – haszonélvezői leszünk, vagy csak mártírjai. Én az utóbbiban nem hiszek. Nem vagyok mártír, forradalmár alkat, bízom benne, hogy siker lesz, és mivel önző vagyok, hogy hasznom lesz belőle... A rólam elnevezett kórházi szárnyat már nem fogom látni, úgyhogy nem is érdekel.

– *Azt kívánom, hogy úgy legyen, ahogy szeretné.*

– Ámen.

Budapest, 2024. január 4.

A videóinterjú a QR-kód letöltésével nézhető meg.





Küzdelem a békés halálért

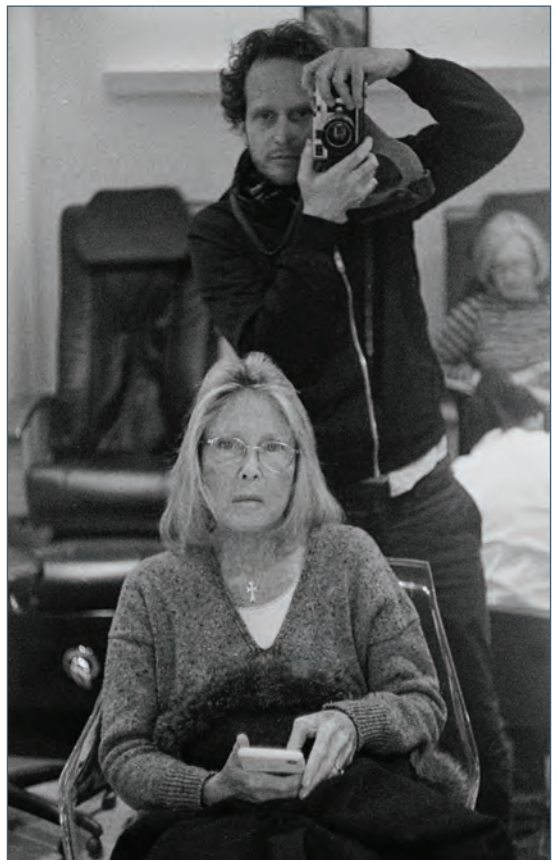
Tuki Jencquel: Jackie szerint az élet

Benke Attila

A január végén és február elején megrendezett Budapesti Nemzetközi Dokumentumfilm Fesztivál egyik különleges alkotása volt a „Jackie szerint az élet”, ami az életvégi döntések kérdéskörét járja körül egy rendkívüli asszony és fia párbeszédén keresztül.

A filmművészet is gyakran foglalkozik azzal a kérdéssel, hogy van-e joga az embernek akkor véget vetni az életének, amikor ő akarja. Az ázsiai kultúrkörben eleve mást jelent a halál és az öngyilkosság, mint az angolszász és európai társadalmakban. Japánban például több évszázados tradíciója van a szeppukunak, ami a szamurájok világában becsületbeli ügy volt, a harcshoz méltó halált biztosította a saját has felmetszése és az asszisztált lefejezés. Érinti a témát Ari Aster 2019-ben bemutatott társadalmi horrorja, a *Fehér éjszakák* is, amelyben az amerikai főhős nő egyik traumája az, hogy testvére öngyilkos lett, ideje korán eldobta magától az életét. A skandináv hagyományörző közösségekben viszont szembeesül vele, hogy az egyik ünnepi szertartás részeként a legidősebbek levetik magukat egy szikláról a mélybe, mivel az ättestupa nevű pogány tradíció szerint így méltó módon, nem valamilyen betegségben halnak meg. Megrázó Michael Haneke 2012-es filmje, a *Szerellem* is, amelyben az idős, beteg házaspár női tagja lebénul, majd szellemileg is elkezd leépülni, és arra kéri férjét, hogy vessen véget a szenvedéseinek. A halálhoz való jog kérdését boncolgatja Tuki Jencquel *Jackie szerint az élet* című, a Budapesti Nemzetközi Dokumentumfilm Fesztiválon bemutatott műve is speciális módon, anya és fia párbeszédén keresztül.

A gondolaébredt és rengeteg izgalmas témát érintő dokumentumfilm egyik különlegessége az, hogy főszereplője, Jacqueline Jencquel annak a Tuki Jencquelinek az édesanyja, aki egyben a mű alkotója, rendezője és operátora is. Ez azt jelenti, hogy Tuki (a továbbiakban a keresztnevükön hivatkozunk rájuk az azonos családnév miatt, a jobb beazonosíthatóság végett) folyamatosan ott áll a kamera mögött, követi Jackie-t és beszélget vele. Azaz a felvevőgép ebben az esetben nem egy objektív megfigyelői pozíció illúzióját kelti, nagyon is szubjektívek a képei, hiszen újra és újra tudatosítja, hogy a főszereplő asszony fia forgatja a filmet. Ez nem újdonság persze, sőt a poszt-



Fotó: Tuki Jencquel – magángyűjtemény

modern dokumentumfilm meghatározó, úgynevezett performatív irányzata épül erre az alkotó és lefilmezett anyaga közti reflexív viszonyra. Ez abban különbözik a Jean Rouch és Edgar Morin által képviselt, az 1950–1960-as években népszerű cinéma veritétől vagy – Bill Nichols elnevezésével – részvételi dokumentumfilmtől, hogy rendezőjét a témához kifejezetten személyes kapcsolat fűzi. A Tuki által referenciának tekintett 2012-es alkotás, az *Apám története* Sarah Polley-től nem egyszerűen személyes hangvételű, ha-

nem szorosan kapcsolódik alkotója identitásához. A *Jackie szerint az élet* is bizonyos értelemben felteszi a „Ki vagyok én?” kérdést, bár ezt a rendezője szemszögéből a „Ki vagyok én nélküled?”-re lehetne kiegészíteni.

A film főszereplője az orosz és ukrán származású francia Jacqueline. A hatvannyolcas nemzedék tagjaként Jackie egy örök lázadó, aki nem törődik bele a sorsába, folyton jobbítani akar rajta, illetve mások életéért, méltóságáért, jogaiért is küzd. Aktivistaként élete során rengeteget harcolt azért, hogy Franciaországban liberalizálják az eutanáziát, hogy az ember visszakapja a halálhoz való jogát. Jackie a „*szex, drogok és rock'n roll*” bűvöletében szocializálódott fiatalon, az „*Élj gyorsan, halj meg fiatalon!*” volt az ő mottója is. A dokumentumfilmben kifejti, hogy szerinte 25 éves kor után véget ér az ember fiatal-sága, ennek megfelelően már huszoneves korában a halálról gondolkodott, önpusztító életet élt. Ám amikor megszületett az első gyermeke, letett erről a gondolatról. Évtizedekkel később, idősebb korában, amikor bőre megereszkedett, amikor változókorában már nem tudta kielégíteni szexuális éhségét, amikor már elkezdte érezni magán az öregedés jeleit, úgy döntött, hogy 2020 januárjában önként távozik erről a világról. Ezt már a film keletkezése előtt, a svájci *Le Temps* nevű lapban bejelentette, majd a médiában is többször szerepelt, a tévében még papokkal is vitázott arról, hogy joga van-e eldobni magától az életet, amit Isten ajándékozott neki a keresztény vallás tanítása szerint. Ám a helyzetet bonyolította a fia által készített film mellett az is, hogy egyrészt unokája született, másrészt családja, barátai emlékeztették arra, hogy szereti az életet. Ezért halasztotta el többször is a tudatos öngyilkosságát. A *Jackie szerint az élet* ezt a konfliktust, annak eszkalálódását mintegy „valós időben” követi le, így a dokumentumfilm fő feszültségforrása az, hogy vajon Jacqueline végül előveszi-e azt a bizonyos altatószert (pentobarbitál) a Matroska babából, amelyben tárolja, az-az véget vet-e az életének.

Mivel a *Jackie szerint az élet* egy színes, intelligens, több nyelvet beszélő, Baudelaire-t idéző egyéniséget mutat be, akiről kijelenthető, hogy csak testileg hetvenéves, lelkileg megmaradt huszonevesnek, így, a játékidő előrehaladtával a néző is egyre jobban megkedveli őt. Ebből pedig az következik, hogy működésbe lép a nyugati kultúrkörben tanult erkölcsi szabályrendszerünk. Vagyis egyre inkább egyetértünk a rendezővel, aki folyamatosan le akarja beszélni édesanyját arról, hogy itt hagyja ezt a világot és persze meglehetősen nagy családját, gyermekeit,

unokáit. Igaz, Jacqueline önmagát és a nézőt is győzködi arról, hogy ő a dolgát már elvégezte, felnevelt három fiút, akinek átadta értékrendjét, amelyet azok majd tovább örökítenek az unokáknak. Ezt el is fogadjuk, mégis a halálról alkotott nézeteink, normáink nem engedik, hogy helyeseljük Jackie halálát. Éppen azért nem helyeseljük, mert a dokumentumfilm bemutatja, hogy egy értékes, jó ember, aki semmiképp sem szolgált rá az elmúlásra, főleg, hogy halálos vagy krónikus szenvedést okozó betegsége nincs.

A halál a nyugati kultúrkörben negatív konnotációkkal bír: a veszteség, a szomorúság jut eszünkbe róla, sőt bizonyos országokban még büntetésként is alkalmazzák. A halált és az időskort, az öregedést is igyekszünk távol tartani magunktól. Christopher Lasch pszichológus és társadalomtudós a 20. század második felét „az önimádat kora”-ként jellemezte, mivel a nyugati (amerikai) ember már-már betegesen törekszik arra, hogy testét fiatalon tartsa, ameddig csak lehet, tudomást nem véve az öregedésről és az elmúlásról.

Jackie-nek tehát egyrészt azzal a kulturális problémával kell szembenéznie a dokumentumfilmben, hogy Észak-Amerikában és Európában a halál inkább negatív jelentésekkel bír. Így egy hozzá hasonló, korához képest egészséges és jó formában levő ember esetében nehéz elfogadni, hogy be akarja fejezni az életét. Ennél viszont még nagyobb problémával is szembesülnie kell: az eutanázia és az asszisztált öngyilkosság jogi szabályozásával.

„*Az otthonomban akarok meghalni, a könyveim, a fényképeim és az ismerős tárgyak körében. Senki sem lehet viszont melletttem. Miért? Azért, mert van egy hülye törvény [...]. Én elég idős vagyok már ahhoz, hogy meghaljak. Az lenne a veszélyes, ha tovább öregednék*” – olvashatjuk Jacqueline blogjában, az asszony utolsó bejegyzésében. A blog mottója is beszédes, összefoglalja Jackie álláspontját: „*Az időskor egy gyógyíthatatlan betegség.*” Ép elmével érzéklni és megélni a test megállíthatatlan hanyatlását, legyen szó gyógyíthatatlan vagy öregkori betegségekről, traumatikus élmény. Jackie egyéb dolgokat is említ a dokumentumfilmben. Az asszony nem palástolja, hogy szexuálisan kiéhezett, gyakran fantáziál jógaoktatójával, Nicolas-val. Nem bírja elviselni, hogy már nem olyan vonzó nő, mint fiatalon volt, szégyelli meztelen testét, megereszkedett, foltos bőrét. Az egyik keserűen humoros jelenetben kisunokája is húzgálja a bőrt Jackie nyakán, mintha nem értené, hogy nagymamájának miért ilyen a teste. Ez is csak emlékezteti arra az asszonyt, hogy halad az idő, teste



Jelenet a filmből

egyre inkább öregedik, és elmondása szerint ez sokkal inkább megrémiszi őt, mint a halál.

A Jackie szerint az élet nem egy „öregellenes film”, nem az a célja, hogy az idős embereket rávegye az öngyilkosságra, sőt épp ellenkezőleg: életigenlő film. Azt hangsúlyozza, hogy az emberi élet úgy teljes, ha az ember a saját teste felett szabadon rendelkezhet. A szabadság eszménye márpedig áthatja Jackie életét, hiszen 1968-ban, amikor világszerte a fennálló hatalom elleni zavargások zajlottak, maga is kint vonult az utcán. Jackie szerint gondolkodó lényekként a szabadság alapvető lételemünk. Ez nemcsak politikai értelemben vett jogokat jelent a dokumentumfilm hőséneke jellemzése alapján, hanem olyan, az egészséges ember által alapvetőnek vett dolgokat is, mint a mozgás, hogy a kigondolt cselekvést minden további nélkül végrehajthatja az egyén. A gyógyíthatatlan betegség és az asszony félelmei szerint az öregedés is fokozatosan ettől fosztja meg az embert. „Nem akarom tétlenül nézni, ahogy egyre inkább lerobbanok. Nem akarom, hogy haldokolnom kelljen ahhoz, hogy megszerezsem a jogot a halálhoz. Öreg vagyok, de még mindig ép az elmém [...] Arra vagyunk kárhóztatva, hogy rejtőzködve haljunk meg, ha nem vagyunk hajlandók egy bizonyos, szerintünk még elfogadható kornál tovább öregedni. És ha betegek leszünk, kénytelenek leszünk felvállalni a száműzetést, ha nem akarunk egy kórházi ágyon kikötni [...]. A legjobb esetben is gyerekként kezelnek majd minket, a legrosszabb esetben bántalmazásoknak leszünk kitéve” – írta Jacqueline az utolsó blogbejegyzésében. Félelmét pedig mintegy alátámasztja a családi örökség: dédnagyanyja kínok közt halt meg rákban, orvosként praktizáló dédnagyapja már odáig is eljutott, hogy eutanáziát hajt végre rajta, de nem volt hozzá lelki-

ereje. Ha lett volna, megkímélte volna az asszonyt sok szenvedéstől.

A film az élet igenlése a halálban is. A cím is erre utal: Jackie számára az élet azt jelenti, hogy életet ad, hogy értelme van, hogy az ember ember lehet, nem pedig egy kiszolgáltatott, magatehetetlen lény. Az asszony a fiával folytatott egyik beszélgetés során kifejti, hogy nem szereti már a karácsonyokat, mivel hiába tölti ezeket családi körben, a fiainak van saját családjuk, így csak vendégnek, kívülállónak érzi magát. Jackie nem beteg, nem is feltétlenül depressziós, egyszerűen csak rájött arra, hogy elvégezte a dolgát, hogy elindított három gyermeket az élet útján, akik már a saját gyermekeiket indítják el ezen az úton. „Francia törvényhozók! Mikor értik már meg, hogy a halálhoz való jog senkit nem foszt meg semmitől? Ez a tilalom viszont engem elszakít a szeretteimtől, amikor eljön az idő számomra, hogy meghaljak. A halál pillanata nagyon fontos lesz számomra, teljesen a tudatomnál akarok lenni, amikor megtörténik. 78 éves vagyok, nem 48, 58 vagy 68. Ez már elég kell, hogy legyen, nem?” – írta Jackie utolsó blogbejegyzésében. Bizonyos értelemben védhető az asszony érvelése, hiszen ő az életet teljes életként értelmezi, amikor az ember minden értelemben szabad. Jackie a testi leépülést vagy a demenciát nem érezné emberhez, illetve önmagához méltó életnek, ezért veszi kezébe a sorsát.

Ugyanakkor a Jackie szerint az élet azért is életigenlő film, amit már a szöveg elején érintettünk: performatív dokumentumfilmként Tuki Jencquel műve a rendezői interakcióra, a párbeszédre helyezi a hangsúlyt. A film nem egy perspektívát képvisel, nem Jackie nézeteit akarja ráerőltetni a nézőre, nem propaganda az eutanázia, az asszisztált öngyilkosság mellett. Tuki mint ellenpont, mint kritikus hang ugyan állítja, tiszteletben tartja édesanyja akaratát, de ettől még nem akarja azt elfogadni a gyerekeként. A POV magazinnak adott interjújában az alkotó elismerte, hogy neki is voltak kételyei, amikor belevágott a film elkészítésébe, mivel egyrészt kérdéses volt számára, hogy etikus-e az édesanyja haláltervéről filmet készíteni, másrészt bízott benne, hogy ettől éppen a forgatási szituáció, a párbeszéd mint terápia hatására fog elállni. „Amikor forgattam az édesanyámmal, hirtelen azon kaptam magam, hogy a kamera segít a kapcsolatteremtésben. Ez az eszköz mintegy katalizátorrá vált, ami elősegítette, hogy olyan dolgokról beszéljünk, amelyekről nem akartam beszélni, amikor még nem filmeztem. [...] Nagyon hosszú beszélgetéseink voltak, ám a filmben csak a töredékük szerepel. A forgatás majdnem terápiászerű lett számunkra.

[...] Neki meggyőződése volt, hogy igaza van, szóval haszontalan volt minden ezzel kapcsolatos konfrontáció. De abban egyetértek, most már számomra is világos, fáj is egy kicsit, mert úgy érzem, hogy kissé elkéstem a győzködéssel. Csalhattam volna persze a vágással, hogy úgy tűnjön, sokkal direkterben érveltem, de ez nem igaz” – fejtette ki Tuki.

A Jackie szerint az életben folyamatosan jelen van ez a párbeszéd, ennek megfelelően az alkotó végig váltogatja a szemszöveget. Van, hogy Jackie gondolataival azonosulunk, van viszont, hogy a kamera, azaz Tuki szemszögével. Ez utóbbi nemcsak akkor jellemző, amikor a rendező megszólal, hanem bizonyos kulcsfontosságú mozzanatoknál is, amikor érezhetően az alkotó által emlegetett „konfrontációs helyzet” áll elő. A filmkészítő elmondása szerint és a dokumentumfilmből is kiderül, hogy Jackie jelen volt már asszisztált öngyilkosságoknál, az egyik látható is a filmben. Svájcban egy időse nő, Joan készül arra, hogy – segítséggel – véget vessen az életének. Joan a szívére és a vérnyomására szedett gyógyszereket, de nem volt egyéb betegsége, ami megakadályozta volna az emberhez méltó életben. Nyugodt volt, megbékélt a sorsával, sőt boldognak is tekinthetjük a nyilatkozatai alapján. Ám ahogy Jackie, úgy Joan is azt gondolta, ha valami miatt mégis elkezd drasztikusan leépülni, már nem emberhez méltó módon halna meg. Ezért választotta az asszisztált öngyilkosságot. A folyamat közben a kamera is jelen volt, tehát a néző szembeüthet vele, hogyan zajlik ez, és még közvetlenül az altató elindítása előtt is kérdéseket tesznek fel a célszemélynek, hogy felmérjék, teljes tudatában van-e, valóban az ő végleges döntése-e az, hogy befejezi földi pályafutását. Természetesen Tuki felvevőgépe akkor már elfordul, amikor Joan elindítja az altatószert, csak a hangját halljuk, ahogy lassan, békében elalszik. Megindító, ugyanakkor megrázó is, hiszen egy ember testéből illan el az élet fokozatosan. Ám Tuki kamerája nemcsak ezért fordul el, hanem azért is, hogy a Joan ágya mellett ülő Jackie arcára fókuszáljon. Az asszony éppen egy korábbi jelenetben fejtette ki, hogy mennyire megbékélt a halállal ő is, és még viccelődtek is Joannal, hogy ha már meghalt, látogassa majd meg Jackie-t egy madár képében. Ám a halál folyamatát látva Jackie arcán is látszik a megrendültség, a megkedvelt ember elvesztésének a fájdalma. Mintha még könnyek is megcsillannának hősünk szemében. Ezzel Tuki mintegy érzékelteti, hogy édesanyja korántsem biztos abban, hogy el akarja hagyni ezt a világot, főleg, hogy később arról beszélgetnek, hogy milyen jól érzi magát a családjával, hogy még a csontritkulása is enyhült (ez

talán Jackie egyetlen komolyabb testi problémája). Fia is ezzel érvel, hogy egészséges és boldog, semmi értelme nincs annak, hogy meghaljon.

A Jackie szerint az élet tehát összetett, komplex dokumentumfilm, ami nem áztatja a nézőt az objektivitás illúziójával, ám erős szubjektivitásával is összetettebb módon közelíti meg a problémáját, mint sok más, hagyományos oknyomozó dokumentumfilm. Egyrészt elfogadhatónak és jogosnak mutatja be Jackie érvelésén keresztül, hogy alapvető emberi jog, hogy a cselekvőképes, felnőtt, érett egyén maga döntsön a sorsáról. Másrészt viszont felteszi a kérdést, hogy pusztán az időskor miatti félelmek elegendő alapot szolgáltatnak-e ahhoz, hogy valaki a békés halált válassza, főleg, ha szerető család veszi körül. A Jackie szerint az élet egy üres lakás képeivel ér véget. Odakint süt a nap, sugarai betörnek az ablakokon és bearanyozzák a teret. Derűs, békés hangulatot árasztanak a totálképek, kintről hallatszik, hogy az élet megy tovább. Ám bent mégis konganak a szobák az ürességtől, nyomasztó és szomorú a belső csend és az üres tér látványa. Egyszerű, talán kicsit didaktikus szimbolika ez, mégis illik a filmhez, összefoglalja annak lényegét. Azaz az elmúlás hiába békés, mégis fáj: fáj annak, aki elmegy és itt hagyja szeretteit, és fáj azoknak, akik szerették az elhunytat. Mindenesetre elvitathatatlan, hogy Jackie-nek joga volt emberhez méltó módon meghalni, csak éppen a törvények ezt nem teszik lehetővé. Jackie földi életének utolsó mondatai is a hozzájuk hasonlókért szólnak, arról tanúskodnak, hogy ez a rendkívüli nő utolsó leheletéig szabadságharcos volt (idézet a blogbejegyzéséből): „Itt egy ország, ami büszkén gyártja és exportálja a fegyvereket, amelyekkel megölnék embereket, ám azt nem hagyja, hogy az időse emberek szeretteik körében haljanak meg, ha meghozzák ezt a tudatos és jól átgondolt döntést. Voltaire és Montesquieu országa megtiltja, hogy gyakoroljuk alkotmányos jogunkat.”

A szerző: filmkritikus, filmtörténész, szerkesztő.
E-mail: cheattila@gmail.com

Felhasznált források

- Lasch C. Az önimádat társadalma. Budapest: Európa Könyvkiadó; 1996.
Nichols B (2001). A dokumentumfilmek típusai (ford. Czifra Réka). Metropolis 2009;4:20-41.
<https://index.hu/belfold/2023/12/20/eutanazia-kozvelemeny-felmeres-kutatas-kerdoiv-karsai-daniel/>
https://www.facebook.com/permalink.php?story_fbid=902518558542448&id=100063529360315&ref=embed_post
<https://blogs.letemps.ch/jacqueline-jencquel/2022/03/29/rien-ne-passe-apres-tout-si-ce-nest-le-passant/>
<https://povmagazine.com/jackie-the-wolfs-tuki-jencquel-talks-sex-death-and-mother/>



Lelkek sodrásban a Szajna partján Nicolas Philibert: Az Adamanton

Benke Attila

Díjnyertes dokumentumfilm került 2023 őszén a magyar mozikba Az Adamanton címmel, amelynek izgalmas a témája: egy olyan pszichiátriai központról szól, ami Párizsban, a Szajna partján „sodródik az árral”, ugyanis egy kikötött hajóról van szó.

Ötletes és nemes volt a Magyar Máltai Szeretetszolgálat kezdeményezése, az úgynevezett „hajléktalanvonat”, vagyis a Hajléktalanok Éjjeli Menedékhelye, amelyet 1993 decemberében hoztak létre egy adományként kapott egykori katonai kórházi szerelvényből, amelyet a Nyugati pályaudvar külső holtvágányán parkoltak le. Ez 110 fős befogadóképességgel bírt, étkezési és tisztálkodási lehetőséget is biztosított a 18 éven felüli érdeklődők számára. Harminc év alatt több mint 2500 ember számára nyújtott ideiglenes vagy állandó menedéket éjszakára a „hajléktalanvonat”, ami a hazai rendszerváltás utáni hajléktalanellátás egyik alapintézménye lett. Azért fogalmazok múlt időben, mert októberben felszámolták a vonatot, egy újbudai modernebb épület veszi át a szerepét. Nem számolták fel viszont Párizsban, a Szajna partján található hasonló intézményt, az Adamantot, amelyről Nicolas Philibert (*En, te, ő*, 2002) meditatív dokumentumfilmje, *Az Adamanton* is szól.



Nicolas Philibert rendező



A 2023 februárjában megrendezett 73. Berlini Nemzetközi Filmfesztivál legrangosabb, a legjobb filmnek járó díjával, az Arany Medvével elismert *Az Adamanton* címszereplője egy speciális hajó, ennek a neve az Adamant. Maga az intézmény a L'Adamant napközi otthon (napközi, mert reggel kilenc és délután öt között látogatható), amely a párizsi Charles de Gaulle-híd lábánál található a Szajna folyó jobb partján, annak kikötőjében (Port de la Râpée). Azaz a hajó nincs mozgásban, de kétségtelenül „sodrásban” van átvitt értelemben, mivel egyrészt itt zajlik az élet, folyamatosan ötletelnek és alkotnak a lakók. Ezek, a mentális zavarokkal küzdő emberek nehezen találják meg helyüket az életben, itt a hajón azonban a művészetterápia segítségével békére lelnek. Az egészségügyi dolgozók, pszichiáterek, pszichológusok, terapeuták, ápolók, speciális oktatók napi foglalkozásokat találnak ki a betegeknek nagy hangsúlyt fektetve a művészetterápiára. Philibert kamerája mindennapi rutinjukból kap el epizódokat, valamint az alkotó meg is kérdez betegeket, a filmnek ezek az egyéni, intim megnyilatkozások a legérdekesebb részei.

Az Adamant – nevét amúgy a bipoláris depresszióval küzdő brit rock sztár, Adam Ant után kapta – „fedélzete” 2010-ben nyílt meg a Párizs első négy kerületéből érkező betegek előtt, 2022 januárjában pedig már több mint 200 regisztrált felnőtt páciense volt az intézménynek. Az elsődleges cél az, hogy limitálják, kiegészítsék, ellensúlyozzák a hagyományos kórházi kezelést a művészetterápiákkal, ezzel is segítve a betegek rehabilitációját és reintegrációját. Maguk a pá-

ciensek is részt vettek és vesznek a tér alakításában, ilyen módon is értelmet és célt nyernek az életben, valamint növekedhet az önbecsülésük, hiszen folyton szembesülnek saját alkotásaikkal, munkájukkal. Sőt, mint azt a film egyik jelenetében láthatjuk, olykor még együtt is főznek ebédet.

Az egyik ötletgazda, Eric Piel, aki meg is jelenik a filmben, azzal a koncepcióval hozta létre az Adamantot, hogy minél kevesebb fal, illetve szűk helyiség fogja körbe a betegeket, ehhez pedig ideális a hatalmas terekkel rendelkező hajó. Fontos volt az is, hogy sok ablakát minél könnyebben szabaddá lehessen tenni, hogy beáradjon a fény a helyiségbe. Az Adamant csak kívülről kelti egy úszó erőd benyomását a lezárható ablakok miatt, egyébként a belső tereket kifejezetten fényesnek látattja a kamera. Ilyen módon a betegeknek a legelemibb szinten sincs lehetőségük arra, hogy elnyelje őket a sötétség, szó szerint sem, de leginkább átvitt értelemben nem, hiszen a fény eleve pozitív hatással lehet az emberi lélekre. Pozitív hatással van a pszichére az is, hogy az alkotók igyekeztek természetes anyagokból felépíteni az Adamantot, ezért is uralja a faanyag a külső burkolatot és a belsőket is, erősítve ezzel az otthonosságot.

Habár Párizsban, a Szajna partján található az Adamant, Philibert hosszú pásztázásai és kitarított képei olyan benyomást keltenek, mintha ez a hajó a nyugalom szigete lenne. Van vízi forgalom, ami felkorbácsolja a hullámokat, de a környék nyugodt, hallhatóan mentes az erős zajoktól, a folyó és a part festői környezete pedig nemcsak nyugtató hatású, hanem a festéshez



ihletforrásnak sem utolsó. „Párizs kellős közepén vagyunk, mégis úgy érezzük, mintha nagyon máshol lennénk. Igen megnyugtató, gyógyuláshoz ideális hely ez bárki számára: nemcsak a pácienseknek, hanem a filmalkotóknak is” – nyilatkozta Philibert a *The Guardian*nek. Fontos szempont az is, hogy a hajót bárki láthatja a szemközi partról vagy a hídról, az Adamant kialakítása és elhelyezkedése egyaránt nyitottságot sugall. Nyitott bárki számára, ugyanakkor a betegek szemszögéből sem börtönnel hat, ahová be vannak zárva, hanem ők is látják a külvilágot, a társadalom többi tagját. Érezhetik tehát, hogy nincsenek egyedül és elszigetelve sem a mikrokörnyezetükben, sem a makrokörnyezetükben.

Philibert már a 2010-es évek elejétől, az Adamant megalapításától kezdve figyelemmel kíséri az intézmény működését, sőt Linda de Zitterrel, az egyik pszichológussal jóval korábban, 1995-ös filmje, a *La Moindre des choses* (Csak apróságok) forgatásakor találkozott, tehát több szálon kapcsolódott a hajókérdéshez. A 2010-es évek közepén egy workshopon vett részt az Adamanton, akkor elvarázsolta a résztvevők személyisége és eszmefuttatása, fejében meg is fogalmazódott a dokumentumfilm ötlete. 2021 májusától novemberéig, hét hónapon keresztül forgatott a hajókérdés fedélzetén. Philibert nem hagyományos dokumentumfilmet készített, bár vannak interjúhelyzetek, amelyekben a betegek közvetlenül a kamerának vagy egy kérdezőnek felelnek a kérdésekre, beszélnek magukról. Ám *Az Adamanton* alapvetően egy megfigyelői dokumentumfilm, amelyet az ötvenes-hatvanas évek-

ben cinéma veritének, a tengerentúlon, az USA-ban direct cinemának neveztek el.

Ennek a filmtípusnak a lényege, hogy objektivitásra törekszik, azaz a kamera külső szemlélőként elcsíp élethelyzeteket, momentumokat, a beavatkozásmentesség illúzióját közvetíti. Igaz, az európai változat, a cinéma verité, amelyet a francia Jean Rouch és Edgar Morion fejlesztettek ki, nem pusztán a megfigyelést jelenti, az alkotó saját és kamerája jelenlétét is tudatosítja, mivel nem akarja azt az illúziót kelteni, hogy a felvevőgép láthatatlan objektum. A cinéma verité, mint azt az elnevezés is sugallja (nagyjából „őszinte mozinak” vagy „őszinte filmművészetnek” fordítható), bizonyos szintű önreflexivitást feltételez, de még nem azt a fajta provokatív önreflexivitást, amelyet a vitákat generáló rendező, Michael Moore (*Fahrenheit 9/11*, 2004) is művelt. *Az Adamantonban* is vannak jelenetek, amelyekben megtörik a pusztán megfigyelés illúziója, és a szereplők közvetlenül reflektálnak arra, hogy ők egy felvevőgép előtt beszélnek.

Philibert filmjében nincsenek kommentárok, nincs narráció, maguk a képek mesélnek, ha mesélnek valamit a befogadónak, mivel ez a fajta dokumentarizmus aktív nézőt feltételez, tulajdonképpen az ő fejében jön létre a jelentés. Pontosabban a képkomponálás és a vágás orientálnak, de alapvetően Philibert kamerája bemutatja az eseményeket, nem kommentálja azokat. Legfeljebb a vitatkozások vagy elcsípett beszélgetések során kapunk közvetlen dialógusokat, magyarázatokat. Ennek a formának megvan a maga előnye és hátránya is. *Az Adamanton* javára válik, hogy egyrészt a csendes, nyugodt környe-



zet és az epizodikus, minimalista, „objektív” cselekményszervezés egyfajta líraiságot kölcsönöz a dokumentumfilmnek. Másrészt úgy fogadjuk be az Adamant történéseit, mintha magunk is ott lennénk a fedélzeten a betegekkel és az ápolóikkal, terapeutáikkal, szinte érezzük a fortyogó gyümölcsleves illatát vagy a festék, illetve zsírkréta szagát, amellyel a páciensek megalkotják az olykor megdöbbentően művészi igényességű, neoavantgárd hatású peikeket.

Ám megvan a hátránya is a direct cinemás megfigyelésnek. Az egyik az empátia problémája: ha ennyire távolságtartó a kamera, akkor fennáll a veszélye annak, hogy érzelmileg is távol marad a néző ezektől az emberektől, akiknek igenis nagy szüksége van az empátiára. Nagyon leegyszerűsítve, de éppen ezért tartanak itt, az Adamanton, mert ezt az empátiát különböző okokból kifolyólag nem kapták meg. A másik hátrány pedig a már említett beavatkozásmentesség illúziója, ami csak illúzió. A pusztán megfigyelés némileg tévesen kelti azt az érzést, hogy ez a természetes helyzet, amit a kamera objektívjén keresztül látunk a betegekről. Ám nyilvánvaló, hogy mindenki, aki még olyan mentális állapotban van, hogy működnek a gátlásai, a kamera előtt másképp viselkedik, mint „privátban”, amikor csak az ápolók és a terapeuták látják. Nicolas Philibert így is sikeresen el-elkap néhány érzelmileg intenzív jelenetet, mint például azt, amelyikben az egyik páciens, Catherine kifakad, hogy szakértőként nem taníthat táncot a betegeknek a szabályzat szerint, pedig tisztában van vele, milyen gyógyító hatással lenne a tánc. Catherine jelenete mintegy leleplezi a kamera

jelenlétét, mert látszik, hogy a nő eleinte próbálja moderálni és türtőztetni magát. Azonban egy idő után úgy elragadja az indulat, hogy kikel magából, már nem érdekli a szituáció, szenvedélyesen gesztikulálva, szinte az asztalt csapkodva próbálja meggyőzni a terapeutákat, az intézmény üzemeltetőit és betegtársait, hogy ő képes lenne hasznos táncórákat tartani.

Szerencsére Philibert nem elégedett meg ennyivel, hogy szerepel néhány megfigyelt pillanat *Az Adamantonban*, amelyeknél az érzelmek felülkerekednek a kamera jelenléte miatti fegyelmezettségen. Ezek pedig a beszélgetős, egy emberre fókuszáló intímabb jelenetek. Pontosabban nem beszélgetésekről van szó, mert Philibert általában nem kérdez, illetve nincs benne a kérdése a filmben, hanem csak a páciensek megnyilatkozásait hallhatjuk. Azaz az alkotói kommentár jellemzően itt is elmarad, a rendező nem kíván előtérbe kerülni semmilyen szinten, de a betegeknek megadja a lehetőséget arra, hogy beszéljenek önmagukról. Ez azért is nagyon fontos és hasznos, mert közel hozza a pácienseket, a kamera által szemtől szemben találkozunk velük, így akár mélyen a szemükbe is nézhetünk, arcukról mintegy leolvashatjuk, mikén mentek keresztül, hogyan edzette meg őket az élet. Fontos dolog ez, mert a társadalomnak még manapság is vannak prekonceptiói a pszichiátrián kezelt vagy csak pszichológushoz járó emberekkel, tehát a mentális betegségekkel és lelki problémákkal küzdő emberekkel szemben. A „riportszituációknak” köszönhetően egyáltalán nem félelmetes „örültekként” vagy groteszk „bolondokként” látjuk a kezelés alatt álló betegeket,



hanem megtört emberi lényekként, akiknek szeretetre és megértésre lenne szükségük – ezt a körülményekhez képest pedig meg is kapják a „hajókórház” fedélzetén.

Sokféle beteg megfordul itt, bár egyikőjük betegségéről sem esik szó konkrétan, legfeljebb ők maguk hintik el, hogy téveszméik vannak vagy életük egy pontján elveszítették életkedvüket. Mindenesetre a megnyilatkozásaik alapján lehet következtetni arra, hogy az Adamanton alkotnak és dolgoznak depresszióval küzdő betegek, hiperaktivitással kezelt emberek, kényszerbetegek, sőt skizofrének is. A skizofrénia különösen káros módon jelenik meg a köztudatban, amiért részben maguk a filmek is hibásak, hiszen számos pszichothriller és horror mutatott be ezzel a mentális betegséggel küzdő, pszichiátriai kezelés alatt álló gyilkosokat a mozi majdnem 130 éve alatt. Sőt, elterjedt az a tévképzet is, hogy a skizofrénia kettős vagy többes személyiséget jelent, holott a disszociatív személyiségzavar egészen más.

Az *Adamanton* ugyan nem mondja ki direkt, hogy ki a skizofrén és ki a depressziós, de lehet következtetni, és ilyen módon, ha közvetetten is, de segít abban, hogy a néző fejében helyre kerüljenek a dolgok, hogy ne potenciális „őrült gyilkosként” tekintsen a skizofrénekre, hanem a saját testében, saját bajaitól szenvedő, segítségre és támogatásra szoruló emberként. A film rögtön a nevesített páciens, François performanszával kezdődik. A férfi a Téléphone nevű francia pop-rockbanda La Bombe Humaine (Az emberi bomba) című slágerét adja elő némileg módosított dalszöveggel, de hatalmas átéléssel és energiá-

val. Lehet, hogy az eredetihez képest François verziója itt-ott hamis, tehát zeneileg nem profi, de őszintesége és az a puszta tény, hogy egy hiányos fogazatú, meggyötört arcú, sovány férfi adja elő, felülírja a hibákat, érzelmileg bevonja a nézőt. „Odabent képeket, színeket látok / Nem az enyéme, és megrémítenek” – ez benne van az eredeti dalszövegben is, de François életében mást jelent, mintegy önvallomást a betegségéről. A férfi egy későbbi jelenetben meglepő őszinteséggel és öntudatossággal nyilatkozik arról, hogy mivel küzd. Kifejti, hogy szerinte nem igaz az, hogy a pszichiátria olyan, mint a börtön, sőt. Kifejezetten hálás azért, hogy gyógyszereket kap, amelyek „szinten tartják”, mert különben Jézusnak képzelné magát, és beugrana a Szajnába. Mindezt látszólag objektíven, energikusan, határozottan adja elő François, akár a La Bombe Humaine-t, tehát abszolút tudatában van a betegségének és annak is, hogy mit kell tennie azért, hogy megszüntesse „odabent a képeket”, amelyek „nem az enyéme” és „megrémítenek”.

A cselekmény során egy másik férfi is hasonló öntudatossággal számol be arról, milyen gondolatok, kényszerképzetek, téveszmék és hallucinációk gyötrik, ha nem szedi be a gyógyszereit. „Azért szeretek beszélni, hogy ne a hangokkal kelljen beszélnem. Nem akarom gyűlölni az embereket” – mondja ő is objektíven, de kevésbé energikusan, mint François, ez a férfi inkább szomorú és ijedt tekintettel adja elő a problémáját. A „hangok” megfeddik valószínűleg ezért is, hogy beszélni mer róluk, mondja. A „hangok” a fejében arra utasítják, hogy dacára a fürdésnek, koszos, így ismét le kell zuhanyoznia, hiába tette



meg ezt pár órával korábban. François és ő is minden bizonnyal skizofréniával küzdenek, és amiket mondanak a téveszméikről és hallucinációikról, azok félelmetesek lehetnek a külső szemlélő számára. Sőt, akár elképzelhetjük, milyen az, amikor nem veszik be a gyógyszereiket ezek az emberek. Ugyanakkor Nicolas Philibert dokumentumfilmje éppen azért nagyon fontos alkotás, mert szembesít azzal, hogy ezek az emberek maguk is tudatában vannak a betegségüknek, eljutottak már arra a szintre, hogy nem tagadnak, hanem belátják, kezelésre szorulnak, ezért is vannak itt, az Adamanton. A betegsétudatra pedig további jó példa az egyik idős nő kamerának tett nyilatkozata. A hajó egyik kinti padján beszélő nő láthatóan szorong, majd hangot is ad annak, hogy odabent a programok szervezéséről volt csak szó, de a beszélgetési terápia késnek, nem kezdődtek el, márpedig neki szüksége van erre. Ugyanakkor aggódva, gondoskodóan tesz fel kérdéseket beszélgetőpartnereinek, akik közül feltehetően az egyik a rendező, mert a kamera súlyáról, annak szállítási nehézségeiről érdeklődik, hogy nem megterhelő-e ez az illető számára.

Az *Adamanton* se, és maguk a hajókérdőműveltetői, szakemberei sem áztatnak azzal, hogy az Adamant majd csodákat művel. Fontos hangsúlyozni, amit már említettem a korábbi bekezdésben, hogy az Adamant kiegészítő művészetterápiát biztosít, nem helyettesíti a gyógyszeres kezelést vagy az egyéb terápiákat, amelyekre az orvostudomány jelen állása szerint szüksége van például egy skizofrén betegnek ahhoz, hogy vissza tudjon kerülni a társadalomba, hogy nor-



mális emberi életet tudjon élni lelki nyugalomban. Az Adamant segít ebben, és abban is, hogy az ember újra „hasznosnak” érezze magát, hogy ismét legyen értelme az életének, egyáltalán értelmes cselekvésre fordítsa energiáit. A hajó „legénysége”, vagyis üzemeltetői hangsúlyozzák, hogy ez sokkal inkább egy alkotóműhely, semmint kórház, tehát nem elsősorban a gyógyítás a célja, hanem az, hogy a gyógyulás rögzős útján értelmes cél és motiváció késztesse a betegeket a dinamikus menetelésre. Ilyen módon születnek olyan őszinte performanszok, mint François már említett dala vagy az absztrakt rajz egy nőtől, amelyet akár ki is lehetne állítani. Ez utóbbi páciens büszkén mondja, hogy elégedett a művével,



neki is tetszik. Ebből szintén lehet következtetni arra, hogy valószínűleg depresszióval küzdhet, súlyos önértékelési problémái voltak, de a képe és az erre adott reakciója magáért beszél: szép nagy utat tett meg a gyógyulás és a reintegráció felé.

Egyébként az is fontos része az adamantoni művészterápiának, hogy a páciensek kiértékelik a saját alkotásukat, közösen megbeszélik, mit is jelenthetnek, így tulajdonképpen egymáson is pszichoanalízist végeznek, megértik azt a folyamatot, amelyen valószínűleg a hagyományos terápiákon maguknak is át kellett esniük. „Az igaz, hogy az utasoknak gyakran nagyon is feloldódnak a gátlásaik. Nagyon direkt módon közölnek dolgokat. Nem kötik őket a konvenciók. A normopatak már nem tudják, hogyan lehet így megnyilvánulni” – nyilatkozta Philibert a *The Guardian*nek. Az alkotás, a művészet pedig befogadói szempontból is fontos. A költői ambíciókkal rendelkező idős értelmiségi, Frédéric Prieur kifejti, hogy bár egyetemet végzett, élete egy pontján teljesen elveszítette a kapcsolatot a valósággal, „lenullázódott”, gyakorlatilag a különféle műalkotások, képregények, sci-fik, filmek tartották benne a lelket, így ezek világában merül el.

Az *Adamanton* ilyen módon nemcsak magáról a különleges intézményről szól, hanem a művészet fontosságát is hangsúlyozza, ennyiben szintén önreflexív alkotás. A művészetbe persze nem könnyű belekezdni, mint azt a fiatal férfi, a hiperaktív Alexis esete is bizonyítja. A fiatalember a filmben udvariasan, pergő ritmusú mondatvirágokban fejti ki a terapeutának, hogy ő most inkább mást csinálna, nem rajzolna. Holott a

képzelőereje megvan hozzá, betegsége mintegy az előnyére is válhat a művészetben, mivel elmagyarázza, hogy az egyes embertípusokról mi jut az eszébe, így például a punkok hegyes hajtincseit injekciós tűknek látja. Mi másból, ha nem ebből lehetne gyönyörű szürreális rajzokat készíteni? Az *Adamanton* Alexisen keresztül is azt sugallja, hogy bár a gyógyszerek és a hagyományos terápiák is fontosak a kezelésben, de a művészet – legyen szó rajzolásról, éneklésről, költészetről vagy táncról – segít abban, hogy új értelmet adjon az ember a dolgoknak, tehát egyáltalán értelmet adjon a dolgoknak, formába öntse az érzéseit, kiírja, énekelje vagy fesse magából a gondolatait ahelyett, hogy a lelkét nyomva, azt megnyomorítva tegyék tönkre az életét. „Ha van küldetése ennek az egésznek, akkor az az, hogy egy kicsit törődjenek ezekkel az emberekkel. De ez nem jelenti azt, hogy meg is fogják őket gyógyítani. A cél az, hogy visszaadják az utasoknak a kapacitásukat, hogy elviseljék az életet, a társadalmat, miközben megőrzik az egyéniségüket” – foglalta össze Nicolas Philibert a *The Guardian*nek az Adamant és tulajdonképpen saját filmje lényegét is.

—
A szerző: filmkritikus, filmtörténész, szerkesztő.
E-mail: cheattila@gmail.com

Felhasznált források

<https://www.theguardian.com/film/2023/nov/02/nicolas-philibert-on-the-adamant-paris>
<https://www.hopitaux-saint-maurice.fr/Adamant/5/138/102>