

MAGYAR BELORVOSI ARCHÍVUM

MBA

A MAGYAR BELGYÓGYÁSZ TÁRSASÁG LAPJA



ISSN 0133-5464

LXXVII. ÉVFOLYAM



1/2024

MAGYAR BELORVOSI ARCHÍVUM

MIBA

A MAGYAR BELGYÓGYÁSZ TÁRSASÁG LAPJA

A MAGYAR AFEREZIS TÁRSASÁG
ÉS A MAGYAR HYPERTONIA TÁRSASÁG TÁMOGATÁSÁVAL



A FOLYÓIRAT MEGJELENÉSÉT A MAGYAR TUDOMÁNYOS AKADÉMIA TÁMOGATTA

		ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNYEK
DR. NAGY VIKTOR DR. VÉRTESALJAI MÁRTON	5	TAKOTSUBO CARDIOMYOPATHIA
DR. SZAUDER IPOLY	12	HAGYOMÁNYOS ÉS ÚJ KARDIOVASZKULÁRIS RIZIKÓFAKTOROK A KLINIKAI GYAKORLATBAN
DR. HIDVÉGI EDIT	33	AZ ÉTELALLERGIA REJTEKÚTJAI
DR. FOLHOFFER ANIKÓ DR. SZALAY FERENC	38	A HEPATIKUS ENCEPHALOPATHIA JELENTŐSÉGE A GYAKORLATBAN
		ESETTANULMÁNY
DR. FEJES ROLAND ÉS MTSAI	45	INTENZÍV INZULINKEZELÉS KORAI DEESZKALÁLÁSÁNAK LEHETŐSÉGEI – ESETTANULMÁNY ÉS IRODALMI ÁTTEKINTÉS
		MŰVÉSZET
	49	IN MEMORIAM DR. KRUTSAY MIKLÓS
DR. KRUTSAY MIKLÓS	50	RAFFAELLO STANZÁI
MÉSZÁROS ÁKOS	56	TÉL A KÉPZŐMŰVÉSZETBEN
KOSZTOLÁNYI DEZSŐ	62	EGY ÉS MÁS AZ ÍRÁSRÓL

MAGYAR BELORVOSI ARCHÍVUM

Tájékoztató a szerzőknek

A Magyar Belorvosi Archívum (MBA) szerkesztősége elsősorban klinikai vonatkozású eredeti munkákat vár. Ezek mellett esettanulmányoknak, összefoglaló irodalmi referátumoknak, a belgyógyászat és határterületeinek működését elősegítő írásoknak, módszertani leveleknek is szívesen adunk helyet. Várunk társasági híradásokat, előrejelzést tervezett rendezvényekről, kongresszusi beszámolókat, kollégiumi határozatokat, könyvismertetőket és szakmátörténeti írásokat (pl. megemlékezéseket elődeinkről).

A kéziratokra általánosságban a „Uniform requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals” (International Committee of Medical Journal Editors. N Engl J Med 1997; 336: 309-315., friss elektronikus változat: <http://www.ICMJE.org>) előírásai érvényesek. A kézirat benyújtásának feltételei:

- a dolgozatot korábban még nem publikálták (kivéve előadás-kivonat vagy PhD-értekezés formájában),
- a kézirat benyújtását valamennyi szerző jóváhagyta,
- a dolgozat nem sérti a Helsinkai Deklaráció (1975, revízió 2008) előírásait,
- a humán vizsgálatok az illetékes etikai bizottság jóváhagyásával történnek,
- a laboratóriumi állatkísérleteket a vonatkozó szabályzatok szerint végezték.

Szerzőség

Szerző az, aki egy adott munkához alkotó módon járult hozzá, beleértve a tervezést, a kivitelezést, az ellenőrzést, valamint a dolgozat megírását. Rutinszerűen végzett munkáért (pl. metodikai, laboratóriumi adatok felhasználásáért, technikai asszisztenseknek) köszönetnyilvánítás a célszerű.

Kéziratok elbírálása

A kéziratok elbírálása „peer-reviewing system” szerint történik. A bírálók felkérése és a kézirat közlésre való elfogadásának joga a szerkesztőséget illeti meg.

A kézirat a megjelenésig titkosnak számít. Ennek figyelembevétele vonatkozik a szerkesztőségre, szaklektorokra, a kiadóra stb. egyaránt. A kézirat elbírálási folyamata során információkat csak a szerkesztőség adhat, de csak a szerzőnek és a szaklektoroknak.

A szerző értesítést kap a szerkesztőségtől 1. a kézirat átvételéről (közlésre érkezés időpontja), 2. a szaklektor(ok) véleményéről, amelynek alapján – ha szükséges – készülhet az átdolgozott, kiegészített közlemény, 3. a kézirat közlésre történő elfogadásáról, 4. a kiadó küldi el a tördelt változatot, amelyben a nyomdai hibák és egyéb legszükségesebb javítások is elvégezhetők.

Orvosi helyesírás

A gyógyszerkészítmények gyári nevének megadását lehetőleg kerüljük, helyettük a gyógyszerhatóanyagok elnevezését használjuk.

- **Helyesírási alapelvek, ortográfia.** A kéziratot a magyar helyesírás szabályai szerint szerkesztjük, a szakkifejezések írásában az Orvosi helyesírási szótárban (Akadémiai Kiadó) foglaltak az irányadók. Akármelyik (latin vagy magyar) írásmódot alkalmazunk, lényeges, hogy **az adott ki-fejezés írásmódja egységes legyen.**
- **Latinos írásmóddal** (de nem angolos latinsággal) írjuk a kettős latin neveket, az anatómiai neveket, a betegségek, elváltozások, tünetek, diagnózisok hagyományos elnevezését, akkor is, ha görög eredetűek (pl. gastrum, gastricus, pharyngealis).
- **A magyar helyesírás szerint, fonetikusán javasoljuk általában írni:** a társudományok szakkifejezéseit (kémia, fizika – pl. szén-dioxid, aggregáció), enzimek neveit (foszforiláz), tudományágakat (hematológia), vizsgálóeszközöket és vizsgálóeljárásokat [elektrokardiográf(ia), biopszia, komputertomográf], gyakori, a köznyelvben is használatos orvosi kifejezéseket (diagnózis, terápia, krónikus, patológia).

Technikai követelmények

A kéziratokat elektronikus úton (e-mail: szathmari.miklos@med.semmelweis-univ.hu) kérjük a szerkesztőségbe továbbítani. *Eredeti munka* megírásakor

célszerű a következő tagolást követni: *Bevezetés* (célkitűzés, rövid hivatkozás az irodalmi előzményekre), *Betegek és módszerek*, *Eredmények*, *Megbeszélés* (következtetés). A kézirat teljes terjedelme ne haladja meg a 30 000 karaktert.

Illusztrációk

Az ábrákat, táblázatokat kérjük külön dokumentumban mellékelni. Valamennyi ábrát és táblázatot sorszámmal és címmel kell ellátni. A szövegben minden ábrára és táblázatra hivatkozni kell.

- A táblázatokat Word dokumentumként, szerkeszthető formában kérjük.
- A grafikus ábrákat a Kiadó árajzoltatja.
- **A fényképeket digitális formában, tif vagy jpg kiterjesztéssel kérjük,** lehetőleg minél nagyobb méretben (min. 300 dpi felbontás). Csak kifogástalan minőségű felvétel fogadható el. (Ha mód van rá, szíveskedjenek a háttérre ügyelni, zavaró árnyékok, nem odartartozó tárgyak stb.) Kérjük, hogy az ábrákat ne helyezték Word vagy PowerPoint dokumentumba, mert ezek gyenge felbontásuk miatt nyomdai felhasználásra alkalmatlanok!

Korábban már publikált ábra csak a szerző és a kiadó engedélye esetén közölhető (a forrás feltüntetésével), vagyis **a másolt ábrát, táblázatot, fotót stb. közléséhez** (jogi okból) az eredeti kiadvány szerzőjének, illetve kiadójának engedélye szükséges; az engedélyt a Szerzőnek kell beszereznie! Élő személy felismerhető képének közléséhez az illető hozzájárulása szükséges, ennek hiányában jelezni kell a Kiadó számára, hogy a kép feldolgozásakor kitakarás szükséges.

Összefoglalás

A kézirathoz magyar és angol nyelvű, csak a tényszerű adatokat közlő, a dolgozat lényegének megértését lehetővé tevő, 15–20 sor terjedelmű összefoglalást kérünk mellékelni (3. személyt használva). Az angol nyelvű összefoglalásban (Summary) a szerzők neve (keresztnév rövidítve) és dolgozat címe is szerepeljen. Az összefoglalás és a dolgozat címe ne tartalmazzon rövidítéseket. Kulcsszavak megadását magyar és angol nyelven egyaránt kérjük. Az angol kulcsszavakat a *MeSH (Medical Subject Headings)* szótárból kell kiválasztani és ezek magyar nyelvű megfelelőit kell magyar kulcsszavakként feltüntetni.

Irodalomjegyzék

Az irodalomjegyzék csak a legfontosabb hivatkozásokat tartalmazza, ezek száma ne haladja meg a harmincat. A hivatkozások az első három szerző nevét felsorolva (további szerzők esetén az „és mtsai” kiegészítéssel), a dolgozat címét és a megjelenés helyét és idejét tartalmazzák a következő módon: Green J, Jot TS, Gold ML: Apoptosis and loss of renal tissue. N Engl J Med 1994; 331: 13-121. A folyóiratok nevének rövidítése az NLM katalógusában látható hivatalos címrövidítések (*NLM's Title Abbreviation*) szerint történjen (elérhető: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/>).

Könyv, monográfia idézésének módja: pl. Wilson SE, Williams RA (szerk.): Vascular Surgery 2nd ed. Grune Stratton, London, 1986.

Könyvfejezet idézésekor előre kerül a fejezet szerzője és a fejezet címe, majd „In.” után az előző forma, végül az idézett rész első és utolsó oldalszáma. Kongresszusi előadás nyomtatásban megjelent rövidített szövege (abstract) és „személyes közlés” nem idézhető közleményként.

Elektronikus forrás idézésére példa: Kaul S, Diamond GA: Good enough: a primer on the analysis and interpretation of noninferiority trials. Ann Intern Med [Internet]. 2006 Jul 4 [cited 2007 Jan 4]; 145(1): 62-69. Available from: <http://www.annals.org/cgi/reprint/145/1/62.pdf>

Az irodalomjegyzéket az **idézési sorrend szerint sorszámozva** kérjük, és a szövegben a cikkekre számmal történjen hivatkozás.

Curriculum vitae

A közlésre elfogadott közlemény első szerzőjétől várunk nagyon tömör, legfeljebb 350 karakter terjedelmű életrajzt (munkahely, beosztás, tudományos fokozat, fő tudományos érdeklődési terület) harmadik személyben fogalmazva. A kézirat végén kérjük az első szerző munkahelyi címét, telefon- és faxszámát, illetve e-mail-címét közölni.

E SZÁMUNK SZERZŐI

Dr. Fejes Roland

2021-ben szerezte meg általános orvosi diplomáját a Szegedi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Karán. 2021 óta a Hódmezővásárhelyi-Makói Egészségügyi Ellátó Központ Makói Tagintézményének belgyógyász rezidens orvosa. 2023-tól a Szegedi Tudományegyetem Sebészeti Műtéttani Intézetében egyéni felkészülő PhD hallgató. A Magyar Endokrinológiai és Anyagcsere Társaság és a Magyar Diabetológiai Társaság tagja.

Dr. Folhoffer Anikó

2002-ben szerzett általános orvosi diplomát a Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Karán. Az egyetem Belgyógyászati és Onkológiai Klinikájához 1997-től kötődik, ahol eleinte medikusnővéreként, később tudományos diákkörös hallgatóként, 2002 óta pedig orvosként dolgozik. PhD fokozatát 2009-ben szerezte májbetegségek témakörben. Értekezését a hazai Wilson-kóros betegek genetikai és klinikai jellemzői címmel írta. 2016-ban belgyógyászati, 2019-ben gasztroenterológiai szakképesítést szerzett, kiváló minősítéssel. Tagja a Magyar Belgyógyászati Társaságnak, a Magyar Gasztroenterológiai Társaságnak és a Májkutató Társaságnak. Főbb tudományos érdeklődési területei: a genetikai májbetegségek (Wilson-kór, haemochromatosis), vírusos hepatitisek, primer biliaris cirrhosis, primer szklerotizáló cholangitis, autoimmun hepatitis, máj-epeúti, valamint colorectalis daganatok. Hepatológiai centrumként szakrendelésén az ország minden tájáról fogad betegeket, és rendszeresen végez endoszkópos vizsgálatokat is.

Dr. Hidvégi Edit

1984-ben végzett a Semmelweis Orvostudományi Egyetemen. Jelenleg a Semmelweis Egyetem Pulmonológiai Klinikáján dolgozik. Felnőtt és gyermek pulmonológiai, gasztroenterológiai, csecsemő- és gyermekgyógyászati szakvizsgálattal rendelkezik. Fő érdeklődési területe a légutak és a gyomor-bél rendszer allergiás megbetegedéseinek kivizsgálása, differenciáldiagnosztikája, kezelése. PhD témája is az ételallergiával volt kapcsolatos.

Dr. Nagy Viktor

Orvosi pályáját 1978-ban kezdte a Károlyi Kórház II. (Kardiológiai) Belgyógyászati Osztályán. Belgyógyász és kardiológiai szakvizsgát követően, 1996 óta dolgozik a Semmelweis Egyetem II. sz. Belgyógyászati Klinikáján, illetve annak jogutódján, a Belgyógyászati és Hematológiai Klinikán, vezeti a klinikán működő Hypertonia Központot. 2019-ig tagja volt a Magyar Kardiológusok Társasága Tanácsadó Testületének, és vezette előbb a Társaság Hypertonia, majd a Gyógyszerterápiás és Biomarker Munkacsoportját. Felnőtt transthoracalis, és hypertonia licencvizsgálattal, továbbá Európai Kardiológus Diplomával rendelkezik. Az Orvosi Hetilap szerkesztője.

Dr. Szauder Ipoly

Egyetemi magántanár (Szegedi Tudományegyetem, Semmelweis Egyetem), belgyógyász, kardiológus, hipertonológus, European Cardiologist of ESC, Clinical Hypertension Specialist of ESH. Korábban belgyógyászati-kardiológiai osztályvezető főorvos (Csepeli Kórház, OPNI) jelenleg a Kardiológiai Diagnosztikai és Hypertonia Központ igazgatója. A hypertonia kardiológiai vonatkozásainak, a hypertoniás szívbetegség kutatója, utóbbinak hazai megismertetője a „Hypertoniás szívbetegség monográfiája” (2011) kezdeményező-főszerkesztőjeként, 3 könyvfejezetének írójaként. 9 kardiológiai-hipertológiai témájú szakkönyv szerzője. Az egyidejű 24 órás ambuláns vérnyomás és EKG-monitor (Cardiotens, CardXplore) ötletadója, szakmai elveinek közreadója (1993).

MBA

MAGYAR BELORVOSI ARCHÍVUM

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

Főszerkesztő / Editor in Chief:

Dr. Szathmári Miklós

Előző főszerkesztők (Past Editors):

Dr. Hetényi Géza (1947–1949)

Dr. Gömöri Pál (1950–1958)

Dr. Julesz Miklós (1959–1962)

Dr. Magyar Imre (1963–1982)

Dr. Lehoczky Dezső (1983–1998)

A szerkesztőbizottság elnöke /

Chief of the Editorial Board:

Dr. Tulassay Zsolt

Szerkesztőbizottság / Editorial Board:

Dr. Altorjay István (Debrecen)

Dr. Czákó László (Szeged)

Dr. Eggenhofer Judit (Budapest)

Dr. Gasztorny Beáta (Zalaegerszeg)

Dr. Herszényi László (Budapest)

Dr. Hunyady Béla (Pécs)

Dr. Járai Zoltán (Budapest)

Dr. Krutsay Miklós (Ajka)

Dr. Karádi István (Budapest)

Dr. Kempler Péter (Budapest)

Dr. Kiss Emese (Budapest)

Dr. Masszi Tamás (Budapest)

Dr. Nagy Viktor (Budapest)

Dr. Szalay Ferenc (Budapest)

Dr. Szauder Ipoly (Budapest)

Dr. Szekanez Zoltán (Debrecen)

Dr. Takács István (Budapest)

Dr. Teller András (Budapest)

Dr. Vasas Lívia (Budapest)

Dr. Wittmann István (Pécs)

International Editorial Board

Fabio Farinati (Padua)

Gergely István (Marosvásárhely)

Günther Krejs (Graz)

Peter Malfertheiner (Magdeburg)

Harthmuth Neumann (Freiburg)

Jaroslav Regula (Varsó)

Szabó Gyöngyi (Boston)

Kézirat, levél a következő címre érkezzen:

Szerkesztőség / Editorial Office:

Magyar Belorvosi Archivum

1083 Budapest, Korányi Sándor u. 2/a

Telefon: 210-0278

szathmari.miklos@semmelweis.hu

titkarsag@belgyogyasztarsasag.hu

Kiadja a

MEDICINA KÖNYVKIADÓ ZRT.

1072 Budapest, Rákóczi út 16.

Telefon: 312-2650

A kiadásért felel:

a Medicina Könyvkiadó Zrt. igazgatója

Borítótér: Bede Tamásné

Nyomdai munkálatok:

Mega-Galaxis Kft., Budapest

Megrendelhető és előfizethető

a MEDICINA KÖNYVKIADÓ ZRT-nél.

Éves előfizetési díj 8400 Ft + áfa + postaköltség.

A Magyar Belgyógyász Társaság tagsági díja

tartalmazza a lap előfizetési díját.

Megjelenik kéthavonta.

A lapot az előfizetés beérkezésétől postázzuk.

Magyar Belorvosi Archivum © 2023

Minden jog fenntartva.

A folyóiratban megjelent valamennyi eredeti

írásos és képi anyag közlési joga

a Magyar Belgyógyász Társaságot illeti.

A megjelent anyagoknak – vagy egy részének – bármely

formában való másolásához,

felhasználáshoz, ismételt megjelenítéséhez

az MBT írásbeli hozzájárulása szükséges.

Index: 25 532

ISSN 0133-5464

INTERNET: medkiad@medicinazrt.hu

OJS felület URL címe:

<https://ojs.mtak.hu/index.php/mba/index>

ELŐZETES

A Magyar Belorvosi Archívum 2024/2. számának tervezett tartalomjegyzéke:

Dr. Rosztóczy András: A dysphagia a gasztroenterológus szemszögéből

Dr. Folyovich András és mtsai: A dysphagia a neurológus szemszögéből

Dr. Belák Barbara és mtsai: A dysphagia előfordulása és táplálásterápiája a fej-nyak daganatos betegeknél

Dr. Tarpay Ádám és mtsai: Enteralis táplálás dysphagia esetén

Dr. Molnár Andrea és mtsai: Klinikai táplálás dysphagia esetén

Dr. Sahin Péter: Az enteralisan táplált betegek követése

Koczó Anita: A szondatáplált betegek biztonságos otthoni ellátása

Veresné Bálin Márta és mtsai: A dysphagia diétája

Szabó Pál Tamás és mtsai: Dysphagia – Új feladatkör a hazai logopédiai ellátás területén

Dr. Breitenbach Zita és mtsai: A dysphagia oktatásának stratégiája az egészségügy területén dolgozók számára

TAKOTSUBO CARDIOMYOPATHIA

Dr. Nagy Viktor¹, Dr. Vértesaljai Márton²

(1) Semmelweis Egyetem, ÁOK, Belgyógyászati és Hematológiai Klinika

(2) Gottsegen György Országos Kardiovaszkuláris Intézet

ÖSSZEFOGLALÁS: A takotsubo cardiomyopathia általában egy heveny, átmeneti szívbetegség. Leggyakrabban intenzív érzelmi vagy fizikai stressz váltja ki. A beteg hirtelen mellkasi fájdalmat vagy fulladást érez, ezért akut coronaria szindróma gyanúja miatt általában szívkatéterezésre kerül sor. Legtöbbször a bal kamra csúcsi fele gömbszerűen kitágul, amelyet az echokardiográfia rögzít. A koszorúér-betegség leggyakrabban kizárható. A kórjóslat jó, a beteg panaszai gyorsan megszűnnek, a bal kamra mozgászavara is 3-4 hét alatt megszűnik. Kezelésben azonban akár cardiogen sokk is felléphet. Kezelése nem egyértelmű, de a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer gátlószerei és a béta-receptor-blokkolók kontraindikáció hiányában kedvező hatásúak lehetnek.

Kulcsszavak: takotsubo cardiomyopathia, stressz cardiomyopathia, átmeneti balkamracsúcsi kitágulással járó tünetegyüttes

Nagy V, Vértesaljai M: TAKOTSUBO CARDIOMYOPATHY

SUMMARY: Takotsubo cardiomyopathy is usually an acute, transient heart disease. It is most often triggered by an intense emotional or physical stress. The patient suddenly feels chest pain or dyspnea, so cardiac catheterization is usually performed due to suspicion of acute coronary syndrome. Usually, the apical half of the left ventricle expands like a balloon, which is recorded by echocardiography. Coronary artery disease can most be excluded ruled. The prognosis is good, the patient's complaints disappear quickly, and the movement disorder of the left ventricle also disappears in 3-4 weeks. In the beginning, however, cardiogenic shock may also occur. Its treatment is not clear, but inhibitors of the renin-angiotensin-aldosterone system and beta receptor blockers can have a beneficial effect in the absence of contraindications.

Keywords: takotsubo cardiomyopathy, stress cardiomyopathy, transient left ventricular apical ballooning syndrome

Magy Belorv Arch 2024; 77: 5–11.

Levelező szerző: dr. Nagy Viktor
Semmelweis Egyetem Általános Orvostudomány Kar, Belgyógyászati és Hematológiai Klinika
1088 Budapest, VIII., Szentkirályi utca 46.
E-mail: vlnvln013@gmail.com

DOI: 10.59063/mba.2024.77.1.1

Bevezetés

A takotsubo cardiomyopathia (CM) olyan reverzibilis, heveny szívállapot, amelyet a bal kamra csúcsi területe (ritkábban a középső, vagy a bazális területre) kiterjedő, átmeneti, kóros falmozgászavar jellemez, és ez nem köthető egy koszorúér ellátási területéhez. Az érintett izomterület gömbszerűen kitágul, vagy mozdulatlan (akinetikus), vagy mozgása csökkent (hypokinetikus), sőt előfordulhat a kontrakció irányával ellentétes mozgás is (dyskinesis). Bár feltételezések szerint a tünetegyüttes már korábban is ismert volt,¹ az első betegismertetést japán szerzők írták le a szívizom keringészavarával foglalkozó japán kézikönyv egyik fejeze-

tében, 1990-ben² A takotsubo CM-val megegyező jelentésű klinikai tünetegyüttesek: stressz CM, megtört szív (broken heart) szindróma.

A betegek gyakran mellkasi fájdalom miatt jelentkeznek az orvosi rendelőben, az EKG-n ST-eleváció vagy egyéb aspecifikus ST-T-eltérés látszik, és a szívizom sérülését jelző biokémiai markerek szintje meghaladja a normális felső határát, jellegzetesen a troponin emelkedése nem arányos a falmozgászavar kiterjedésével. A takotsubo CM és a heveny koszorúér szindróma kezdeti klinikai megjelenése között tehát nagyon sok az átfedés, az elkülönítő diagnosztikában bizonyító erővel rendelkező nem invazív teszt hiánya miatt minden esetben megtörténik a koszorúerek festése.

Az echokardiográfia során észlelt bal kamra csúcsi tágulat hasonlít a polipok befogására használatos japán agyagedény, a takotsubo (タコツボ 'polipfogó csapda') formájára, elnevezése ebből származik (1. ábra).



1. ábra. Japán polipfogó edény (takotsubo)

Diagnosztikai kritériumok

A legszélesebb körben a Mayo Klinika módosított diagnosztikai kritériumait, illetve azok európai módosítását fogadják el:³⁻⁵

- **Falmozgászavar.** Általában a bal kamra középső szegmenseinek átmeneti hypokinesise, dyskinesise vagy akinesise, általában csúcsi, ritkábban bazális érintettséggel vagy anélkül; a regionális falmozgási rendellenességek túlmutatnak egyetlen koszorúér ellátási területén, és nagyon gyakran kideríthető a folyamatot elindító stressz (ritka kivétellel előfordulhat az is, hogy a szegmentális falmozgászavar egyetlen koszorúér-ellátási területre korlátozódik), a falmozgászavar ritkán a jobb kamrát is érintheti
- **Negatív koronarográfia.** A koronarográfia nem tár fel obstruktív koszorúér-betegséget, vagy akut plakkruptúrát (de ritkán előfordulhat, hogy obstruktív koszorúér atherosclerosisban szenvedő betegen lép fel a takotsubo CM)
- **EKG és biomarker.** Új EKG-eltérések (ST-szakasz eleváció és/vagy T-hullám inverzió, ritkán bal Tawara-szár-blokk, megnyúlt QT), és/vagy a szívtroponinszint mérsékelt emelkedése észlelhető, továbbá az akut szakban megemelkedhet a szérum nátriuretikus peptid szint is
- **Kizárások.** A pheochromocytoma vagy a myocarditis, vagy a hypertrophias cardiomyopathia kizárható.

A takotsubo CM elkülönítő diagnosztikája során elsősorban a következő kórképek kizárása szükséges: oesophagusgörcs, oesophagus ruptura, gastrooesophagealis reflux betegség, angina pectoris, coronaria spasmus, akut coronaria szindróma különféle formái, aorta disszekció, myocarditis, akut pericarditis, szívtampo-

nád, pneumothorax, tüdőembólia, cardiogen sokk, kokain okozta szívizomkárosodás, dilatatív cardiomyopathia, hypertrophias cardiomyopathia.³⁻⁵

Epidemiológia

Nagyszámú beteget tartalmazó adatbázisok szerint elsősorban nőkben fordul elő ($\geq 80\%$), főleg a menopauza utáni időszakban (jellemző életkori tartomány 62–76 év), utólag bizonyíthatóan váratlanul fellépő lelki, vagy fizikai stressz után. Mivel idősebb emberekről van szó, gyakran szenvednek szív- és érrendszeri betegségben, hypertoniában, dyslipidaemiában, ezért a klinikai jellemzők hasonlíthatnak a koszorúér-betegséghez, heveny koszorúér-szindrómához.^{6,7} Az adatok szerint heveny koszorúér-szindróma során a betegek 1–3%-a szenvedhet TCM-ban, de azért nehéz pontos számot megadni, mert ha egyidejűleg koszorúér-betegség is fennáll, akkor a kórkép nyilvánvalóan aluldiagnosztizált.^{6,7} A kórházi halálozási arány 4,2% volt egy 24 700 beteget tartalmazó felmérésben. A férfi betegek halálozási aránya nagyobb volt, mint a nőké (8,4% vs 3,6%, $P < 0,0001$). A kórházban elhunytak 81,4%-a kritikus alapbetegségben (akut ischaemiás stroke, sepsis, akut veseelégtelenség, légzési elégtelenség, műtét nem szíveredetű indikáció miatt) szenvedett, a férfiakban nagyobb arányban fordultak elő kritikus alapbetegségek, mint nőkben (36,6% vs 26,8%, $P < 0,0001$). A statisztikai feldolgozás szerint a férfiak nagyobb halálozási arányának hátterében a több kritikus alapbetegség állhat.⁷

Összegejtötték azokat a stresszhelyzeteket, amelyek után gyakran figyelték meg TCM-t⁸:

- Érzelmi stressz: családtag, barát vagy kedvenc háziállat elvesztése, súlyos betegsége vagy sérülése, rossz hír fogadása (súlyos betegség diagnózisa, gyermekének válása, házastárs háborúba vonulása), veszekedés, rosszul előkészített nyilvános beszéd-előadás, jogi eljárások megkezdése, pénzügyi veszteség (üzlet, szerencsejáték stb.), autóbaleset, meglepetéssel járó, de rosszul végződő esemény (pl. születésnap rendezvény), új lakóhelyre költözés.
- Fizikai stressz, túlzott edzés.
- Betegség okozta stressz: műtét, vagy egyéb orvosi beavatkozás nem szíveredetű indikáció miatt (cholecystectomy, uterus extirpatio), valamilyen súlyos betegség fellépése (asthma vagy krónikus obstruktív légúti betegség akut fellángolása, autoimmun betegségek, akut epehólyaggyulladás, pseudomembranosus colitis), már-már kibíráhatatlan fájdalom (fractura, vesegörcs, pneumothorax, tüdőembólia).
- Ébredés általános érzéstelenítésből.
- Kokainhasználat, opiát megvonása.
- Dobutamin stressz echokardiográfia, egyéb stressz tesztek.
- Thyreotoxicosis.

Sokan felvetették, hogy a COVID-19 világjárvány alatt, sőt a hírvivő-RNS COVID-19 vakcinák beadása után is megnőhet a takotsubo CM gyakorisága (vö. fiatal emberekben fellépő myocarditis). Egy 3 237 909 felnőttből álló kohorszban végzett esetkontroll tanulmányban (takotsubo CM: 144, kontroll 1440) nem találtak szignifikáns összefüggést a SARS-CoV-2 fertőzés vagy a COVID-19 oltás és a takotsubo CM előfordulása között.⁹

Mivel a szindróma átmeneti tünetekkel jár, általában jóindulatúnak tekintették,⁸ azonban kiderült az említett kritikus alapbetegségek fennállása esetén a rövid és hosszú távú kedvezőtlen szív-, érrendszeri kimenetel.¹⁰ A kórjóslat különösen kedvezőtlen férfiakban, idősokban, kezdeti 35% alatti bal kamrai ejekciós frakció esetén, heveny kardiovaszkuláris szövődmények fellépésekor, pitvarfibrillációban és ha az EKG-n megnyúlt a QT-szakasz. A kiterjesztett kutatások ellenére a takotsubo CM hosszú távú prognózisára vonatkozó adatok korlátozottak. Az akut epizód után a legtöbb beteg gyorsan felépül és panaszmentessé válik, azonban a nyugalmi falmozgászavarok „makroszkópos” normalizálódása után mégis többen angina pectoris, terhelési dyspnoét, palpítőérzést, szorongást panasznak.⁴

Kialakulásának pontos mechanizmusa ismeretlen, miközben számos feltételezés ismert: a szimpatikus idegrendszer túlzott stimulációja, erőteljes katekolaminszekréció, adrenerg receptor moduláció (a helyi katekolamintöbblet alig jut ki a keringésbe, ezért károsíthatja erőteljesen a szívizomsejteket), az epicardialis vagy microvascularis koszorúerek funkciózavar, vagy

görcse, endothel funkciózavar, a központi idegrendszer szerkezeti és funkcionális elváltozásai, hormonok által közvetített káros hatások, ösztrogénhiány-állapot, szabadgyökök felhalmozódása, esetleg genetikai hajlamok. Károsodhat a szívizomzat zsírsavcseréje, amely nem ischaemiás, aerob körülmények között biztosítja az energetikai ellátást. Takotsubo CM-ban viszonylag szabályos a szívizom-perfúzió és a bal kamrai szegmensekben sincs ischaemia, ennek ellenére az energiaképzés a glükózút vonal felé tolódik el. A szívizombiopszia reverzibilis focalis myocytolysis, mononukleáris infiltrátumokat észlelt. A fennálló mikrocirkulációs zavarral („kísérbetegség”) kapcsolatosan még kérdéses, hogy okról vagy következményről van-e szó.^{1, 4, 11}

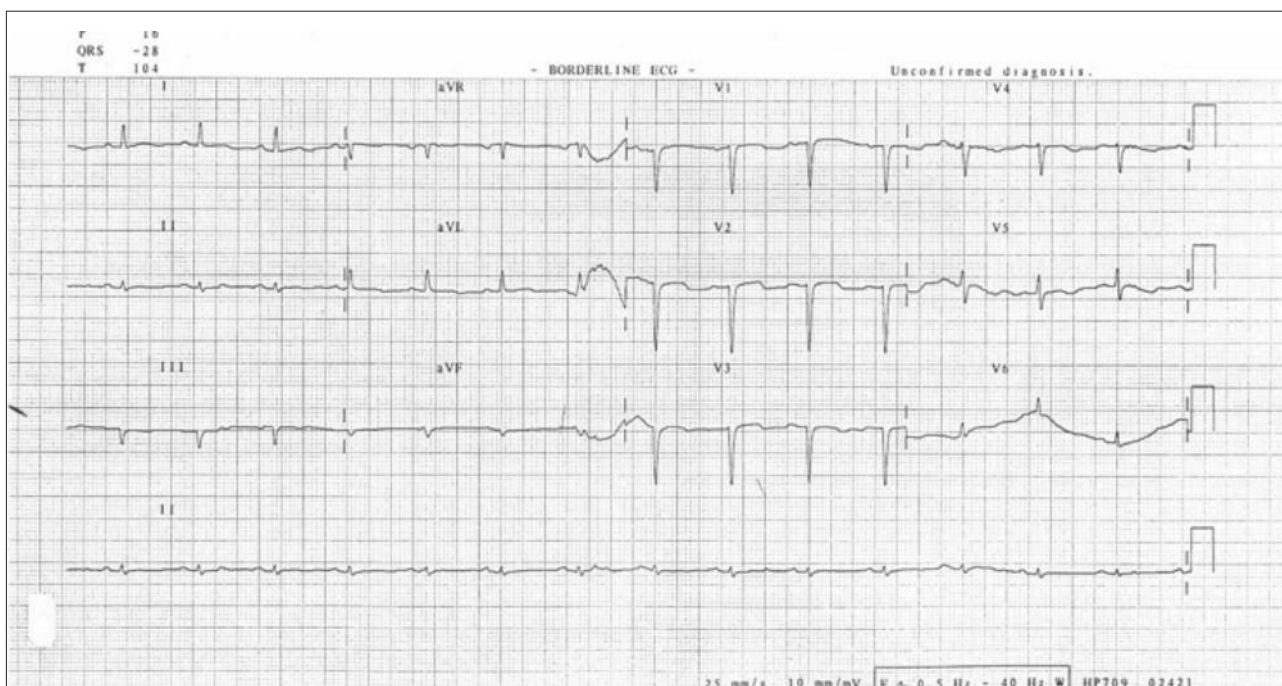
A klasszikus szív-ér rendszeri kockázati tényezők a koszorúérbetegségben és a takotsubo CM-ban hozzávetőleg azonos arányban észlelhetők.³⁻⁵

Klinikai tünetek

A beteg típusos angina pectorisra jellemző mellkasi fájdalmat, továbbá fulladást panaszol és a heveny bal-szívfél-elégtelenség fizikális vizsgálati jelei is gyakran észlelhetők.³⁻⁵

Kórisme

Az EKG-n általában nem egy koszorúér ellátási területet jellemző ST-eleváció és egyre mélyülő negatív T-hullám látszik, miközben a reciprok elvezetésekben nincsen ST-depresszió. Az ST-szakaszok néhány nap



2a. ábra. Leiomyosarcoma miatt operált 68 éves nő 12 elvezetéses EKG-vizsgálata, 3 nappal a műtét után (Nagy Viktor saját vizsgálata)

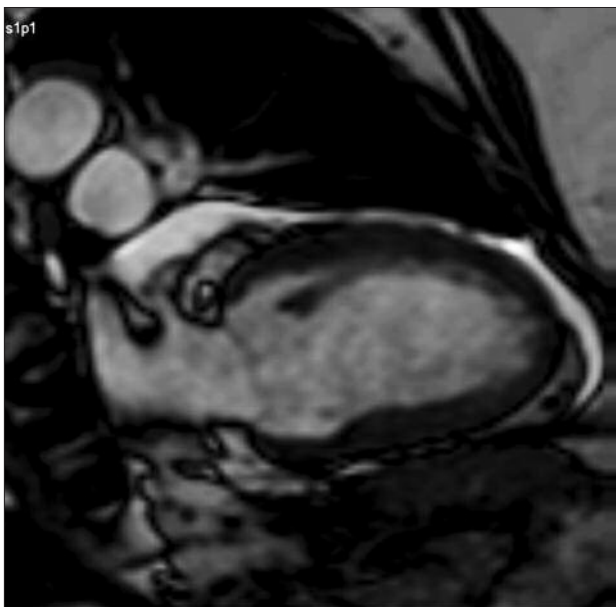


2b. ábra. Leiomyosarcoma miatt operált 68 éves nő transthoracalis szívultrahang-vizsgálata 3 nappal a műtét után
Csúcsi 4 üregű felvétel, a bal kamra csúcsi fele gömbszerűen kitágult (Nagy Viktor saját vizsgálata)



2d. ábra. Leiomyosarcoma miatt operált 68 éves nő cardio MR-vizsgálata, 8 nappal a műtét után

Nincs késői gadolínium kontraszthalmozás (a vizsgálatot dr. Vágó Hajnalka végezte, köszönjük, hogy a képet rendelkezésre bocsájtotta)



2c. ábra. Leiomyosarcoma miatt operált 68 éves nő szívének MR-vizsgálata 8 nappal a műtét után

Nincs késői gadolínium kontraszthalmozás (a vizsgálatot dr. Vágó Hajnalka végezte, köszönjük, hogy a képet rendelkezésre bocsájtotta)

múlva visszatérnek az izoelektromos vonalba, de a negatív T-hullámok hónapokig fennállhatnak. A negatív T-hullámok kialakulásával egyidőben általában a QT-szakasz is megnagyulik.³⁻⁵

A laboratóriumi vizsgálatok szerint a troponin-T-szint enyhén megemelkedik, és néhány, de nem minden szerző a plazmakatekolaminok (epinefrin, noradrenalin és dopamin) és a B-típusú nátriuretikus peptid (BNP) szintjét is magasabbnak találta.^{1, 3-5}

A szív ultrahangos vizsgálata általában a bal kamra csúcsi részének gömbszerű tágulatát látja, ezen a területen a falmozgások csökkenhetnek, megszűnhetnek, illetve systolében a kamrafal kifelé mozdulhat. A többi kamrafal mozgása közben megnőhet (hyperkinetikus mozgások). A takotsubo CM szegmentális falmozgászavarainak más változatait is leírták, bár ezek kevésbé gyakoriak. A gömbszerű tágulat érintheti a bal kamra középső területét („középkamrai”) és alapját (bazális variáns), sőt ritkán a jobb kamrát is. Az ún. ballonszerű tágulat általában egyetlen epicardialis koszorúér-eloszláson túlnyúlik. A bal kamra systolés kilökési ereje csökken. A bal kamrai ventrikulográfia teljesen hasonló képet ad. Az észlelt eltérések teljes visszafejlődésének ideje változatos, de általában 3–6 hét alatt spontán megszűnnek. A takotsubo CM változásának követése echokardiográfiás vizsgálattal egyszerű és nagyon hasznos.³⁻⁵

A szív mágneses rezonancia vizsgálata pontosan kimutatja az említett anatómiai és funkcionális eltéréseket, és a késői gadolínium kontraszthalmozás hiánya miatt képes elkülöníteni a heveny koszorúér-szindrómától is. A vizsgálat tehát nagyon fontos és értékes adatot nyújt a takotsubo CM kimutatásához, de hozzáférhetősége még korlátozott.³⁻⁵

A koszorúerek festése során súlyos szűkület vagy

elzáródás nem látható, de az úgynevezett kevert formákban nem ismerik fel a szindrómát, mert a vizsgálatot megzavarhatja egy koszorúér-szűkülethez társuló típusos mellkasi fájdalom, EKG-eltérés és szívspecifikus biokémiai jelek együttes fennállása. Ezekben az esetekben a pontos kórismét a szív mágneses rezonancia vizsgálata adja – ha elvégzik.

A 2. és 3. ábra a szerzők saját betegeinek képi dokumentumait tartalmazzák.

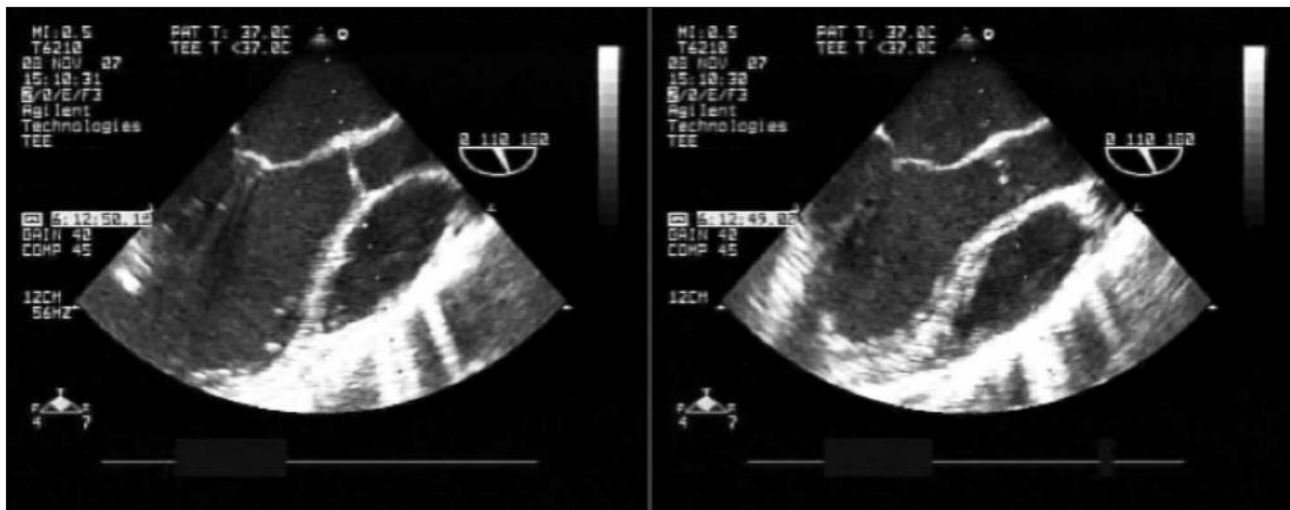
Kezelés

A takotsubo CM-nak speciális kezelése nincs, de szövődménymentes esetekben néhány gyógyszercsoport kedvező hatását írták le.^{1, 4, 11–12} Mivel a bal kamra súlyos falmozgászavara észlelhető, ezért a thromboemboliás szövődmények fellépésének megelőzése érdekében korán elkezdett és a falmozgások normalizálódásáig tartó antikoaguláns kezelés megfontolandó. A thrombocytaaggregáció-gátlás előnyös hatását nem



3a. ábra. 35 éves nő, 12 elvezetéses EKG-vizsgálata felvételtkor

A szövődménymentes szülést követően típusos mellkasi fájdalom, nehézlégzés lépett fel, majd respirátor- és iv. presszoraminterápiát is igénylő asthma cardiale jelentkezett (16 alapján, dr. Vértessaljai Márton saját vizsgálata)



3b. ábra. 35 éves nő transoeophagealis echokardiográfiás vizsgálata

A szövődménymentes szülést követően típusos mellkasi fájdalom, nehézlégzés lépett fel, majd respirátor- és iv. presszoraminterápiát is igénylő asthma cardiale jelentkezett. A szívultrahang jelentős mértékben csökkent, systolés balkamrafunkciót mutatott a midventrikuláris és bazális szegmentumok akinesisével és csúcsi hyperkinesissel. Bal szívfél TEE 2D echoképe systolében: bal kamra csúcsi hyperkinesis, a bazális szegmentumok súlyos hypokinesise mellett (bal oldali kép), bal szívfél TEE 2D echo képe diastolében: ép endocardialis kontúrok (16 alapján, dr. Vértessaljai Márton saját vizsgálata)

igazolták. Az ACE-i (angiotenzin-konvertáló enzim gátló) vagy az ARB (angiotenzinreceptor-blokkoló) kezelés csökkentette a mortalitást az első év végére és csökkentette a kiújulás kockázatát is.^{13, 14} A bétareceptor-blokkolókkal végzett tanulmányok eredménye elmentmondásos, de alkalmazásuk megkísérelhető.^{11–12} Hasznos lehet azon szerek használata, amelyek az alfa- és béta-receptorokat is blokkolják.

A heveny szakaszban súlyos szövődmények léphetnek fel, pl. heveny szívégtelenség, légzési elégtelenség, cardiogen sokk, malignus ritmuszavarok és a legkülönbözőbb agyérbetegségek. Ezek elvileg megelőzhetők ACE-i, bétareceptor-blokkoló, mineralokortikoid-receptor-antagonista, kacsdiuretikum adása mellett, de ha a szövődmények már felléptek, azokat mindig a legújabb módszertani ajánlások szerint, célirányosan kell kezelni.^{4, 11}

A takotsubo CM kialakulásában a mentális stressz fontos szerepet játszik, ezért figyelmet kell fordítani a betegek mentális egészségére is (szorongás oldása, hangulat javítása), de ez jelenleg feltáratlan kutatási terület.

Összefoglalás

A kórkép különböző formáiról korábban hazai közlemények is megjelentek.^{15, 16} A TCM pontos kóreredete még mindig homályos, azt mindenestre tudjuk, hogy nem egy veszélytelen kórkép, amely leegyszerűsíthető lenne az érzelmi kiváltó eseményt és „apicalis ballonosodást” elszenvedő idős nő kórtörténetére, amely úgyis

rendeződik néhány hét, maximum három hónap alatt. Stressz rendszeresen ér mindenkit, de TCM mégis csak kevesekben lép fel. A háttérben meghúzódó molekuláris mechanizmusok, a microvascularis rendellenességek elsősorban a heveny szakaszban potenciálisan halálos kimenetelű betegséggé tehetik, ezért a nagy kockázatú betegek felderítése és a megfelelő kezelés kiválasztása erőteljes kutatást igényel.

Irodalom

1. **Sethi Y, Murli H, Kaiwan O és mtsai:** Broken Heart Syndrome: Evolving Molecular Mechanisms and Principles of Management. *J Clin Med* 2023; **12**: 125. doi: 10.3390/jcm12010125.
2. **Sato H, Tateishi H, Dote K és mtsai:** Tako-tsubo-like left ventricular dysfunction due to multivessel coronary spasm. In: Kodama K, Haze K, Hori M (szerk): Clinical aspect of myocardial injury: From ischemia to heart failure. Kagakuhyoronsha Publishing Co, Tokyo, 1990. 56–64.
3. **Bybee KA, Kara T, Prasad A és mtsai:** Systematic review: transient left ventricular apical ballooning: a syndrome that mimics ST-segment elevation myocardial infarction. *Ann Intern Med* 2004; **141**: 858–865. doi: 10.7326/0003-4819-141-11-200412070-00010.
4. **Lyon AR, Bossone E, Schneider B és mtsai:** Current state of knowledge on Takotsubo syndrome: a Position Statement from the Taskforce on Takotsubo Syndrome of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2016; **18**: 8–27. doi: 10.1002/ehf.424.
5. **Prasad A, Lerman A, Rihal CS:** Apical ballooning syndrome

- (Tako-Tsubo or stress cardiomyopathy): a mimic of acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2008; **155**: 408-417. doi: 10.1016/j.ahj.2007.11.008.
6. **Deshmukh A, Kumar G, Pant S és mtsai**: Prevalence of Takotsubo cardiomyopathy in the United States. *Am Heart J* 2012; **164**: 66-71.e1. doi: 10.1016/j.ahj.2012.03.020.
 7. **Brinjkji W, El-Sayed AM, Salka S**: In-hospital mortality among patients with takotsubo cardiomyopathy: a study of the National Inpatient Sample 2008 to 2009. *Am Heart J* 2012; **164**: 215-221. doi: 10.1016/j.ahj.2012.04.010.
 8. **Elesber AA, Prasad A, Lennon RJ és mtsai**: Four-year recurrence rate and prognosis of the apical ballooning syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2007; **50**: 448-452. doi: 10.1016/j.jacc.2007.03.050.
 9. **Rosh B, Naoum I, Stein N és mtsai**: Trends in occurrence of takotsubo syndrome and association with SARS-CoV-2 infection and COVID-19 vaccination. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2023 Aug 8. doi: 10.2459/JCM.0000000000001541.
 10. **Schultz T, Shao Y, Redfors B és mtsai**: Stress-induced cardiomyopathy in Sweden: evidence for different ethnic predisposition and altered cardio-circulatory status. *Cardiology* 2012; **122**: 180-186. doi: 10.1159/000338814.
 11. **Akhtar MM, Cammann VL, Templin C és mtsai**: Takotsubo syndrome: getting closer to its causes. *Cardiovasc Res* 2023; **119**: 1480-1494. doi: 10.1093/cvr/cvad053.
 12. **Matta AG, Carrié D**: Epidemiology, Pathophysiology, Diagnosis, and Principles of Management of Takotsubo Cardiomyopathy: A Review. *Med Sci Monit* 2023; **29**: e939020. doi: 10.12659/MSM.939020.
 13. **Singh K, Carson K, Usmani Z és mtsai**: Systematic review and meta-analysis of incidence and correlates of recurrence of takotsubo cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2014; **174**: 696-701. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.04.221.
 14. **Templin C, Ghadri JR, Diekmann J és mtsai**: Clinical Features and Outcomes of Takotsubo (Stress) Cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2015; **373**: 929-938. doi: 10.1056/NEJMoa1406761.
 15. **Tomcsányi J, Arabadzisz H, Bózsik B és mtsai**: Reverzibilis szisztolés bal kamra-diszfunkció pszichés stressz hatására: takotsubo szindróma. *Cardiol. Hung* 2005; **35**: 160–162.
 16. **Vértesaljai M, Szoke S, Szonyi T és mtsai**: Fizikai terhelés indukálta reverzibilis csúcsi akinézis szisztolés diszfunkcióval: a Takotsubo-szindróma egyik formája. [Transient left ventricular apical akinesis with systolic dysfunction after physical exercise: a form of tako-tsubo syndrome]. *Orv Hetil* 2008; **149**: 687-90. doi: 10.1556/OH.2008.28277.

HAGYOMÁNYOS ÉS ÚJ KARDIOVASZKULÁRIS RIZIKÓFAKTOROK A KLINIKAI GYAKORLATBAN

Dr. Szauder Ipoly

Kardiológiai Diagnosztikai és Hypertonia Központ, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS: A legújabb nemzetközi (európai és amerikai) és hazai irányelvek-ajánlások és szakirodalmi források alapján széles körű tájékoztatást ad a szerző a kardiovaszkuláris betegségek (CVD) rizikótényezőiről, a megfelelő prevenció és kezelési eljárásokról. A hagyományos, klasszikusnak is nevezett rizikófaktorok mellett (atherosclerosis, hyperlipidaemia, hypertonia, obesitas, dohányzás, diabetes mellitus, életkor, életmód, családi kórelőzmény), bemutatja azokat az új, kevésbé ismerteket, amelyeknek éppolyan fontos szerepük van, mint a hagyományos rizikófaktoroknak. Ezek a következők: etnikai különbségek, biomarkerek, húgysav, homocisztein, gyulladásos és egyéb tényezők, C-reaktív protein. Betegségek, klinikai állapotok, amelyek növelik a szív- és érrendszeri betegségek valószínűségét: krónikus vesebetegség (CKD), krónikus obstruktív tüdőbetegség (COPD), daganatos, hematológiai gasztroenterológiai betegségek. Fertőzések: COVID-19, HIV, influenza, periodontális betegség. A rosszabb klinikai prognózishoz kapcsolódó tényezők: alvászavarok és obstruktív alvási apnoe, pajzsmirigy betegségek, környezeti expozíció, társadalmi-gazdasági tényezők, családi anamnézis, törékenységi, gyengeség.

Kulcsszavak: hagyományos és új kardiovaszkuláris rizikófaktorok, kardiovaszkuláris betegségek megelőzése, prevenció eljárások, kezelési stratégiák a gyakorlatban

Szauder I: TRADITIONAL AND NEW CARDIOVASCULAR RISK FACTORS IN THE CLINICAL PRACTICE

SUMMARY: Based on the latest international (European and American) and domestic guideline recommendations and literature sources, the author provides extensive information on the risk factors of cardiovascular diseases (CVD) and the prevention options. In addition to the traditional, also known as classic risk factors (atherosclerosis, hyperlipidaemia, hypertension, obesity, smoking, diabetes mellitus, age, lifestyle, family history), we present the new, lesser-known, which play an equally important role as the traditional risk factors. These include ethnic differences, biomarkers, uric acid, homocysteine, inflammatory and other factors, C-reactive protein. Diseases, clinical conditions that increase the likelihood of cardiovascular diseases: chronic kidney disease (CKD), chronic obstructive pulmonary disease (COPD), neoplastic, haematological, gastroenterology diseases. Infections: COVID 19, HIV, influenza, periodontal disease. Factors associated with worse clinical prognosis: sleep disorders and obstructive sleep apnea, thyroid diseases, environmental exposure, socioeconomic factors, family history, frailty, weakness.

Keywords: traditional and new cardiovascular risk factors, prevention of cardiovascular diseases, preventive procedures, treatment strategies in clinical practice

Magy Belorv Arch 2024; 77: 12–32.

Levelező szerző: Dr. Szauder Ipoly
Kardiológiai Diagnosztikai és Hypertonia Központ
1015 Budapest, Ostrom u. 27.
E-mail: drszauderipoly@gmail.com

DOI: 10.59063/mba.2024.77.1.2

Bevezetés

A kardiovaszkuláris rizikótényezők nem csak önmagukban, hanem gyakran más rizikótényezőkkel együttesen állhatnak fenn, ezek additív hatásai következté-

ben a kockázatok mértéke jelentősen megnövekedhet. Ezért minden esetben személyre szabottan, lehetőség szerint az összes kockázat felmérése után ezek mindegyike kezelést igényel. Az írás célja a legújabb nemzetközi (európai és amerikai) és hazai irányelvek-aján-

lások és szakirodalmi források alapján széleskörű tájékoztatást adni a kardiovaszkuláris betegségek rizikó tényezőiről, a megfelelő prevenció és kezelési eljárásokkal történő hatékony megelőzés lehetőségeiről. A hagyományos, klasszikusnak is nevezett rizikófaktorok mellett bemutatja azokat az új, még kevésbé ismerteket, amelyeknek éppolyan fontos szerepük van, mint a „hagyományos” rizikófaktoroknak, mind a populációs szintű, mind az egyéni rizikófelmérs és kezelés tekintetében.

Kiindulópontként a kardiovaszkuláris betegségek, a coronariabetegségek (beleértve a klinikai gyakorlatban még mindig alulreprezentált microvascularis coronariabetegségeket is) kockázati tényezőit és kezelését az Európai Kardiológiai Társaság (ESC) irányelvei¹⁻⁴ és az American College of Cardiology (ACC) és az American Heart Association (AHA) irányelvei^{5, 6} alapján vettem figyelembe, kiegészítve a releváns szakirodalmi adatokkal.

Az irányelvek tekintetében megjegyzendő, hogy amíg az ESC irányelvei az európai gyakorlaton alapulnak (csak az európai, kaukázusi rasszra vonatkoznak), addig az ACC/AHA irányelvek szélesebb körűek, az Egyesült Államok különböző etnikumaira, pl. afro-amerikai, karibi, dél-ázsiai stb. rasszokra is vonatkoznak, világszerte jobban alkalmazhatóak. Ezért a hazai gyakorlatra ajánlott ESC-MKT-MHT irányelvek mellett ezeket is ismertetjük.

Kérdés azonban, hogy ha ugyanarról a témáról az irányelvek némileg eltérnek, melyiket válasszuk? Mi indokolja jó választásunkat? Döntésünk helyességét egyértelműen a napi gyakorlat erősítheti meg, ahol – mint a gyógyítás minden területén – a betegek egyéni sajátosságainak figyelembevétele szükséges, ezzel kiegészítve az általánosan bevált sémák alkalmazását.

A kardiovaszkuláris betegségek megelőzési lehetőségei

Elsődleges megelőzés (primer prevenció)

Kockázatsökkentő terápiák olyan betegeknél, akiknek kórelőzményében kardiovaszkuláris betegség (CVD) nem szerepel. Mivel a szív- és érrendszeri betegségek hosszú, tünetmentes, látens periódussal rendelkeznek, ez lehetőséget ad a korai megelőző beavatkozásokra.

Másodlagos megelőzés (szekunder prevenció)

Kockázatsökkentő terápiák ismert vagy dokumentált kardiovaszkuláris betegségekben: coronariabetegségek, perifériás artériás betegség, cerebrovaszkuláris betegség, hasi aortaaneurysma. E betegek többségénél a szív- és érrendszeri halálozás várhatóan kb. 80%, míg csak 40% azokban, akiknek nincsen ismert kardiovaszkuláris betegség.¹⁻⁹

Globális szív- és érrendszeri kockázatok (rizikófaktorok) és jelentőségük, különös tekintettel a microvascularis coronariabetegségre

A kardiovaszkuláris rizikófaktorok olyan tényezők, amelyek ok-okozati összefüggésben állnak a kardiovaszkuláris betegséggel, míg néhány rizikófaktor a kardiovaszkuláris kockázat előrejelzésére is használható. Minden egyes kockázati tényezőnél fontos tudni, hogy módosítható-e, milyen kezeléssel érhető el ez, valamint, hogy a kezelés kockázatsökkentéssel jár-e, és ez milyen szinten bizonyítható, milyen költséggel és lehetséges egyéb kockázatokkal jár. Hangsúlyozandó, hogy a kardiovaszkuláris rizikótényezők nem csak önmagukban, hanem gyakran más rizikótényezőkkel együttesen állhatnak fenn, ilyen esetekben pedig ezek additív hatásai következtében a kockázatok mértéke jelentősen megnövekedhet. Ezért minden esetben személyre szabottan, lehetőség szerint az összes kockázat felmérése után ezek mindegyike egyidejű kezelést igényel. A globális kardiovaszkuláris kockázat értékelése után ismertetem – a sajnálatosan még mindig alulreprezentált kórkép – a microvascularis coronariabetegség rizikófaktorait és kezelésüket.¹⁻¹¹ A coronariabetegségek rizikófaktorainak kategóriáit az 1. táblázat mutatja be.

Kockázatjelzők (rizikómarkerek)

Az úgynevezett kockázatjelzők (markerek) tünetmentes betegekben célszervi károsodásra utalhatnak, leggyakrabban például fel nem ismert és nem kezelt hypertonia, hyperlipidaemia, diabetes mellitus esetén. A kockázat jelző nem okozati összefüggésben áll egy betegség vagy más meghatározott kimenetel kockázatával, nem oksági tényező, hanem a kockázat jelzésére, használható. A célszervkárosodás kockázati markerekkel történő azonosítása segíthet kiszűrni a nagy kardiovaszkuláris kockázatú csoportokat, egyéneket, hatékonyabb terápiás stratégiákhoz vezethet, ezáltal csökkentheti a jövőbeni kardiovaszkuláris eseményeket. Ezeket a kockázati markereket tünetmentes felnőtteknél a 2. táblázat tartalmazza.

A coronaria microvascularis diszfunkció (CMD), microvascularis coronariabetegség (CMVD) és nem obstruktív koszorúérrel járó ischaemiás coronariabetegség (INOCA) rizikófaktorai

A coronariabetegségek (CAD) kilenc gyakori, módosítható kardiovaszkuláris rizikófaktor: dohányzás, hyperlipidaemia, hypertonia, diabetes mellitus, obesitas, fizikai inaktivitás, kedvezőtlen életmód, kevés gyümölcs- és zöldségfogyasztás, túlzott alkoholfogyasztás, kedvezőtlen pszichoszociális tényezők.

A coronaria microvascularis diszfunkció (CMD), microvascularis coronariabetegség (CMVD) sok hasonló kockázati tényezővel rendelkezik, mint az epi-

1. táblázat. A módosítható és a nem módosítható kockázati tényezők¹⁻¹¹

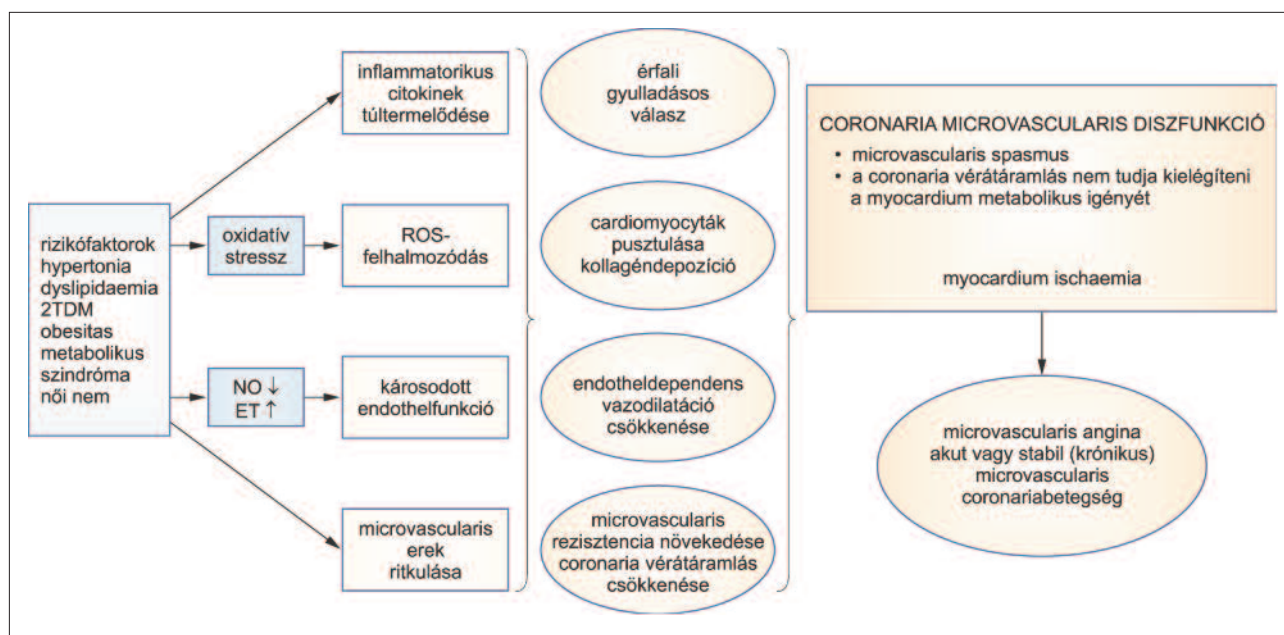
A coronariabetegségek rizikófaktorai	
Nem teljeskörűen megalapozott-bizonyított vagy kialakulóban lévő rizikófaktorok • speciális genetikai polimorfizmus • rossz szociális-gazdasági körülmények Megalapozottan bizonyított rizikófaktorok Nem módosíthatóak • férfi nem • családi anamnézisben szereplő korábbi CAD • korábbi CVD (coronariabetegség, cerebrovascularis vagy perifériás megbetegedés, hasi aortaaneurysma) • krónikus vesebetegség, krónikus obstruktív tüdőbetegség, daganatos, hematológiai betegségek	Módosíthatóak vagy potenciálisan módosíthatóak • hypertonia • diabetes mellitus • dohányzás • dyslipidaemia: magas összkoleszterin, LDL-, non-HDL-koleszterinszint. Egyéb típusok: magas lipoprotein (a), trigliceridszint, csökkent HDL koleszterinszint • obesitas/metabolikus szindróma/inzulinrezisztencia/paediabetes • magas homociszteinszint • gyulladás/oxidatív stressz • menopausa • fizikai inaktivitás • alkohol-, drogfogyasztás • kevés gyümölcs- és zöldségfogyasztás • kedvezőtlen pszichoszociális tényezők • mentális stressz, személyiségtípus
Rövidítések: CAD coronary artery disease; CVD cardiovascular disease¹⁻¹¹	

2. táblázat. A kardiovaszkuláris kockázatjelzők (markerek) és értékelésük tünetmentes felnőtteknél^{1, 2, 3, 8, 9}

A kardiovaszkuláris kockázat jelzők és értékelésük tünetmentes felnőtteknél		
Vizsgáló eljárások	Markerek	Ajánlások
EKG	balkamra-hypertrophia	hypertonia vagy diabetes, minden tünetmentes egyénnél
echokardiográfia	balkamra-hypertrophia szisztolés vagy diasztolés diszfunkció, falmozgási zavarok	hypertonia ischaemiás szívbetegség
biokémia	magas szenzitivitású C-reaktív protein microalbuminuria	közepes rizikónál hypertonia vagy diabetes
atherosclerosis képalkotó módszerekkel	coronaria kalcium score, coronariastenosis, plakkok, carotis intima media vastagodása, stenosisa, plakkok, aorta atherosclerosis- plakkok, aorta pulzushullám sebessége aorta merevsége (stiffness)	közepes vagy kis-közepes rizikónál közepes rizikónál
boka-kar index	perifériás végtagartériák sclerosisa	terheléses EKG közepes rizikónál
ischaemia funkcionális vizsgálatai	stressz-echokardiográfia myocardium perfúziós képalkotó vizsgálatok (SPECT, CCTA-SPECT, PET-CT, CMR)	diabetes vagy CVD a családi anamnézisben
Rövidítések: SPECT: szívizotóp-vizsgálat; CCTA: cardio CT; PET-CT: pozitron emissziós komputer tomográfia; CMR: cardio mágnes rezonanciás képalkotás, CVD: szív érrendszeri betegség		

cardialis coronariabetegség. Az életkor, a magas vérnyomás, a dohányzás, a cukorbetegség és a dyslipidaemia CMD-t is okozhat, de kialakulásához INOCA-ban új kockázati tényezők járulnak, mint a proinflammato-

rikus markerek és az inflammatorikus rizikófaktorok, a gyulladásos betegségek – különösen menopausa után – például a szisztémás lupus erythematosus és a rheumatoid arthritis nőbetegeknél. Mindezek hozzájárulnak



1. ábra. A kardiovaszkuláris rizikófaktorok, ezek szerepe a koszorúér microvascularis diszfunkciójában
 Rövidítések: NO: nitrogén-monoxid, ET1: endothelin-1, ROS: reaktív oxigén fajok, 2TDM: 2-es típusú diabetes mellitus

nőkben a CMD gyakoribb előfordulásához, valamint a magasabb a hiperszenzitív C-reaktív protein (hsCRP) és a homociszteinszint, alacsonyabb a monocyta- és eosinophilszám, a pszichoszociális stressz szerepe is nagyobb¹⁻¹¹. A kardiovaszkuláris rizikófaktorokat, ezek szerepét a koszorúér microvascularis diszfunkciójában összefoglalóan az 1. ábra ismerteti.

A kardiovaszkuláris kockázatt növelő tényezők rövid összefoglalása

A részletes ismertetések előtt a 3. táblázat összefoglalja a kardiovaszkuláris kockázatt növelő tényezőket.

A globális kardiovaszkuláris rizikó felmérése: kockázati kategóriák, rizikókalkulátorok (rizikó score-ok)

A tudományos társaságok irányelvei egyetértenek abban, hogy az egyén abszolút CV-kockázatát a megfelelő kezelés előtt egy vagy lehetőleg több kockázati tényezőre vonatkozóan mindig fel kell mérni. Bármely kezelés hatékonysága (a költséghatékonyság szempontjából is) az abszolút kockázat mértékétől függően változik, minél nagyobb a kockázat, annál hatékonyabb lehet a kezelés. A 10 éves ASCVD kockázati besorolást 4. táblázat mutatja be.

A fent leírt kockázati tényezők közül bármelyik fennállása esetén, ha CVD nem ismert, akkor a CV kockázat előrejelzését, a különböző pontszámok (rizikó score-ok) segítségével értékelik. Az elsődleges prevenció optimalizálása érdekében rizikó score-okat kell

alkalmazni minden olyan tünetmentes felnőtt esetében, akinek a kórelőzményében CAD szerepel.

A legnépszerűbb rizikó score-ok: a Framingham Risk Score (FRS) és a Reynolds Risk Score (RRS) kockázati pontszámai az Egyesült Államok népességére vonatkoznak.⁵⁻⁹ Az European Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE) az európai populációkra vonatkozik az egyes nagy és kis kockázati országok esetében.² A legújabb SCORE2-t és SCORE2-OP-t az európai országspecifikus szív- és érrendszeri halálozási arányok alapján határozták meg, az európai országok négy földrajzi kockázati régiójára kalibrálták (kis, közepes, nagy és nagyon nagy CVD-kockázat), amelyeket az ESC által közzétett nemzeti szív- és érrendszeri halálozási arányok alapján csoportosítottak. A modelleket újralibrálták az egyes régiókra a régióspecifikus becsült CVD előfordulási arányok és kockázati tényezők-eloszlások felhasználásával.^{2, 10, 17}

A FRS-ral összehasonlítva a RRS a szívbetegségek egyéb kockázati jelzőit is tartalmazza, mint például a C-reaktív proteint (CRP), ami nöbetegeknél jelentős gyulladásos marker a vérben, valamint a családban előfordult szívbetegségeket. A tanulmányok alapján a RRS jobban kalibrált, mint a FRS, és ezért ebben a nagy külső validációs kohorszban a RRS használata a FRS-ban részt vevő nők több mint 40%-ánál átsorolást igényelt.^{2, 5, 6, 8, 9, 10, 16, 17, 18}

Az újabb ESC-irányelv² frissített SCORE-algoritmus (SCORE2) a halálos és nem halálos kimenetelű CVD-események (szívizominfarktus, stroke) 10 éves rizikóját becsüli meg a látszólag egészséges, 40–69 éves, kockázati tényezőkkel rendelkező, kezeletlen,

3. táblázat. A kardiovaszkuláris kockázatnövelő tényezők rövid összefoglalása^{1, 2, 3, 5, 6, 8, 9}

Elsődlegesek

- családban előfordult korai ASCVD (férfiaknál 55 év alatt, nőknél 65 év alatt)
- hyperlipidaemia, primer hypercholesterinaemia, hypertriglyceridaemia
- hypertonia
- diabetes mellitus
- metabolikus szindróma (az alábbiakból három tényező fennállása határozza meg a diagnózist):
 - megnövekedett derékkörfogat (az etnikailag megfelelő értékekkel)
 - emelkedett trigliceridszint 1,7 mmol/l (nem éhgyomorral)
 - alacsony HDL <1,0 mmol/l férfiaknál; <1,3 mmol/l nőknél
 - emelkedett vérnyomás, hypertonia
 - emelkedett vércukorszint, inzulinrezisztencia, diabetes mellitus

Másodlagos tényezők

Betegségek:

- krónikus vesebetegség (eGFR 15–59 ml/perc/1,73 m², albuminúriával vagy a nélkül; nem dialízissel vagy vesetranszplantációval kezelt)
- krónikus obstruktív tüdőbetegség (COPD)
- daganatos, hematológiai, gasztroenterológiai betegségek
- fertőzések: COVID 19, HIV, influenza, periodontális betegség
- krónikus gyulladásos állapotok, pikkelysömör, RA, SLE vagy HIV/AIDS
- terhességgel összefüggő állapotok, amelyek növelik a későbbi ASCVD kockázatát, például preeclampsia

Rosszabb klinikai prognózishoz kapcsolódó tényezők:

- dohányzás
- alkoholfogyasztás
- drogfogyasztás
- alvászavarok és obstruktív alvási apnoe
- pajzsmirigy-betegségek
- kedvezőtlen életmód: fizikai inaktivitás, kevés gyümölcs- és zöldségfogyasztás
- pszichiátriai rendellenességek, betegségek
- fokozott szimpatikus tónus – stressz-pánikzavarok
- nagy kockázatú rassz/etnikai hovatartozás (pl. dél-ázsiai rassz)
- szociális-társadalmi-gazdasági állapot
- környezeti expozíció
- törekenység, gyengeség

Rövidítések: AIDS: szerzett immunhiányos szindróma; apoB: apolipoprotein B; ASCVD: atheroscleroticus kardiovaszkuláris betegség; eGFR: becsült glomeruláris filtrációs ráta; HDL: nagy sűrűségű lipoprotein koleszterin; HIV: humán immunhiány vírus; Lp(a): lipoprotein (a) RA: rheumatoid arthritis

stabil állapotú egyéneknél, valamint a már kialakult atheroscleroticus szívbetegségben vagy diabetes mellitusban is. Információt ad a kezelési célok lépésenkénti megközelítésében a személyre szabott kezelések tekintetében. Az úgynevezett „maradék” (reziduális) CVD-kockázat a kezdeti életmódváltás és a rizikófaktorkezelés utáni becsült kockázat, és többnyire a megállapított ASCVD-ben szenvedő betegeknél alkalmazzák.

Az idős emberek szív- és érrendszeri betegségek kockázatának becslésére speciális megfontolások vonatkoznak. Egyrészt a klasszikus kockázati tényezők, például a lipidek és a vérnyomás közötti összefüggések megváltozása az idősebb életkorban a szív- és érrendszeri betegségek kockázatának csökkenésével járhat.

Másrészt, az életkor növekedésével a CVD-mentes túlélés fokozatosan elválik a teljes túléléstől- mivel a nem CVD-ből eredő, a nem szív- és érrendszeri betegségek eredetű mortalitás kockázata növekszik, ez az

ún. „versengő kockázat”. Ezen okok miatt a hagyományos kockázati modellek, amelyek nem veszik figyelembe a nem szív- és érrendszeri eredetű mortalitás versengő kockázatát, hajlamosak túlbecsülni a CVD tényleges 10 éves kockázatát, és így túlbecsülik a kezelés lehetséges előnyeit.

A SCORE2-OP (OP = Old Person = öreg ember) az 5 és 10 éves halálos és nem halálos CVD-eseményeket (szívizominfarktus, stroke) becsüli meg az együttes kockázatokhoz igazítva a látszólag egészséges, 70 év feletti embereknél.¹⁷

A rizikókalkulátorok (rizikó score-ok) és internetes forrásai

Számos CV rizikókalkulátor (pontosított kockázatbecslő táblázat) létezik, ezek az interneten is elérhetőek és letölthetőek. A kockázatfelmérés megkönnyítése

4. táblázat. Az atheroscleroticus kardiovaszkuláris betegség (ASCVD) kockázati kategóriái^{5, 6, 8, 9}

10 éves ASCVD kockázat az ESC ajánlása szerint

	<50 év	50–69 év	≥70 év
Kis-mérsékelt rizikó	<2,5%	<5%	<7,5%
Nagy rizikó	2,5 – <7,5%	5 – <10%	7,5 – <15%
Nagyon nagy rizikó ^{1, 2}	≥7,5%	≥10%	≥15%

10 éves ASCVD kockázat az ACC/AHA ajánlása szerint:

- kis rizikó: <5%
- határérték rizikó: 5–7,5%
- közepes rizikó: 7,5–20%
- nagy rizikó: ≥20%

érdekében az alábbiakban összefoglalom a jelenleg (akár mobiltelefonon is) elérhető kardiológiai kalkulátorokat, amelyek jelentős segítséget nyújtanak a napi munkában (gyors elérhetőségük miatt érdemes a linkjüket kitenni számítógépünk vagy mobilunk felületére).

Kardiovaszkuláris rizikókalkulátorok (score-ok)

Források: www.acc.org; www.qxmd.com/calculate/; www.ash-us.org; www.heart.org; www.nice.org.uk; www.ish-world.com.

FRAMINGHAM Risk Score (FRS)

https://www.qxmd.com/calculate/calculator_253/framingham-risk-score-atp-iii

REYNOLDS Risk Score (RRS)

<https://www.mdcalc.com/calc/3932/reynolds-risk-score-cardiovascular-risk-women>

AHA CV Risk Calculator

https://www.qxmd.com/calculate/calculator_37/acc-aha-cv-risk-calculator-2013

ACC/AHA ASCVD Risk Calculator

<https://www.cvriskcalculator.com/>

SCORE (Systemic Coronary Risk Estimation)

<https://www.escardio.org/Education/Practice-Tools/CVD-prevention-toolbox/SCORE-Risk-Charts>

SCORE2 (Risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe).

<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab309>

SCORE2-OP (Risk prediction algorithms: estimating incident cardiovascular event risk in older persons in four geographical risk regions).

<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab312>

A globális kardiovaszkuláris kockázat értékelése

Javasolt lépések a globális CV-kockázat felmérésére

Az egyes betegek kockázatértékelésének kezdeti lépése a globális kockázat megállapítása és az atheroscleroticus CVD családi anamnézisének tisztázása egy megfelelő, korszerű rizikókalkulátor alkalmazásával, ami az egyént egy szélesebb körű, előzetes kockázati kategóriába sorolja. Megjegyzés: ha a megállapított rizikót a hagyományos kockázatkalkulátor nem jelzi, akkor az újabb, korszerű rizikókalkulátor segítségével az egyént át kell sorolni. Ha a terápiás döntés bizonytalan marad a klinikus számára, érdemes alkalmazni a coronaria arteria kalcium (CAC) vagy az artériás életkor-kalkulátort (ezeket lásd később az Atherosclerosis részben), a terápiás döntés segítésére.^{2, 5, 6, 7, 8, 9}

Prevenációs célok a teljes népesség számára

Látzólag egészséges embereknél

10 éves CVD-kockázat

Ismert ASCVD esetében

Fennmaradó (reziduális) CVD-kockázat. (A reziduális CVD-kockázat: azoknak a CVD eseményeknek a kockázata, amik a kockázati tényezők megfelelő kockázatkezeléssel történő csökkentése után is fennmaradnak például a hypertonia, hyperlipidaemia, diabetes mellitus kezelésekor, vagy a célértékek elérése ellenére is fennállnak (felméréseket lásd előzőekben).

Speciális kockázati lehetőségek:

- hypertonia,
- diabetes mellitus,
- hyperlipidaemia – familiaris hypercholesterinaemia,
- krónikus vesebetegség.

A CVD kockázat becslésének ajánlott lépései

1. Kockázatomódosítók felmérése

- etnikai hovatartozás,
- pszichoszociális stressz,
- képzőmódosító módszerekkel nyert információk.

Társbetegségek:

- COPD,
- CKD,
- daganatos, hematológiai, gasztroenterológiai, fertőző betegségek,
- gyulladásos betegségek,
- mentális zavarok.

2. Betegtájékoztató megbeszélés, adherencia

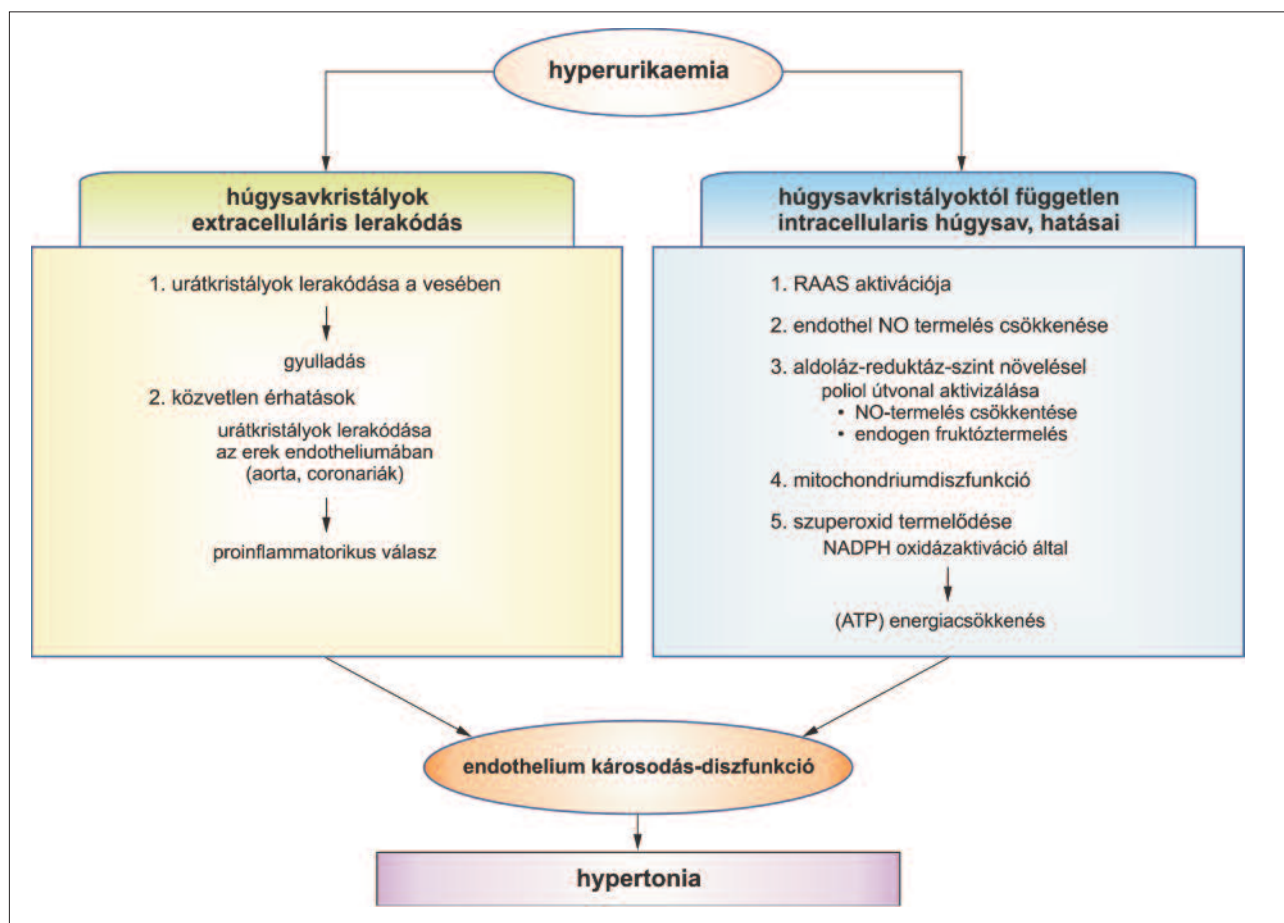
3. Kockázati tényezők kezelése

- fizikai aktivitás, testsúly, táplálkozás,
- hypertonia,
- diabetes mellitus,
- lipidek,
- dohányzás,
- antithrombotikus terápia,
- pszichoszociális tényezők,
- betegség-specifikus beavatkozások.²

Az adherencia (terápiához – terápián maradás) optimalizálásának lehetőségei. Az orvos-beteg kommunikáció jelentősége a kockázatokról és kezelésük előnyeiről

A tartós gyógyszeres kezelésre szoruló krónikus betegek a javasolt gyógyszereiknek csupán 50%-át alkalmazzák előírás szerűen. A gyógyszeres adherencia az elsődleges ASCVD-prevencióban 50%-ig, a másodlagos megelőzésben 66%-ig terjed. Okok: sok gyógyszer szedése, az adagolási rend összetettsége, a nem megfelelő orvos-beteg kapcsolat, a betegségek elfogadásának hiánya, a mellékhatásokkal kapcsolatos hiedelmek, intellektuális/kognitív képességek, mentális zavarok, fizikai korlátok, pénzügyi szempontok és életvitel közül bármelyik, akár önmagában is. A kockázatokról és előnyökről szóló egyértelmű kommunikáció döntő fontosságú a kezelés megkezdése előtt.

A klinikusoknak személyre szabott útmutatót kell adni és megértetni a rizikófaktorok mibenlétét, a kezelés fontosságát, az életmódváltás ösztönzése és a gyógyszeres terápia betartása érdekében. Hasznosak az olyan kommunikációs stratégiák, mint a motivációs interjú.



2. ábra. A hyperurikaemia hypertóniát okozó patomechanizmusa

A konzultációkon családtag vagy barát is részt vehet, ez különösen előnyös idősebb betegek esetében.^{2, 6, 8, 19, 20}

A szív- és érrendszeri megbetegedések kockázati tényezői

Húgysav

A szérum-húgysavszint és a magas vérnyomás közötti összefüggés bizonyított: a tünetmentes hyperurikaemia esetében, társbetegségek nélkül is kialakulhat a magas vérnyomás. A szérum húgysavszintjének minden 1 mg/dl-es növekedése 20%-kal növeli a hipertonia előfordulását. Ezek alapján a hyperurikaemia nem csak rizikófaktor, hanem a hipertonia egyik oki tényezője lehet.^{21, 22, 24, 25, 26}

A húgysav erős antioxidáns vegyületként működik az extracelluláris környezetben, de az intracelluláris környezetben gyulladáskeltő hatással bír. Ismeretes, hogy a microvascularis károsodás krónikus fázisa hosszasan tartó hyperurikaemia után következik be. Ennek alapján feltételezhető, hogy hozzájárul az afferens arteriolopathiához és a vérnyomás emelkedéséhez, amely idővel nem reagál a húgysavcsökkentő terápiákra. A hyperurikaemia hypertoniát okozó patomechanizmusa látható a 2. ábrán.

Homocisztein

Káros hatású a vaszkuláris endotheliumra és a simaizomsejtekre, kedvezőtlen funkcionális és strukturális változásokat okozhat. Megemelheti a vérnyomást azáltal, hogy károsítja a vaszkuláris endothel integritását, növeli az artériák merevségét és csökkenti az értágító kapacitást.

A magas homociszteinszint (hyperhomocisteinaemia) okai

- Nem elegendő folsav, B₆-vitamin, B₁₂-vitamin, betain, B₂-vitamin és magnézium bevitel
- Gyógyszerek: kolesztiramin, kolesztipol, fenofibrát, levodopa, metformin, metotrexát, nagy dózisú niacin, dinitrogén-oxid, pemetrexed, fenitoin, szulfaszalazin.
- Magas metionintartalmú étrend (beleértve a vörös húst és a tejtermékeket)
- Dohányzás
- Túlzott kávéfogyasztás
- Alkoholfogyasztás
- Obesitas
- Előrehaladott életkor
- Genetikai tényező

A homociszteinszint optimális tartománya <8 µmol/l, ami sokkal alacsonyabb, mint a jelenleg elfogadott <15 µmol/l. Vita tárgyát képezi, hogy a homocisztein-szint folsav, valamint B₆- és B₁₂-vitamin adásával történő csökkentése összefügg-e az érrendszeri kockázat jelentős csökkenésével.^{1, 2, 4, 5, 6, 23}

Hypertonia

Becslések szerint világszerte 1,28 milliárd 30–79 éves felnőtt szenved magas vérnyomásban, többségük (két-harmada) alacsony és közepes jövedelmű országokban él, a hazai lakosság 34–37%-át érinti.^{17, 24} A hipertonia a kardiovaszkuláris események legnagyobb független rizikófaktoraként jelentősen növeli a szív-, agy-, vese- és egyéb betegségek kockázatát-előfordulását, a korai halálozást, ezért gyakran oki tényező, több mint rizikófaktor. Randomizált tanulmányok, metaanalízisek szerint a megfelelő antihipertenzív kezelés kardioprotektív hatású lehet, javítja a kardiovaszkuláris prognózist és csökkentheti a szövődményeket is.

A hipertonia igen jelentős incidenciája miatt itt a leggyakoribbak a szív szövődmények: a hipertenzív szívbetegség és a manifesztációjaként előforduló macro- és microvascularis coronariabetegség. A betegek mintegy 46%-a nincs tudatában a hipertonia betegségnek, és az érintettek kevesebb, mint felét (42%) diagnosztizálják és csak mintegy 21%-ának megfelelően kontrollált-kezelt a vérnyomása. A kevésbé hatékony kezelés fő oka a szomatikus (rutin) kezelés, amely nem veszi figyelembe az egyéni sajátosságokat, a hipertonia endotípusát, napi ritmusát, ami alapján a leghatékonyabb, személyre szabott, kronofarmakológiai szempontú kezeléssel érhető el minden napszakban a célérték.

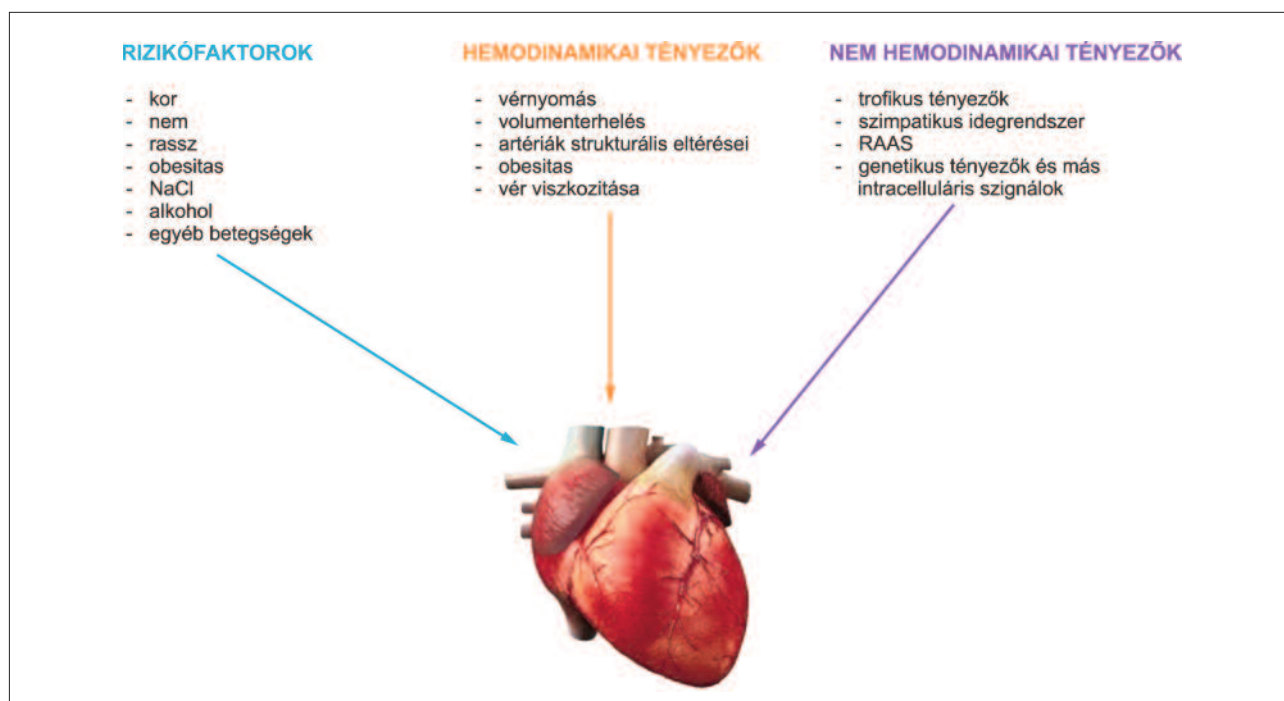
Ezek tekintetében ajánljuk a vonatkozó ACC/AHA,²⁵ ESC/ESH^{26, 27}, a MHT²⁸, irányelveket, valamint a vonatkozó tanulmányok és metaanalíziseket a gyakorlati tapasztalati tényeinek megerősítésével-figyelembevételével, hiszen köztudott, hogy a vizsgálatok relevanciáját mindig a hosszú távú gyakorlat határozza meg.^{1-6, 24-28}

A hypertoniás szívbetegség fogalma, jelentősége

A hipertonia szövődményeként kialakuló hypertoniás szívbetegség a leggyakoribb szívbetegség. A hipertonia igen magas incidenciájából származóan a szívbetegségek leggyakoribb oki tényezője. Ugyanakkor a hipertonia és a hypertoniás szívbetegség diagnosztikája még mindig nem teljes értékű, alulreprezentált. Ennek oka részben az, hogy kardiológiai szempontból nem számít igazán kardiológiai betegségnek, részben pedig a kardiológiai eltérések észlelésekor gyakran nem vetődik fel a hipertonia lehetősége, kóroki szerepe.

Közismert, hogy a hipertonia még tünetmentes stádiumban történő felismerésével – például a tünetmentes hipertonia által közvetített szervkárosodás (HMOD) kockázati markerei felismerésével-kezelésével, szekunder prevencióval, bizonyítottan hatásos kardioprotektív gyógyszerekkel a jelentős kardiovaszkuláris morbiditás és mortalitás csökkenthető, mely nemcsak egyéni, hanem ösztársadalmi (gazdasági) érdek is.

A „hypertoniás szívbetegség” ma már önálló klinikai kép. Az addigi, a rész-tüneteket önmagukban tekintő és tárgyaló szemlélet helyett ezek egységbe foglalá-



3. ábra. A hipertenzív szívbetegség – a balkamra-hypertrophia kialakulásának tényezői

sát, a kardiológiai aspektuson túlmenően a betegség multidiszciplináris megközelítését, kezelését (a kórképet súlyosbító, additív tényezőket: atherosclerosis, diabetes mellitus, hyperlipidaemia, endokrin, nefrológiai és egyéb belgyógyászati betegségek) szükséges hangsúlyozni, kiemelve az alulreprzentált microvascularis diszfunkciót-coronariabetegséget. Ezen tényezőknek tulajdoníthatóak a hypertoniás szívbetegség megnyilvánulásai: a myocardium perfúziós zavar, ischaemia, valamint a legsúlyosabb, rossz prognózisú klinikai képek: hypertoniás ischaemiás coronaria-szívbetegség, epicardialis-microvascularis coronariabetegség, myocardialis infarktus, szívelégtelenség, arrhythmiák.^{29–34}

A hipertenzív szívbetegség – a balkamra-hypertrophia kialakulásának tényezőit a 3. ábra mutatja.

A hypertonia rizikófaktorai és kezelése

A hypertonia rizikófaktorait és kezelését illetően az amerikai ACC/AHA²⁵ és az európai ESC/ESH^{26, 27} és a magyar MHT²⁸ hypertonia társaságok irányelveit tekintettük kiindulópontnak – az itt nem ismertetett részleteket illetően ezek megtekintése ajánlott.

A tünetmentes hypertonia által közvetített szervkárosodás (HMOD) kockázatjelzői (markerei)

Az úgynevezett kockázatjelzők (markerek) tünetmentes betegeknél célszervi károsodásra utalhatnak, pl. tartósan emelkedett vérnyomás, magas koleszterinszint stb. esetén. Sok tartósan emelkedett vérnyomású betegnél előfordulhat a hypertonia okozta szervkárosodás, aminek megnevezése: hypertonia által közvetített

szervkárosodás (Hypertension Mediated Organ Damage – HMOD, korábban: célszerv-károsodás). Mivel ezek eleinte tünetek nélkül járnak, minden hypertoniás betegnél ajánlottak – az alábbi vizsgálatokkal – a kockázatjelzők megállapítása.

Ezen kockázati markerek között több általában a preklínikai kardiovaszkuláris betegség (CVD) kockázati jelzői. A kockázati marker nem okozati összefüggésben áll egy betegség vagy más meghatározott kimenetel kockázatával, azonban használható ilyen kockázat indikátoraként.

A HMOD kockázati markerekkel történő azonosítása segíthet megbecsülni a magas CV kockázatot a hypertoniás népességben, hatékonyabb terápiás stratégiához vezethet, és csökkentheti a jövőbeni CV-események számát.^{1–4, 6, 8, 25–28}

A tünetmentes, magas vérnyomás okozta szervkárosodás (HMOD) kockázatjelzőit az 5. táblázat foglalja össze.

Az artériás hypertonia és rizikófaktorainak kezelésére javasolt lépések

1. lépés

A magas vérnyomás kockázati tényezőinek felmérése, individualizálása és kezelése.

A magas vérnyomás kockázati tényezői a következők:

- nem (férfiak > nők),
- életkor,

5. táblázat. A tünetmentes, magas vérnyomás okozta szervkárosodás (HMOD) kockázatjelzői

- CAD: angina, szívinfarktus, szívelégtelenség (HFpEF is), pitvarfibrilláció, szívizom-revaszkularizáció
- atheromatosus plakk jelenléte a képalkotási módszerrel
- cerebrovasculáris betegségek: ischaemiás stroke, agyvérzés, TIA
- EKG bal kamrai izomtömeg-növekedés-hypertrophia (LVH)
- Echokardiográfiával:
 - bal kamrai tömegindex (LVH) növekedése
 - relaxációs zavarok (PW, TDI)
 - aortabillentyűk sclerosisa vagy mitralis regurgitáció
- mérsékelt CKD
- mikroalbuminuria
- előrehaladott retinopathia: haemorrhagia vagy exsudatum, papilloedema
- boka-kar index <0,9
- perifériás artériás betegség
- artériás stiffness növekedése
- pulzusnyomás (időseknél) ≥ 60 Hgmm
- carotis femoralis pulzushullám sebessége: PWV >10 m/s

Rövidítések: BSA: testfelület; CAD: koszorúér-betegség; CKD: krónikus vesebetegség; CV: kardiovaszkuláris; CVD: szív- és érrendszeri betegség; EKG: elektrokardiogram; eGFR: becsült glomeruláris filtrációs ráta; LV: bal kamra; LVH: bal kamrai hypertrophia; PW: pulzatis hullámú Doppler, PWV: pulzushullám sebessége; TDI: szöveti Doppler; TIA: transziens ischaemiás roham

- dohányzás (jelenleg vagy korábban),
- összkoleszterin és LDL, Lp(a),
- hyperurikaemia,
- diabetes mellitus,
- nátriumbevitel mértéke,
- familiaris anamnézisben előfordult korai kardiovaszkuláris események: férfiaknál <55 év, nőknél <65 év,
- pulzusszám (nyugalmi értékek >80 ütés/perc),
- familiaris anamnézisben előfordult korai hypertonia,
- familiaris anamnézisben előfordult malignus hypertonia,
- a terhességgel összefüggő kóros események: ismétlődő spontán abortus, koraszülés, magas vérnyomás, terhességi cukorbetegség,
- korai menopausa,
- mozgásszegény életmód,
- pszichoszociális és gazdasági tényezők,
- környezeti ártalmak,
- egyéb addicionáló klinikai állapotok, társbetegségek:
 - rezisztens hypertonia,
 - alvászavarok, OSAS,
 - COPD, pajzsmirigybetegségek,
 - krónikus gyulladásos betegségek,
 - nem alkoholos steatosis hepatis,
 - krónikus fertőzések (beleértve a postcovid szindrómát is),
 - migrén,
 - depressziós állapotok,
 - erekciós diszfunkció.

A teljes CV kockázat becslése minden hypertoniás betegnél javasolt, mivel jelentősége van a magas vérnyomás kezelésében. Utalunk az előző részben írtakra, a CV esemény kialakulás valószínűségének becslésére vonatkozó ajánlások részletes ismertetésére, a SCORE 2 és a SCORE 2 OP ESC ajánlásban.^{26, 27}

A szív- és érrendszeri betegségek leggyakrabban több kockázati tényező összetett, együttes kölcsönhatásának a következményei. Így általában többirányú, gyakran egyidejű beavatkozásra van szükség a kardiovaszkuláris kockázat csökkentése érdekében.^{1–4, 6, 7, 14, 18, 25–36}

2. lépés

A hypertonia fenotípusának meghatározása. Ezek: fehérvérköpeny-hypertonia, maszkírozott hypertonia, reggeli emelkedésű hypertonia, nappali vagy „munkahelelyi” hypertonia, éjszakai vagy éjszakai nondipper típusú hypertonia. A hypertonia fenotípusának megállapításához a rendelői és az otthoni mérések kevés információt szolgáltatnak (a magas vérnyomás ingadozó mivolta miatt nem mindig „találnak bele” az emelkedett értékekbe, ezért a vérnyomás tévesen jól beállítottnak tűnik), ezért fontos a 24 órás ambuláns vérnyomásmérés (ABPM). *Kiemelendő az egyidejű 24 órás vérnyomás- és EKG-monitor szerepe*, használata minden szívritmuszavar-angina gyanús esetben javasolt, mert csak így lehet megállapítani a vérnyomás szívritmuszavart vagy anginát (akár fájdalommentes, ún. néma [silent] ischaemiát – ami anginaequivalens) kiváltó szerepét, ami a különböző időpontokban felhelyezett ABPM- és EKG-monitorokkal nem lehetséges.^{2–6, 8, 10, 25–28, 36}

3. lépés

Egyéb rizikófaktorok és individuális kezelésük.

Egyéb diagnosztizált és kezelt betegségek figyelembevétele a hipertonia kezelésének szempontjából:

- agyi vaszkuláris esemény (ischaemiás stroke, vérzés, TIA),
- ischaemiás szívbetegség (akut és krónikus formák),
- vesebetegségek,
- diabeteses nephropathia,
- perifériás atheroscleroticus érbetegség,
- súlyos retinopathia,
- metabolikus szindróma: vérnyomásérték: 130/85 Hgmm felett, hasi elhízás, dyslipidaemia, vércukorszint >6,1 mmol/l,
- COPD,
- endokrin betegségek,
- menopausa,
- autoimmun betegségek.

4. lépés

A vérnyomás kezelése. A legfontosabb a megfelelő célértékek elérése, személyre szabott, kombinált, kronofarmakológiai szempontú kezeléssel, utánkötéssel.^{25–28, 30, 35–40}

A kor szerepe

Az életkor a szív- és érrendszeri betegségek (CVD) független kockázati tényezője felnőtteknél, amihez további tényezők is hozzájárulnak, a gyakran több társbetegség, gyengeség. Ezek szinergikus, együttes hatása előrehaladott életkorban fokozza a kardiovaszkuláris kockázatot.

Az öregedés önmagában, egyéb kóros állapot nélkül is a koszorúér-áramlás progresszív csökkenésével jár. A nyugalmi és hyperaemiás szívizom PET-tel felmért véráramlása 60 éves korig hasonló, de 60 éves kor felett a nyugalmi áramlás megnő, ami valószínűleg a szív munkájának növekedésével függ össze, melyet a megemelkedett szisztolés vérnyomás-terhelés okoz, ugyanakkor a coronaria véráramlási tartaléka (CFR) időskorban jelentősen csökken.^{1, 2, 5, 6, 7, 9, 10, 25–28, 41}

Dohányzás

Számos epidemiológiai tanulmány egyértelműen bizonyítja, hogy a dohányzás 25–30%-kal növeli a koszorúér-betegség (CAD) előfordulását, és a halálozások 35–40%-a kardiovaszkuláris betegségek miatt következik be. Az Egészségügyi Világszervezet (WHO) becslései szerint évente közel 5,4 millió korai halálestet a dohányzásnak tulajdonítható világszerte. Ha a jelenlegi trendek folytatódnak, 10 millió dohányos halhat meg 2025-ben.^{42, 43}

Mind az aktív, mind a passzív dohányzás jelentősen növeli a kardiovaszkuláris betegségek (epicardialis és az elsődleges microvascularis coronariabetegség) elő-

fordulását-mortalitását. A füstmentes dohánytermékek, a csökkentett nikotintartalmú cigaretták, a szivározás és pipázás a cigarettázásnál kisebb mértékben, de fokozzák a kardiovaszkuláris betegségek előfordulását.⁴⁴ A dohányzás káros kardiovaszkuláris hatásai összefoglalóan láthatók a 4. ábrán.

Nőbetegek coronariabetegsége

A nőbetegek ischaemiás szívbetegségének (ISZB) patofiziológiája az utóbbi két évtizedben vált ismertebbé, beleértve a nonobstruktív (szűkület és elzáródás nélküli) coronariabetegség (INOCA), az elsődleges és másodlagos microvascularis coronariabetegség (CMVD) és a szívizominfarktus nonobstruktív coronariabetegségben (MINOCA) mechanizmusait.

Ellentétben a korábbi állásponttal, az INOCA, különösen nők esetében, jelentősebb mortalitással jár, mint az obstruktív forma. A férfiakéhoz viszonyított rosszabb prognózist, nagyobb mortalitást az előrehaladottabb életkor, a rizikófaktorok halmozódása, a szubklinikus atherosclerosis, a vazoreaktivitás és az érrendszeri átalakulás nemi különbségei, a postmenopausalis állapot, az emelkedett gyulladásos markerek, a reproduktív hormonszintekben történő változás, a generalizált vaszkuláris károsodások, a Raynaud-kór, az autoimmun artériás betegségek, a társbetegségek nagyobb száma okozzák.

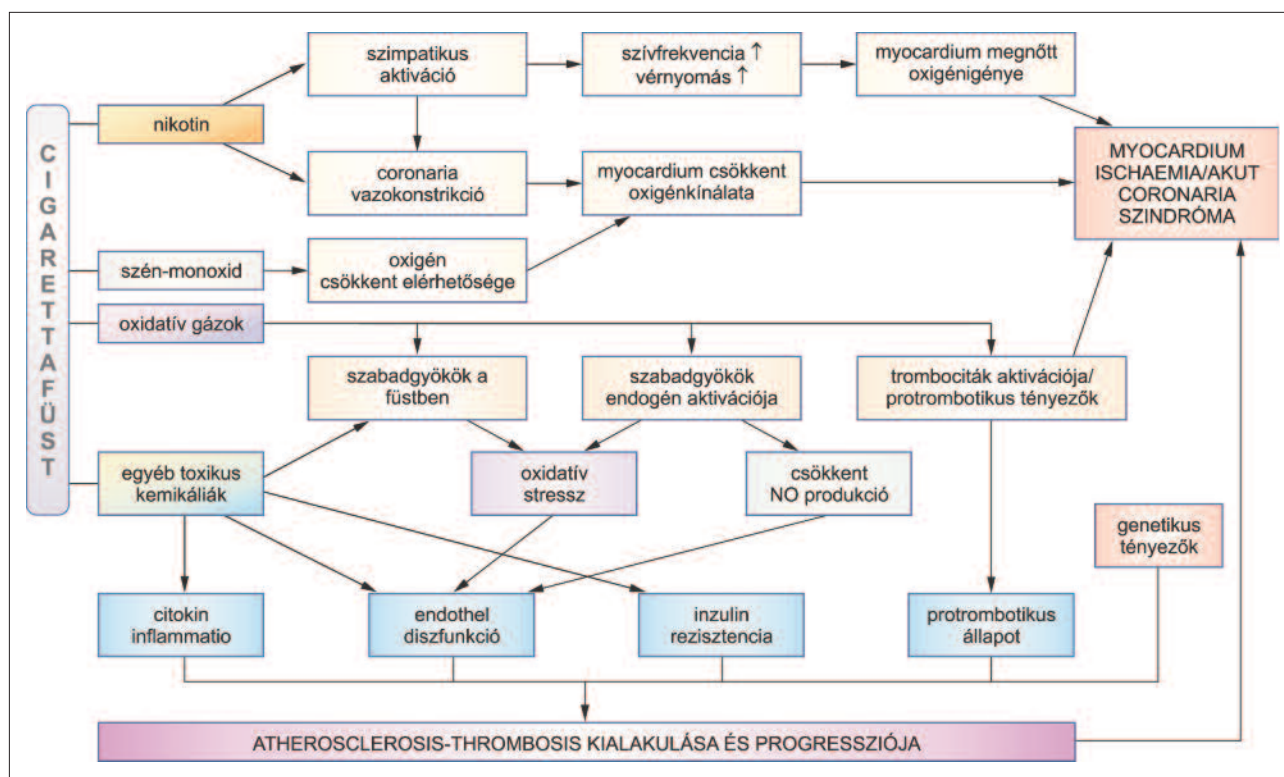
A nőbetegek esetében a rosszabb prognózis oka még a diagnosztikai alulértékelés, a noninvazív eljárások alkalmazásának hiánya, amivel igazolható a microvascularis coronariabetegség, valamint a kezelés hiányosságai, mint az EAPCI ajánlás mondja: „a microvascularis coronariabetegség terápiás nihilizmusa”.⁴

A betegség diagnózisa és kezelése tehát igen nagy kihívást jelent a gyakorlatban a kezelőorvos számára. A megfelelő tünetek között eligazodni, a szívizom-ischaemia okát kideríteni, és az oki kezelést megvalósítani a szövödmények elkerülésére igen összetett feladat, amely a háziorvos és a szakorvosok multidiszciplináris, szoros együttműködésén alapulhat.^{2, 4–7, 9–15, 45–47}

Rizikókalkulátorok alkalmazása, tradicionális rizikófaktorok

Amíg a Framingham Risk Score (FRS) a teljes populációra adott rizikófelmérése a női populációban alulértékelt, a Reynolds Risk Score (RRS) több tényezőt használ fel, ezért jobban alkalmazható a nők ischaemiás szívbetegsége rizikó státuszának megállapítására. A FRS-sel összevetve a RRS használata az FRS-ben részt vevő nők több mint 40%-ában reklassifikációt igényelt.

Megjegyzendő, hogy az általánosan használt hagyományos kardiovaszkuláris kockázati pontszámok nem jelzik megfelelően előre a kardiovaszkuláris események arányát az INOCA-ban szenvedő nőknél, ezért az újabb rizikófaktorok felmérése szükséges. Meg-



4. ábra. A dohányfüst kórélettani hatásai

felelő rizikóstratifikáció által, az egyénre vonatkozó rizikófaktorok felismerése után ezek kezelése szükséges az ISzB megelőzésére.^{10, 13, 16, 47}

A nem tradicionális, új rizikófaktorok és szerepük a nők ischaemiás szívbetegségében

Az újabb vizsgálatok adatai alapján a tradicionális rizikófaktorok és a FRS alulbecsülik a nők ischaemiás szívbetegségét, ezért olyan újabb rizikófaktorok bevonása vált szükségessé, melyek a korábbi értékelésekben még nem szerepeltek: emelkedett gyulladásos markerek, gyulladás mediálta autoimmun betegségek, a high sensitive C-Reaktív Protein (hsCRP), homocisztein, a reprodukív hormonszintekben történő változás, generalizált érkárosodások, Raynaud-kór.

A nőknél átlagosan magasabb a hsCRP értéke, ha a férfiakéhoz viszonyítják, és ez a nemi különbség már a pubertáskorban megjelenik. Ez a hsCRP-beli különbség azt is jelenti, hogy a férfiakhoz viszonyítva nőbetegeknél 2,5-szer gyakrabban alakulnak ki a gyulladás mediálta autoimmun betegségek, mint például a rheumatoid arthritis, szisztémás lupus erythematosus. Ezért a nők ischaemiás szívbetegségében is több irányú biomarker-vizsgálatot célszerű elvégezni. Nőknél fontos információ az ösztrogénhiányos állapot, valamint a hypothalamus diszfunkciója. A policisztás ovárium szindróma mintegy 10–13%-kal növeli meg a ri-

zikót. Rutinszerűen elérhető diagnosztikus tesztek alkalmazása lenne szükséges a nők rizikóstratifikációjára.^{10, 45–49}

Az etnikai különbségek figyelembevétele az irányelvekben

Bizonyos etnikumok nagyobb kockázatnak vannak kitéve a dyslipidaemia és az ASCVD tekintetében, mint a kaukázusi rasszba tartozóak. Ezekben az esetekben fontos figyelembe venni azt is, hogy az ülő életmód és a táplálkozási hagyományok hogyan befolyásolják a kockázatot.

Afroamerikaiak: nagyobb a diabetes és a hipertónia, hyperlipidaemia előfordulása, a nők jobban ki vannak téve az ASCVD-nek, mint a hasonló, kaukázusi rasszbeli társaik.

Ázsiai amerikaiak: az ázsiai indiai, filippínó, japán és vietnami emberek LDL-szintje általában magasabb és alacsonyabb a HDL-szint, mint a kaukázusi rasszbelieknél.

Spanyol vagy latin-amerikaiak: a dyslipidaemia és a diabetes prevalenciája magas a spanyolok/latinok körében. A kubaiak különösen veszélyeztetetteknek tűnnek. A spanyol és latin-amerikai nőkben nagyobb valószínűséggel fordul elő az alacsony HDL-érték, mint a spanyol és latin férfiaknál.^{5, 6, 8, 9, 50}

Atherosclerosis

Alapját az endothel diszfunkciót, az endothel kóros működését kiváltó endotheltől függő vagy független funkcionális vagy szerkezeti tényezők okozzák. Az úgynevezett „károsodási” választ kiváltva („response to injury”) indítják el az erek kedvezőtlen strukturális átalakulását, az ún. vascularis remodeling folyamatát, melynek végső eredménye az atherosclerosis kialakulása. Az endothel diszfunkció megelőzi a morfológiai elváltozások kialakulását. Korai stádiumában sérülnek a G-protein dependens kémiai reakciók, a NO-termelés, majd a prosztaciklin bioszintézise. Később az endothel működési egyensúlyának megbomlása következtében fokozódik a monocyták adhéziója, megnövekszik az endothel permeabilitása a monocyták, macrophagok és lipoproteinek számára, melyek lerakódnak az érfalban. Fokozódik a vérlemezkék adhéziója, a simaizomsejtek migrációja és proliferációja. A NO lokális mennyiségének csökkenését okozhatja a szekréció csökkenése, vagy a nagy mennyiségben jelen lévő szuperoxidok okozta fokozott degradáció, mint például hypercholesterinaemia esetén. Mivel a NO lokális vazodilatátor hatása mellett gátolja a trombocyták adhézióját és aggregációját, a simaizomsejtek proliferációját, valamint az endothelsejt-leukocyta interakciót, csökkent aktivitása szintén elősegítheti az atherogenezis folyamatának elindulását.

A microvascularis diszfunkció és az atheroscleroticus epicardialis coronariabetegség közötti kapcsolat-kölcsönhatás

A microvascularis diszfunkció és az atheroscleroticus epicardialis coronariabetegség között szoros kölcsönhatás van. Az epicardialis koszorúerek diffúz, nem obstruktív atherosclerosisában gyakori lelet a microvascularis diszfunkció. A microvascularis endotheldiszfunkció megelőzi az epicardialis endotheldiszfunkciót. A microvascularis diszfunkció hozzájárulhat az epicardialis atherosclerosis kialakulásához a csökkent véráramlás révén is. Az epicardialis atherosclerosisnak a microvascularis endothelfunkcióra gyakorolt hatásai mellett az epicardialis koszorúerekben is trombusképződést okozhat. Javasolt a rizikófaktorok és a társbetegségek agresszív kezelése is az optimalizált gyógyszeres kezelés mellett.^{3, 4, 7-14}

A coronariakalcium és az artériás életkor-kalkulátorok és alkalmazásuk, ha a rizikóstátusz bizonytalan

*Coronaria artéria kalcium kalkulátor
(Coronary Artery Calcium – CAC-score)*

Ha a kockázati státusz bizonytalan, és a terápiás döntés még mindig nem egyértelmű, a koszorúér kalcium kalkulátor (CAC) pontszámai és az artériás életkor alkalmazása segíthetnek.

Ezek előre jelezhetik és megadhatják a szubklinikus atherosclerosis jelenlétét és relatív mértékét, inkább döntési segédeszköznek tekinthető, mint szűrőeszköznek.

A magas kalciumpontszám az azonos korú, nemű és rassz/etnikai hovatartozású egyéneknél a másokéhoz képest jelzés értékűnek tekinthető. A kalciumpontszám kalkulátor (CAC-score) internetes elérhetősége: <https://www.mesa-nhlbi.org/Calcium/input.aspx>.^{5, 6, 8, 9, 51, 52}

Artériás életkor-kalkulátor

Az artériás életkor kalkulátor kiszámítja a becsült artériás életkort (és annak 95%-os megbízhatósági határait) a felhasználó által megadott CAC-pontszám alapján. Opcionálisan megadható az életkor, a nem, az összkoleszterin, a HDL-koleszterin, a dohányzás, a szisztolés vérnyomás és a vérnyomáscsökkentő gyógyszerek használata is, valamint a Framingham score alapján becsült 10 éves CHD-kockázat két változatán alapuló egyenlete: az egyik az eredeti kort, a másik a becsült artériás kort adja meg (cukorbetegre nem vonatkozik). Az artériás életkorkalkulátor internetes elérhetősége: <https://www.mesa-nhlbi.org/Calcium/ArterialAge.aspx>.^{5, 6, 9, 51, 52}

Hyperlipidaemia

Az emelkedett LDL-koleszterin a non HDL- és a trigliceridszint egyértelműen káros, atherogén hatású, megnövekedett koncentrációjuk összefügg a kedvezőtlen kardiovaszkuláris kimenetekkel. A folyamatban lévő tanulmányok arra is utalnak, hogy az IDL, VLDL és kilomikronok is aktív szerepet játszhatnak a perifériás érbetegség és a coronariabetegségek kialakulásában. A plazma össz- és LDL-koleszterinszintje és az atheroscleroticus események között kapcsolat van, ez az alacsonyabb koleszterinszintnél kisebb, magasabbnál nagyobb mértékű.

A teljes koleszterinszint diagnosztikájának lipoprotein profilja: nagy sűrűségű lipoprotein (HDL), nem nagy sűrűségű lipoprotein (non-HDL), alacsony sűrűségű lipoprotein (LDL), közepes sűrűségű lipoproteinek (IDL), nagyon alacsony sűrűségű lipoproteinek (VLDL), a lipoprotein a Lp(a), kilomikronok és a trigliceridek.

A HDL jótékony hatású, mivel magasabb szintje kedvező a kardiovaszkuláris események kockázatának csökkenésével jár. Antiatherogén folyamatként hatása nagyrészt a fordított koleszterintranszport elősegítése, aminek eredményeként a perifériás szövetekből a koleszterin visszakerül a májba a későbbi feldolgozás céljából. A legújabb vizsgálatok szerint a közepes HDL (1–2 mmol/l – 40–80 mg/dl) szinttel összehasonlítva az alacsony HDL (<1 mmol/l – 40 mg/dl) és a magas HDL (>2 mmol/l – 80 mg/dl) szintű csoportokban szignifikánsan megnövekedett a kardiovaszkuláris események kockázata.

A mikrocirkuláció tekintetében egyértelműen bebi-

zonyosodott, hogy a hypercholesterinaemia az endothelsejtek diszfunkciójával, a vaszkuláris nitrogén-monoxid biohasznosulásának csaknem teljes megszűnésével, a megnövekedett oxidatív stresszel és egy erősen proinflammatorikus-gyulladásoktató állapot kialakulásával jár. Ennek következtében a vascularis reaktivitás kóros elváltozásai alakulnak ki. Hypercholesterinaemiában normál koszorúerek esetében koszorúér-angiográfiával mutatták ki az endothelium-függő coronaria vazodilatáció károsodását.^{1, 3 6–10, 51–53}

Ajánlások atheroscleroticus kardiovaszkuláris betegségekben

Általános ajánlások, megfontolások

A lipidparaméterek nem éhgyomri mintavétele javasolt az általános kockázati szűréshez, mivel ennek prognosztikai értéke megegyezik az éhgyomri mintákkal. Metabolikus szindrómában, diabetesben vagy hypertriglyceridaemiában szenvedő betegeknél éhgyomri mintavétel javasolt.^{2, 52, 53}

Az ESC SCORE 2 és a SCORE2-OP javaslatában nem csak az LDL-koleszterin, hanem a non-HDL-koleszterin is szerepel. Ez az összes ApoB-tartalmú (atherogen) lipidet jelenti: az LDL-koleszterinen kívül az IDL-t, VLDL-t és a Lp(a)-t is. Alkalmazása azzal indokolható, hogy a Friedewald-képlettel számított LDL és a direkt módon mért LDL között a TG-szinttől függően jelentős eltérés lehet. A non-HDL-koleszterin számítása: összkoleszterin-szint – HDL koleszterin-szint. Normál értéke 0–3,37 mmol/l (0–130 mg/dl).

A non-HDL és a CV-kockázat közötti kapcsolat legalább olyan erős, mint az LDL esetében. A fiatal felnőttkorban magas non-HDL-szinttel rendelkezőknél 22,6%-os volt a szív- és érrendszeri betegségek kockázata a következő 25 évben, szemben az alacsony non-HDL-szintűeknél tapasztalt 6,4%-os kockázattal. A 40 éves kor előtti korai lipidmonitorozás azonosítja azoknak a többségét, akiknél nagy a valószínűsége annak, hogy életük során emelkedett lipidszintjük lesz, és akiknél a szív- és érrendszeri betegségek hosszú távú kockázata is fennáll. A megelőző lipidcsökkentő kezelés személyre szabott megfontolása ajánlott.^{2, 6, 9, 52, 53}

A sztatinkezelés általános javaslatai

A sztatinkezelést előnyben részesítő kockázatnövelő tényezők közé tartoznak:

- korai ASCVD előfordulása a családban,
- tartósan emelkedett LDL-szint $\geq 4,1$ mmol/l, (≥ 160 mg/dl) vagy non-HDL-szint $\geq 0-3,37$ mmol/l (0–130 mg/dl),
- metabolikus szindróma,
- krónikus vesebetegség,
- preeclampsia vagy korai menopausa az anamnézisben.

Ha a kockázati státusz bizonytalan, megfontolandó a coronaria artériás kalcium (CAC) alkalmazása a specificitás javítása érdekében.

Ismert ASCVD-ben szenvedő betegeknél az LDL-szint csökkentése nagy intenzitású sztatinterápiával vagy a maximálisan tolerált sztatinkezeléssel javasolt. Nagyon magas kockázatú ASCVD esetén javasolt a 1,8 mmol/l (70 mg/dl) LDL-érték vagy a non-HDL $< 2,6$ mmol/l (100 mg/dl) elérése, ha ennél magasabb, akkor megfontolandó a maximálisan tolerálható sztatinkezeléshez nem sztatin, mint például ezetimib hozzáadása. Azoknál a nagyon magas kockázatú betegeknél, akiknek az LDL-szintje $\geq 1,8$ mmol/l (≥ 70 mg/dl) marad a maximálisan tolerálható sztatin- és ezetimibterápia mellett, indokolt PCSK9-gátló hozzáadása, bár a hosszú távú biztonságosság (>3 év) bizonytalan és kevésbé költséghatékony.^{1, 2, 6–9, 52, 53}

Diabetes mellitus (DM)

A nagy erek kevésbé vannak kitéve a hyperglykaemiának, ellentétben a microvasculatúrával, amelynek érintettsége az egyéb érkárosodást megelőzve a retina mikrokeringési zavarában jelentkezhet elsőként. A hyperglykaemia két fő hatása az oxidatív stressz, valamint a glikált fehérjék és lipidek, amelyek a kiserek – a microvascularis coronariákat is beleértve – kedvezőtlen funkcionális és szerkezeti átalakulása révén károsítják ezek működését.^{1–4, 6–8}

A prediabetes, a csökkent glükóztolerancia először a mikroérrendszer funkcionális zavarait, majd a diabetes kialakulásával, károsítva az erek endothelfunkcióját, strukturális károsodást is okozhat, ezáltal csökkenti az értágulatot, növeli az érszűkület és a thrombosis lehetőségét. A diabetes-hyperglykaemia specifikus microvascularis szövődményekkel jár, micro- és macroangiopathiát okoz, melyek közül a leggyakoribb diabeteses microangiopathia a microvascularis érkárosodás, ami különböző szerveket, elsősorban a microvascularis coronariákat érintheti. A funkcionális változások megelőzik a morfológiai változásokat, ezért ezek időben történő felismerése és a microvascularis diszfunkció megfelelő kezelése kulcsfontosságú a betegek jövőbeni sikeres ellátásában. A diabetes felismerése és egyidejű kezelése is szükséges a microvascularis diszfunkció javításához.

A diabetes más koszorúér-kockázati tényezőkkel is összefüggésbe hozható, elsősorban a magas vérnyomással. Egyéb kockázati tényezők közé tartozik a dyslipidaemia, az elhízás, a hormonális változások (pl. policisztás petefészek-szindróma, kortizol-, adrenalin-, noradrenalin-túltermeléssel járó betegségek), hypoxia (pl. alvási apnoe) és olyan genetikai tényezők, amelyekről még nem teljesen ismert, hogy miként és milyen mértékben növelnék a szív- és érrendszeri betegségek kockázatát.^{10, 12, 14, 15, 54–57}

Obesitas

Az elhízott betegeknél nagyobb gyakorisággal fordulnak elő kardiovaszkuláris szövődmények szívizom-ischaemia, angina pectoris, coronariabetegségek (különösen a 2-es típusú cukorbetegség kialakulását követően). A „komplikációmentes” elhízásban, az olyan társbetegségek hiányában, mint a magas vérnyomás és a cukorbetegség, a megnövekedett bal kamrai tömeg megfelelő lehet a testmérethez. Ez a szív működésnek az elhízás nagyobb hemodinamikai és metabolikus igényéhez való korai adaptációjának tekinthető. Kérdéses azonban, hogy az elhízás okozta megnövekedett anyagcsere-szükségletet a koszorúér-keringés megfelelő alkalmazkodása képes-e kielégíteni. Több noninvaszív (PET, PET-CT) tanulmány utalt arra, hogy obesitasban a szívizom véráramlása szignifikánsan csökkent, aminek oka lehet a koszorúér-rezisztenciaerek csökkent értágító kapacitása, valamint a nyugalmi véráramlás növekedésével szignifikánsan csökkent koszorúér-áramlási tartaléka (CFR).

Elhízás esetén a zsírszövet endokrin funkciója megváltozik, a zsírszövet elégtelen perfúziója lokális hypoxiát eredményezhet, ami a hypoxia által indukálható faktor, a HIF-1 α szintjét növeli a zsírszövetekben. A HIF-1 α különböző gyulladásos adipokinek, (adipocitokin) köztük a tumor nekrosis faktor (TNF), interleukin 6 (IL-6), leptin és rezisztin szintéziséhez vezethet. A csökkent adiponektin és emelkedett leptin, rezisztin, IL-6- és TNF a fő tényezők a microvasculáris koszorúér-gyulladásban, károsítva a koszorúér-rezisztenciaartériák vazomotoros funkcióját, ezáltal microvasculáris diszfunkcióhoz-betegséghez vezethetnek.^{6-8, 10, 58, 59}

A biomarkerek szerepe az atheroscleroticus szív- és érrendszeri betegségekben és a microvasculáris coronariabetegségekben

Ideális esetben a biomarkereknek előre kell jelezniük a szív- és érrendszeri események rövid, közepes és hosszú távú kockázatát, segíteniük kell a terápia monitorozását, a beteg prognózisának felmérését a beavatkozások után, és javítaniuk kell a rizikóbesorolást a klinikai döntéshozatal céljából. Néhány ilyen biomarker megjelölheti-kijelölheti a terápia célját. Az atherosclerosis molekuláris alapjainak megértése után a coronaria-szívbetegség (CHD) kockázatának felmérésére a klinikai gyakorlatban potenciálisan felhasználható számos biomarkert azonosítottak. Az alábbiakban bemutatjuk a CHD kockázatát előre jelző biomarkereket és alkalmazásukat a klinikai gyakorlatban.

C-reaktív protein

A C-reaktív protein (CRP) egy úgynevezett akut fázis protein (az akut fázis reakció molekuláris tényezője a szervezetet ért szövetkárosodás, gyulladás következtében kialakult védekező mechanizmusban), valamint

szerepet játszik a CHD események előrejelzésében. A CRP-szint emelkedése azonban nem specifikus, és számos sérülés, gyulladás vagy fertőzés után állapotban is előfordulhat. A C-reaktív fehérje aktiválja a klasszikus komplement út vonalat, emellett pro-atherogen és pro-inflammatorikus tulajdonságokkal is rendelkezik. Ezen kívül a CRP csökkenti az endotelsejtekből az endothel nitrogén-monoxid-szintetáz termelődését és biohasznosulását.

A CRP a gyulladás nem specifikus markere. Gyulladás hiányában a CRP szintje általában 1 $\mu\text{g/ml}$ alatt van, de fertőzések, autoimmun betegségek vagy rosszindulatú daganatok jelenlétében a CRP szintje 100 $\mu\text{g/ml}$ fölé emelkedhet.

CRP prediktív ereje a CHD kockázatának értékelésekor elsősorban 1 és 5 $\mu\text{g/ml}$ közötti tartományban van. CHD alacsony kockázatát az 1 $\mu\text{g/ml}$ -nél kisebb, míg a 3 $\mu\text{g/ml}$ feletti szintek a CHD fokozott kockázatával járnak. A 10 $\mu\text{g/ml}$ -nél magasabb szérumszint fertőzés vagy más szisztémás gyulladásos folyamat jelenlétére utal. Ha a CRP szintje ilyen magas, a mérést hetekkel vagy hónapokkal később meg kell ismételni.^{1, 2, 6-8, 60}

Gyulladásos és egyéb tényezők

Az utóbbi évtizedben vált ismeretessé a krónikus gyulladás, mint az atherosclerosis rizikófaktor és szerepe az atherosclerosis folyamatában, valamint a következményeként kialakulható epicardialis és/vagy a microvasculáris diszfunkció coronariabetegségben.

Az autoimmun reumás betegségeket (ARD-k: szisztémás lupus erythematosus [SLE], a szisztémás sclerosis [SSc], a rheumatoid arthritis [RA], a gyulladásos idiopathiás myopathiák [IIM] és a szisztémás vasculitis) a szisztémás gyulladásból eredő több szervi érintettség, az immunrendszer szabályozási zavara és az ezt követő szövetkárosodás jellemzi. Az akcelerált atherosclerosis és a coronaria microvasculáris diszfunkció (CMD) a szív- és érrendszeri (CV) érintettség fő okai ezekben a betegeknél, ami a kardiovaszkuláris morbiditás és mortalitás növekedéséhez vezet. A normál epicardialis koszorúerekkel rendelkező autoimmun reumás betegségekben a CMD meglehetősen gyakori, különösen nőbetegekben és a CV-események és a halálozás megnövekedett kockázatáért felelős, függetlenül a hagyományos CV kockázati tényezőktől.^{1, 2, 6-9, 60-63}

Nem számszerűsíthető kockázati tényezők, amelyek a coronariabetegség előidézésében szerepet játszhatnak. Életmód-változtatások

Diéta

Az étrendi tényezők befolyásolják az ASCVD kialakulását, akár közvetlenül, akár a hagyományos kockázati tényezőkre, például a plazmalipidekre, vérnyomásra vagy glükózsztintre gyakorolt hatásukon keresztül. Az

epidemiológiai vizsgálatok egybehangzó bizonyítékai azt mutatják, hogy a gyümölcsök, a keményítőt nem tartalmazó zöldségek, a diófélék, a hüvelyesek, a halak, a növényi olajok, a joghurt és a teljes kiőrlésű gabonák nagyobb mértékű fogyasztása, valamint a vörös és a feldolgozott húsok, a magasabb finomított szénhidráttartalmú ételek és a só kisebb mértékű fogyasztása a CV események ritkább előfordulásával jár. Ezen kívül a telített zsírok és transzzsírok többszörösen telítetlen zsírsavakkal (PUFA) való helyettesítése csökkentheti az ASCVD kockázatát. A PUFA-k jótékony hatásai: lipidcsökkentő, gyulladáscsökkentő, antithrombotikus, atherosclerotikus hatások.^{1, 2, 6-9, 64}

Fizikai aktivitás

A fizikai inaktivitásnak a szív- és érrendszeri betegségek patogenezisében betöltött szerepe jól ismert. A nagyobb intenzitású testmozgás kedvezőbb hatással van a mortalitásra és a szívkoszorúér-betegség kockázati tényezőire, mint az alacsonyabb intenzitású testmozgás, függetlenül az edzéssel eltöltött teljes időtől vagy mennyiségétől. A sétálás azonban kevésbé előnyös, mint a gyors gyaloglás vagy a lassú futás-kocogás. Az intenzívebb tevékenység nagyobb előnyökkel jár a szív- és érrendszer egészségének fenntartásában, az obesitas és hyperlipidaemia csökkentésével és a glükózanyagcsere javításával. Általában a maximális szívfrekvencia (220-életkor) 70%-án végzett dinamikus mozgásforma: kocogás-futás vagy kerékpározás javasolt heti 3 x 20–30 perc időtartamban.^{1, 2, 6-9, 64-66}

Betegségek, klinikai állapotok, amelyek növelik a szív- és érrendszeri betegségek valószínűségét vagy rosszabb klinikai prognózishoz vezethetnek

A hagyományos kockázati tényezők pontszámaival értékelte CVD egyéni kockázat felmérése alapján módosítható a CVD lehetséges kockázata. Ezen túlmenően azonban bizonyos betegségek-klinikai állapotok is befolyásolhatják a CVD kockázatát. Ezek a CVD valószínűségét növelve – az alapbetegséghez hozzájárulva – rosszabb klinikai prognózissal járnak. Számos klinikai állapotban hasonló CVD kockázati tényezők állnak fenn, ezért az alapbetegség prognózisának javítására az alapbetegség kezelése mellett ezek felismerése és kezelése is szükséges. A következő részben olyan CVD kockázatot növelő körképeket mutatok be, amelyek gyakran nem szerepelnek a hagyományos kockázati tényezőkben, pontszámokban, ezeket azonban a kardiovaszkuláris kockázatok-betegségek tekintetében figyelembe kell venni a klinikai gyakorlatban.

Krónikus vesebetegség (CKD)

A krónikus vesebetegség magas mortalitását elsősorban a kardiovaszkuláris társbetegségek okozzák: ASCVD – ischaemiás szívbetegség, epicardialis és microvascula-

ris koszorúér-betegség. Már a vesebetegség korai szakaszában kialakul az endothel diszfunkció és a microvasculáris károsodás, amelyben jelentős szerepe van a veseelégtelenség okozta gyulladásnak, oxidatív stressznek és az uraemiás toxicitásnak. Mindezek a kórélettani tényezők kimutathatók a microvasculáris koszorúér-betegségben is, és mindkét betegségben az endothel diszfunkció kezelése javíthatja a morbiditást és a mortalitást.

Még az ismert CAD-kockázati tényezők megfelelő kezelésekor (hypertonia, diabetes, hyperlipidaemia) is a mortalitási kockázat fokozatosan növekszik a CKD rosszabbodásával. A CKD és a veseelégtelenség nemcsak növeli a CAD kockázatát, hanem módosítja annak klinikai megjelenését és alapvető tüneteit is. A CKD-ben szenvedő betegeknél magas vagy nagyon magas az ASCVD kockázata, és jellegzetes dyslipidaemiájuk van (magas triglicerid, normál LDL és alacsony HDL). A sztatinterápia vagy az ezetimibbel kombinált sztatinterápia (amely nagyobb LDL-csökkentést tesz lehetővé a sztatín dózisának növelése nélkül) jótékony hatással van az ASCVD kimenetelére CKD-ben is.^{1, 2, 4, 6, 8, 9}

Krónikus obstruktív tüdőbetegség (COPD)

A COPD-t a CVD társbetegségeként tekintik, szerepe azonban ASCVD rizikófaktoraként nem eléggé megalapozott. CVD gyakori előfordulását indokolja az, hogy a két betegségnek közös kockázati tényezői vannak, mint például a dohányzás, a hypertonia, a dyslipidaemia, a hasi elhízás és a hyperglykaemia és az öregedés. Az enyhe-közepesen súlyos COPD-s betegek 8–10-szer nagyobb valószínűséggel halnak meg ASCVD-ben, mint a légzési elégtelenségben. Mind a myocardialis infarktus, mind az ischaemiás stroke kockázata megnő a COPD akut exacerbációját követő 3 hónapban.^{1, 2, 4, 6, 8}

Daganatos megbetegedések

A tumorral együtt kialakuló szívbetegség fő hipotézise a tumor önmagában és a tumorral nem összefüggő tényezők kombinációja, mint például a gyulladás, az oxidatív stressz. Ehhez járulnak hozzá hagyományos és az újabban megismert kockázati tényezők. A tumor kezelése is növelheti a CV betegségek kockázatát a közvetlenül a tumorkezelésekből (kemoterápia, irradiáció) származó cardiotoxicitás, közvetve az atherosclerosis felgyorsulása révén.

A kardiovaszkuláris kockázat becslése fejlett képalkotó módszerekkel és a kardiális biomarkerek monitorozása segítségével felhasználható a szubklinikus szív-károsodás korai felismerésére és kezelésére.^{1, 2, 4, 6, 8, 9, 67}

A szív- és érrendszeri kockázat hematológiai betegségekben

A polycythaemia vera (PV) és az esszenciális thrombocythemia (ET) myeloproliferatív neoplasmák

(MPN), amelyeket az erythrocytosis, illetve a thrombocytosis jellemez. Egyéb klinikai jellemzőik közé tartoznak: leukocytosis, lépmegnagyobbodás, thrombosis, vérzések, a mikrokeringési zavar tünetei, pruritus, a leukaemiás vagy fibrotikus átalakulás kockázata. PV-ben, a thrombosis és a szív- és érrendszeri betegségek gyakoribbak, mint a többi MPN-ben. Becslések szerint a PV-betegek 30–50%-ának vannak kisebb-nagyobb thrombotikus szövődményei, és a vaszkuláris mortalitás az összes halálozás 35–45%-át teszi ki. ET-ben nagyon gyakoriak a thrombotikus szövődmények és a kardiovaszkuláris események.

A thrombosis kockázata

PV esetén:

- Magas: 60 év feletti életkor esetén vagy thrombosis a kórelőzményben.
- Alacsony: mindkét kockázati tényező hiánya.

ET-ben:

- Nagyon alacsony: életkor ≤ 60 év, nincs thrombosis az anamnézisben.
- Alacsony: mint a nagyon alacsony esetében, bizonyos mutációk fennállásakor. Közepes: életkor > 60 év, nincs thrombosis, JAK2 mutáció (A JAK2 –Janus kináz2–génmutációk egy JAK2 fehérje termelődését eredményezik, fontos szerepük van a haemopoeticus őssejtekből származó vörsejtek termelésének szabályozásában, ami növeli a vörsejtek túlélését és termelését, és ezáltal nagyobb valószínűséggel képződhetnek vörögök.^{1, 2, 4, 6, 8, 9, 68}

Gastroenterológiai betegségek: a gyulladásos gyomor és bélbetegségek, mint a kardiovaszkuláris betegségek kockázati tényezői

Jól ismert a kardiovaszkuláris betegségek kockázati tényezői között az atherosclerosis egyik kórelőtti tényezője a krónikus szisztémás gyulladás, ami mögött az immunrendszer aktivációja áll. Ez összefügghet a gastroenterológiai gyulladásos állapotokkal is, a gyomor-bélrendszeri fertőzésekkel, gyulladásokkal, mint például a *Helicobacter pylori* vagy a colitis ulcerosa, Crohn-betegség. A Crohn-betegségben és a colitis ulcerosában a krónikus bélgyulladás a koszorúér-, cerebrovaszkuláris és perifériás artériás betegségek fokozott kockázatával jár. Ezért, amennyiben a gyulladásos gastroenterológiai betegségek mellett a hagyományos kockázati tényezők (hypertonia, hyperlipidaemia, diabetes mellitus, obesitas) is fennállnak, a feltételezett terápiás immuncélpontok tekintetében a gyulladásos gyomor- bélbetegségek kezelése mellett a kardiovaszkuláris betegségek megelőzésére fontos az agresszív rizikóstratégia. Ezek kardiovaszkuláris rizikócsökkentő hatásának felmérésre azonban még további vizsgálatokra van szükség.⁶⁹

Fertőzések: COVID-19, HIV, influenza, periodontális betegség

COVID-19

A kritikus állapotú COVID-19-betegek rossz kimenetelének és halálozásának és fő okai a CV betegségek kockázati tényezői, mint például az életkor, a nem megfelelően kezelt hypertonia és szövődményei, a dohányzás és a diabetes. A COVID-19-ben kialakulható microvascularis koszorúér diszfunkció (CMD) kockázati tényezőinek felismerése és kezelése is elsődleges a CV szövődmények megelőzésében, ugyanis a COVID-19 által okozott CMD döntő szerepet játszik a szív- és érrendszeri betegségekben. Az atheroscleroticus plakk az immunrendszer szabályozási zavarának krónikus gyulladásos állapotával, diffúz endothelitisssel társulva többszervi károsodáshoz vezethet a COVID-19 betegségben.⁷⁰

Humán immunhiány-vírus betegség (HIV)

A HIV-vírus a szív- és érrendszeri betegségek és a hozzá kapcsolódó következmények nagyobb kockázatával jár. A HIV-fertőzött betegeknél 1,5–2-szeresére nőtt a koszorúér-betegség kockázata. A mechanizmus a gyulladást elősegítő állapotokon alapul.^{1, 2, 4, 6, 8, 9}

Influenza

Az influenzajárványok során megnőtt a szív- és érrendszeri eredetű halálozások száma, ami azt jelzi, hogy az influenzafertőzés CV szövődményei (akut ischaemiás szívbetegség, stroke) fontos szerepet játszanak az influenzafertőzés során bekövetkező morbiditásban és mortalitásban. A heveny szívizominfarktus vagy a stroke kockázata több mint négyszeres. Az influenza megelőzése, különösen védőoltással, megelőzheti az influenza által kiváltott myocardialis károsodást, infarktust.^{1, 2, 4, 6, 8, 9}

Periodontális betegség

A periodontális betegség összefügg az atherosclerosis-sal és a CVD-vel, a szerológiai vizsgálatok pedig a periodontális baktériumok megnövekedett antitesttiterét észlelték az atherosclerosisos betegségben. Mindazonáltal, ha a periodontitis aktív kezelésre vagy megelőzésre javul, a klinikai prognózis az előzetes bizonyítékok ellenére további vizsgálatokat igényel.^{1, 2, 6}

Egyéb klinikai állapotok, a rosszabb klinikai prognózishoz kapcsolódó tényezők

Alvászavarok és obstruktív alvási apnoe

Az alvászavarok vagy a kóros alvási időtartamok fokozott szív- és érrendszeri kockázattal járnak. A kardiovaszkuláris egészség szempontjából 7 óra alvás tűnik optimálisnak. A legfontosabb alvással összefüggő légzési rendellenesség az OSA, amelyet ismétlődő, egyenként 10 másodpercet meghaladó apnoe epizódok jellemeznek. Annak ellenére, hogy az OSA szoros

összefüggésben áll a szív- és érrendszeri betegségekkel (hypertonia, stroke, CAD-szívelégtelenség-pitvarfibrilláció), az OSA pozitív légúti nyomással (PAP) történő kezelése nem javította a kialakult CVD-ben a kemény CV végpontok kimenetelét.

Elsősorban a hypertonia célértékre beállítása fontos, tekintettel arra, hogy a nem megfelelően kontrollált magas vérnyomás (különösen a nondipper és a rezisztens típus) alvászavarokat okozhat, és arra is, hogy OSA esetében a PAP-nak csekély hatása van a vérnyomásra. A PAP mellett olyan beavatkozásokra is szükség van, amelyek magukban foglalják a viselkedés megváltoztatását (az elhízás csökkentése, a dohányzás, az alkohol absztinencia), és a stressz csökkentését is.^{1, 2, 4, 6, 8, 9}

Pajzsmirigy-betegségek

A mechanizmusok közé tartozik a pajzsmirigyhormon hatása a vérnyomásra, a szimpatikus aktivitásra, a szív-működésre, a dyslipidaemia, az atherosclerosis, az érrendszer nem megfelelő reakciója, a szívritmuszavarok, de ezek összefüggései még további vizsgálatokat igényelnek. A hypertonia fordul elő leggyakrabban a pajzsmirigybetegségekben, ezért – mint a CAD-CMVD kockázati tényezője is – kezelése kiemelt feladat.^{1, 2, 6}

Környezeti expozíció

A légkör-levegőszennyezés összetevői közé tartozik a levegőben szálló por (PM) és a gáznemű szennyező anyagok (pl. ózon, nitrogén-dioxid, illékony szerves vegyületek, szén-monoxid, kén-dioxid), amelyek elsősorban a fosszilis tüzelőanyagok elégetésével keletkeznek. Az ASCVD-halálozással való összefüggések eltérőek, de a kohorszvizsgálatok többségében a hosszú távú légszennyezés esetén a halálos vagy nem halálos CAD fokozott kockázatát, valamint szubklinikus atherosclerosisra is utalnak. A bizonyítékok arra utalnak, hogy a szálló részecskék csökkentése a gyulladás, a thrombosis és az oxidatív stressz javulásával, valamint az ischaemiás szívbetegség okozta halálozás csökkenésével jár.

A talaj- és vízszennyezés szintén CVD-kockázat módosító tényező. Az ólom, az arzén és a kadmium fokozott expozíciója számos szív- és érrendszeri betegséggel jár együtt, beleértve a magas vérnyomást, a szívkoronária-betegséget (CHD), a stroke-ot és a szív- és érrendszeri betegségek halálozását. Mivel a pontos egyéni expozíciós becsléseket nehéz megállapítani, a formális kockázati átsorolást jelenleg nehéz számszerűsíteni.^{1, 2, 4, 6, 8, 9}

Társadalmi-gazdasági tényezők

Az alacsony társadalmi-gazdasági státusz mindkét nemből függetlenül összefüggésben áll az ASCVD kialakulásával és prognózisával. A legerősebb összefüggés az alacsony jövedelem és a szív- és érrendszeri betegségek mortalitása között észlelhető. Tekintettel a nagyon összetett helyzetre, nehéz kellően pontos egyé-

ni becsléseket végezni és a kockázati besorolást is nehéz számszerűsíteni.^{1, 2, 4, 6, 8, 9}

Családi anamnézis

A korai szív- és érrendszeri betegségek családi előzményei a genetikai és környezeti kölcsönhatásokat tükrözik. A családi anamnézis azonban csak kis mértékben javítja a CVD-kockázat előrejelzését a hagyományos ASCVD-kockázati tényezőkön túl. A lehetséges magyarázatok a családtörténet különböző definíciói, valamint az, hogy a hagyományos ASCVD kockázati tényezők nagymértékben magyarázzák a családtörténet hatását. A korai szív- és érrendszeri betegségek családi kórtörténete alapján átfogó kockázatértékelés javasolt.^{1, 2, 4, 6, 8, 9}

Törékenység, gyengeség

A törékenység egy többdimenziós, életkortól és multimorbiditástól független állapot, amely az egyént sebezhetőbbé teszi a stresszhatásokkal szemben. Funkcionális kockázati tényezőt jelent a betegségek kedvezőtlen kimeneteleire, beleértve a magas CV és nem CV morbiditást és mortalitást is. A gyengeség előfordulása az életkorral növekszik, de az azonos korú emberek egészségi állapota és vitalitása jelentősen eltérhet egymástól. A „biológiai életkor” nagyon fontos a klinikai állapot (beleértve a törékenységet jellemzőket) és a súlyos klinikai eredmények (beleértve a szív- és érrendszeri betegségeket is) összefüggésében, bár a társbetegségek jelenléte súlyosbíthatja az egyénen belüli törékenységet.

A törékenységet megelőzése, mérséklése vagy visszafordítása érdekében kiemelkedően fontosak a nem gyógyszeres beavatkozások pl. kiegyensúlyozott táplálkozás, megfelelő táplálékkiegészítők, a testmozgás, a szociális aktivizálás.^{1, 2, 4, 6, 8, 9}

Pszichoszociális tényezők

A pszichoszociális stressz társulhat az ASCVD kialakulásához és progressziójához, függetlenül a hagyományos kockázati tényezőktől és a nemtől. A pszichoszociális stressz magában foglalja a stressztüneteket (vagy a mentális zavarok tüneteit), valamint az olyan stressztényezőket, mint a magány és a kritikus életese-mények. A pszichoszociális stressznek közvetlen biológiai hatásai vannak, de erősen összefügg a társadalmi-gazdasági és viselkedési kockázati tényezőkkel (pl. dohányzás, rossz adherencia). Tekintettel a stressztünetek fontosságára az ASCVD-s betegek körében, számos irányelv és tudományos megállapítás javasolja az ASCVD-betegek pszichés stressz-szűrését. Megfelelő kommunikációval, a jelentős stresszhatásokról-stressztényezőkről szóló beszélgetésben egyszerű kérdésekkel deríthetőek ki az okok, mint például: zavarják-e a munkahelyi stressz, az anyagi problémák, a családi nehézségek, a magány vagy bármilyen stresszes esemény? Ennek felmérése után – az ASCVD megelőzésére is – megfelelő pszichoterápia javasolható.^{1, 2, 4, 6, 8, 9}

1. **Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S és mtsai:** 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2016; **37**: 2315-2381. doi: 10.1093/eurheartj/ehw106.
2. **Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM és mtsai:** Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies With the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *Eur. Heart J* 2021; **42**: **30**: 3227-3237.
3. **Knuuti J, Wijns W, Saraste A és mtsai:** 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2020; **41**: 407-477. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz425>.
4. **Kunadian V, Chieffo A, Camici PG és mtsai:** An EAPCI Expert Consensus Document on Ischaemia with Non-Obstructive Coronary Arteries in Collaboration with European Society of Cardiology Working Group on Coronary Pathophysiology & Microcirculation Endorsed by Coronary Vasomotor Disorders International Study Group. *Eur Heart J* 2020; **1(37)**: 3504-3520. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa503>.
5. **Goff DC Jr, Lloyd-Jones DM, Bennett G és mtsai:** 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014; **63(25 Pt B)**: 2935-2959.
6. **Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA és mtsai:** 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2019; **140**: e596-e646. doi: 0.1161/CIR.0000000000000678.
7. **Crea F, Lanza GA, Camici PG:** Cardiovascular risk factors and CMD. In: Crea F, Lanza GA, Camici PG ed. *Coronary Microvascular Dysfunction*. Milan, Heidelberg, New York, Dordrecht, London: Springer-Verlag Italia; 2014: 75-86.
8. **Naka KK, Bechlioulis A, Michalis LK:** Optimisation of primary and secondary prevention. In: Arampatzis C, McFadden EP, Michalis LK, Virmani R, Serruys PW ed. *Coronary Atherosclerosis*. Boca Raton, London, New York: CRC Press Taylor and Francis Group; 2012: 259-278.
9. **Arps K, Blumenthal RS, Martin SS:** New Aspects of the Risk Assessment Guidelines: Practical Highlights, Scientific Evidence and Future Goals. Expert Analysis. *JACC* 2018; Nov 15. <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2018/11/14/07/10/new-aspects-of-the-risk-assessment-guidelines>.
10. **Szauder I:** Rizikófaktorok és kezelésük. In: Szauder I. *Microvascularis coronariabetegség. Kisér-nagy probléma*. Budapest. Medicina Könyvkiadó. 2021: 52-76.
11. **Szauder I:** Microvascularis angina-coronariabetegség a klinikai gyakorlatban. Kisér-nagy probléma. *Magyar Belorv Arch* 2022; **75**: 231-258.
12. **Crea F, Camici PG, Bairey Merz CN:** Coronary microvascular dysfunction: an update. *Eur Heart J* 2014; **35**: 1101-1111. doi:10.1093/eurheartj/ehz513.
13. **Chen Ch, Wei J, AlBadri A és mtsai:** Coronary Microvascular Dysfunction. Epidemiology, Pathogenesis, Prognosis, Diagnosis, Risk Factors and Therapy. *Circ J* 2016; **81**: 3-11. doi: 10.1253/circj.CJ-16-1002.
14. **Masi S, Rizzoni D, Taddei S és mtsai:** Assessment and pathophysiology of microvascular disease: recent progress and clinical implications. *Eur Heart J* 2021; **26**: 2590-604. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa857>.
15. **Timmis A, Townsend N, Gale CP és mtsai:** European Society of Cardiology: Cardiovascular Disease Statistics 2019. *Eur Heart J* 2020; **41**: 12-85.
16. **Cook NR, Paynter NP, Eaton CB és mtsai:** Comparison of the Framingham and Reynolds Risk Scores for Global Cardiovascular Risk Prediction in the Multiethnic Women's Health Initiative. *Circulation* 2012; **125**: 1748-1756. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.075929.
17. **SCORE2-OP working group and ESC Cardiovascular risk collaboration:** SCORE2-OP risk prediction algorithms: estimating incident cardiovascular event risk in older person in four geographical risk regions. *Eur Heart J* 2021; **42**: 2455-2467. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab312>.
18. **Ridker P, Libby P, Buring JE:** Risk Markers and The primary Prevention of Cardiovascular Disease. In: Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Mann DL, Tomaselli GF ed. *Founding Editor and Online Editor Braunwald E. Braunwald's Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine*. Philadelphia: Elsevier 2019: 876-896.
19. **Naderi SH, Bestwick JF, Wald DS:** Adherence to drugs that prevent cardiovascular disease: metaanalysis on 376,162 patients. *Am J Med* 2012; **125**: 882-887.e1 doi:10.1016/j.amjmed.2011.12.013.
20. **Brown MT, Bussell J, Dutta S és mtsai:** Medication Adherence: Truth and Consequences. *Am J Med Sci* 2016; **351**: 387-99.
21. **Sedaghat S, Pazoki R, Uitterlinden AG és mtsai:** Association of Uric Acid Genetic Risk Score With Blood Pressure. The Rotterdam Study. *Hypertension* 2014; **64**: 1061-66. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03757>.
22. **Sanchez-Lozada LG, Rodriguez-Iturbe B, Kelley EE és mtsai:** Uric Acid and Hypertension: An Update With Recommendations. *Am J Hypertens* 2020; **33**: 583-594. <https://doi.org/10.1093/ajh/hpaa044>.
23. **Wierzbicki AS:** Homocysteine and cardiovascular disease: a review of the evidence. *Diab Vasc Dis Res* 2007; **4**: 143-150. doi: 10.3132/dvdr.2007.033.
24. **World Health Organisation:** Hypertension 2021. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hypertension>.
25. **Whelton PK, Carey RM, Aronow WS és mtsai:** 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APha/ASH/ASPC/NM A/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension* 2018; **71**: 1296-1324. doi: 10.1161/HYP.0000000000000066.

26. **Williams B, Mancia G, Spiering W és mtsai:** ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018; **39**: 3021-3104. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>.
27. **Mancia G, Kreutz R, Brunström M és mtsai:** 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension Endorsed by the European Renal Association (ERA) and the International Society of Hypertension (ISH) *J Hypertens* 2023; June 21. DOI:10.1097/HJH.0000000000003480.
28. **Farsang Cs, Jármai Z (szerk.):** A Magyar Hypertonia Társaság szakmai irányelve. 11. módosított, javított és kiegészített kiadás. *Hypertonia és Nephrologia*. 2018; **22(S5)**.
29. **Victor RG:** Systemic Hypertension Mechanisms and Diagnosis. In: Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Mann DL, Tomaselli GF ed. Founding Editor and Online Editor Eugene Braunwald. Braunwald's Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine. Philadelphia: Elsevier, 2019: 910-928.
30. **Unger T, Borghi C, Charchar F és mtsai:** 2020 International Society of Hypertension. Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension* 2020; **75**: 1334-1357. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15026>.
31. **Zhou W, Brown JM, Bajaj NS és mtsai:** Hypertensive coronary microvascular dysfunction: A subclinical marker of end organ damage and heart failure. *Eur Heart J* 2020; **41**: 2366-2375. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa191.
32. **Chim CL, Krum H, Lip GHY:** Complications of hypertension: The Heart. In Crawford HM, DiMarco JP, Paulus W (editors). *Cardiology* (3rd ed). Philadelphia: Mosby; Elsevier; 2010, 544-553.
33. **Riaz K, Alan D, Forker AD és mtsai:** Hypertensive Heart Disease. 2020. E-medicine medscape. [com/article/162449](https://www.medscape.com/article/162449), 1-47.
34. **Szauder I:** Hipertóniás szívbetegség. *Magyar Belorv Arch* 2019; **2**: 87-94.
35. **Szauder I:** A hipertónia hatékony, individuális kezelése a gyakorlatban. *Magy Belorv Arch* 2022; **75**: 218-230.
36. **Szauder I:** Hypertonia. Diagnosztika és terápia tömören. Medicina Könyvkiadó. Budapest 2021
37. **Szauder I:** A hipertónia kronofarmakoterápiája. Egyénre szabott kezelés a cirkadián vérnyomásprofil ismeretében. *Magy Belorv Arch* 2019; **72**: 263-271.
38. **Kreutz R, Kjeldsen SE, Burnier M:** Blood pressure medication should not be routinely dosed at bedtime. We must disregard the data from the HYGIA project. *Blood Press* 2020; **29(3)**: 135-136. doi: 10.1080/08037051.2020.1747696.
39. **Szauder I:** Mikor érdemes bevenni a vérnyomáscsökkentőt? Reggel és/vagy este? *Hypert és Nephro* 2021; **25**: 62-68.
40. **Szauder I, Csajági E, Major Zs és mtsai:** Treatment of Hypertension: Favourable Effect of the Twice-Daily Compared to the Once-Daily (Evening) Administration of Perindopril and Losartan. *Kidney Blood Press Res* 2015; **40**: 374-385. doi: 10.1159/000368513.
41. **Hung MY, Hsu KH, Hung MJ és mtsai:** Interactions among gender, age, hypertension and C-reactive protein in coronary vasospasm. *Eur J Clin Invest* 2010; **40**: 1094-1103. doi: 10.1111/j.1365-2362.2010.02360.x.
42. **Centers for Disease Control and Prevention:** Annual smoking-attributable mortality, years of potential life lost, and economic costs – United States, 1995–1999. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2002; **51**: 300-303.
43. **World Health Organization:** Report on the global tobacco epidemic: the MPOWER Package. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2008 http://www.who.int/tobacco/mpower/mpower_report_full_2008.pdf.
44. **Salahuddin S, Prabhakaran D, Roy A:** Pathophysiological mechanisms of tobacco-related CVD. *Global Heart*. 2012; **7**: 113-119. <https://globalheartjournal.com/articles/abstract/10.1016/j.gheart.2012.05.003/>.
45. **Shaw LJ, Bairey Merz CN, Pepine CJ és mtsai:** Insights from the NHLBI-Sponsored Women's Ischaemia Syndrome Evaluation (WISE) Study: Part I: gender differences in traditional and novel risk factors, symptom evaluation, and gender-optimized diagnostic strategies. *J Am Coll Cardiol* 2006; **47(3 Suppl)**: S4-S20 doi: 10.1016/j.jacc.2005.01.072.
46. **Bairey Merz CN, Shaw LJ, Reis SE és mtsai:** Insights from the NHLBI-Sponsored Women's Ischaemia Syndrome Evaluation (WISE) Study: Part II: gender differences in presentation, diagnosis, and outcome with regard to gender-based pathophysiology of atherosclerosis and macrovascular and microvascular coronary disease. *J Am Coll Cardiol* 2006; **47(3 Suppl)**: S21-S29. doi: 10.1016/j.jacc.2004.12.084.
47. **Mosca L, Banka CL, Benjamin EJ és mtsai:** Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women: 2007 update. *J Am Coll Cardiol* 2007; **49**: 1230-1250. doi: 10.1016/j.jacc.2007.02.020.
48. **Mygind ND, Michelsen MM, Pena A és mtsai:** Coronary microvascular function and cardiovascular risk factors in women with angina pectoris and no obstructive coronary artery disease: the iPOWER study. *J Am Heart Assoc* 2016; **5**: e003064. doi: 10.1161/JAHA.115.003064.
49. **Schroder J, Mygind ND, Frestad D és mtsai:** Pro-inflammatory biomarkers in women with non-obstructive angina pectoris and coronary microvascular dysfunction. *Int J Cardiol Heart Vasc* 2019; **24**: 100370. <https://doi.org/10.1016/j.ijcha.2019.100370>.
50. **Ho FK, Gray SR, Welsh P és mtsai:** Ethnic differences in cardiovascular risk: examining differential exposure and susceptibility to risk factors. *BMC Med* 2022; **20**: 149. doi: 10.1186/s12916-022-02337-w.
51. **Budoff MJ, McClelland RL, Nasir K és mtsai:** Cardiovascular events with absent or minimal coronary calcification: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Am Heart J* 2009; **158(4)**: 554-61. doi: 10.1016/j.ahj.2009.08.007.
52. **Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL és mtsai:** 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APHA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2019; **73**: e285-350.
53. **DeFilippis AP, Young R, McEvoy JW és mtsai:** Risk score overestimation: the impact of individual cardiovascular risk factors and preventive therapies on the performance of the American Heart Association-American College of Cardiology-Atherosclerotic Cardiovascular Disease risk score in a modern multiethnic cohort. *Eur Heart J* 2017; **38**: 598-608. doi: 10.1093/eurheartj/ehw301.

54. **Kibel A, Selthofer-Relatic K, Drenjancevic I és mtsai:** Coronary microvascular dysfunction in diabetes mellitus. *J Int Med Res* 2017; **45**: 1901-1929. doi: 10.1177/0300060516675504.
55. **Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V és mtsai:** 2019 ESC Guidelines on diabetes, prediabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J* 2020; **41**: 255-323. doi: 10.1093/eurheartj/ehz486.
56. **Grundey SM:** Prediabetes, metabolic syndrome, and cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol* 2021; **59**: 635-643. doi: 10.1016/j.jacc.2011.08.080.
57. **Nathan DM, DCCT/EDIC Research Group:** The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study at 30 Years: Overview. *Diabetes Care* 2014; **37**: 9-16. doi: 10.2337/dc13-2112.
58. **Schindler TH, Cardenas J, Prior JO és mtsai:** Relationship between increasing body weight, insulin resistance, inflammation, adipocytokine leptin, and coronary circulatory function. *J Am Coll Cardiol* 2006; **47**: 1188-1195. doi: 10.1016/j.jacc.2005.10.062.
59. **Bajaj NS, Osborne MT, Gupta A és mtsai:** Coronary microvascular dysfunction and cardiovascular risk in obese patients. *J Am Coll Cardiol* 2018; **72**: 707-717. doi: 10.1016/j.jacc.2018.05.049.
60. **Yeh ETH, Willerson JT:** Coming age of C-reactive protein: using inflammation markers in cardiology. *Circulation* 2003; **107**: 370-371. doi: 10.1161/01.cir.0000053731.05365.5a.
61. **Pearson TA, Mensah GA, Hong Y és mtsai:** CDC/AHA workshop on markers of inflammation and cardiovascular disease: Application to clinical and public health practice: Overview. *Circulation* 2004; **110**: e543-544. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000148979.11121.6B>.
62. **Madjid M, Willerson JT:** Clinical Use of Serum biomarkers in the Prediction of Cardiovascular Risk. In: Willerson JT, Holmes Jr DR ed. *Coronary Artery Disease*. London: Springer-Verlag; 2015: 30-36.
63. **Prasad M, Hermann J, Gabriel SE és mtsai:** Cardiorheumatology: Cardiac involvement in systemic rheumatic disease. *Nat Rev Cardiol* 2015; **12**: 168-176. doi: 10.1038/nrcardio.2014.206.
64. **Prescott E:** Lifestyle Interventions. In: de Lemos J, Omland T ed. *Chronic Coronary Artery Disease. A Companion to Braunwald's Heart Disease*. Philadelphia: Elsevier; 2018: 250-266.
65. **Shopper DW, Khera A, Levine B és mtsai:** Preventive Cardiology: The Effect of Exercise. In: Willerson JT, Holmes Jr DR ed. *Coronary Artery Disease*. London: Springer-Verlag; 2015: 737-59.
66. **Thompson PD, Baggish AL:** Exercise and Sports Cardiology. In: Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Mann DL, Tomaselli GF ed. *Founding Editor and Online Editor Braunwald Eugene. Braunwald's Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine*. Philadelphia: Elsevier; 2019: 1038-1045.
67. **Giza DE, Iliescu G, Hassan S és mtsai:** Cancer as a Risk Factor for Cardiovascular Disease. *Curr Oncol Rep* 2017; **19**: 39. doi: 10.1007/s11912-017-0601.
68. **Tefferi A, Barbui T:** Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2019 update on diagnosis risk stratification and management. *Am J Hematol* 2019; **94**: 133-43. doi: 10.1002/ajh.25303.
69. **Wu H, Hu T, Hao H és mtsai:** Inflammatory bowel disease and cardiovascular diseases: a concise review. *Eur Heart J Open* 2021. doi: 10.1093/ehjopen/oeab029.
70. **Yin J, Wang S, Liu Y és mtsai:** Coronary microvascular dysfunction pathophysiology in COVID-19. *Microcirculation* 2021; **28**: e12718. doi: 10.1111/micc.12718.

AZ ÉTELALLERGIA REJTEKÚTJAI

Dr. Hidvégi Edit

Semmelweis Egyetem, Pulmonológiai Klinika, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS: Az ételallergia (ÉA) rejtélyes betegség. Életkoronként változnak a kiváltó allergének, más-más patomechanizmus alapján jönnek létre az eltérő tünetek. A diagnosztika még az IgE-mediált formákban sem mindig könnyű, az eliminációs-terheléses tesztek kivitelezése bonyolult, hosszadalmas, költséges és anafilaxiás kórelőzmény esetén akár életveszélyes is lehet. A kezelésben a hagyományos eliminációs diéta mellett innovatív megoldások is megjelentek az utóbbi évtizedben. Az elkülönítő diagnosztika azért lényeges, mert a felesleges megszorító étrend pszichés gondokhoz, az életminőség romlásához, sőt akár hiányállapotokhoz is vezethet.

Kulcsszavak: ételallergia, intolerancia, PFAS, IgE, földimogyoró-allergia, immunterápia

Hidvégi E: MYSTERIOUS PATHS OF FOOD ALLERGIES

Summary: Food allergy (FA) is a mysterious disease. The triggering allergens change by age, diverse symptoms arise based on different pathomechanisms. Diagnosis is not always easy, even in IgE-mediated forms, the implementation of food elimination-challenge tests is complicated, time consuming, expensive and can even be life-threatening after a history of anaphylaxis. In the treatment, in addition to the traditional elimination diet, innovative therapies have also appeared in the last decade. Differential diagnosis is important because an unnecessarily restrictive diet can lead to psychological problems, deterioration of the quality of life, and even nutritional deficiency.

Keywords: food allergy, intolerance, PFAS, IgE, peanut allergy, immunotherapy

Magy Belorv Arch 2024; 77: 33–37.

Levelezési cím: Dr. Hidvégi Edit
Semmelweis Egyetem Pulmonológiai Klinika
1083 Budapest, Tömő u. 25–29.
E-mail: hidvegi.edit@semmelweis.hu

DOI: 10.59063/mba.2024.77.1.3

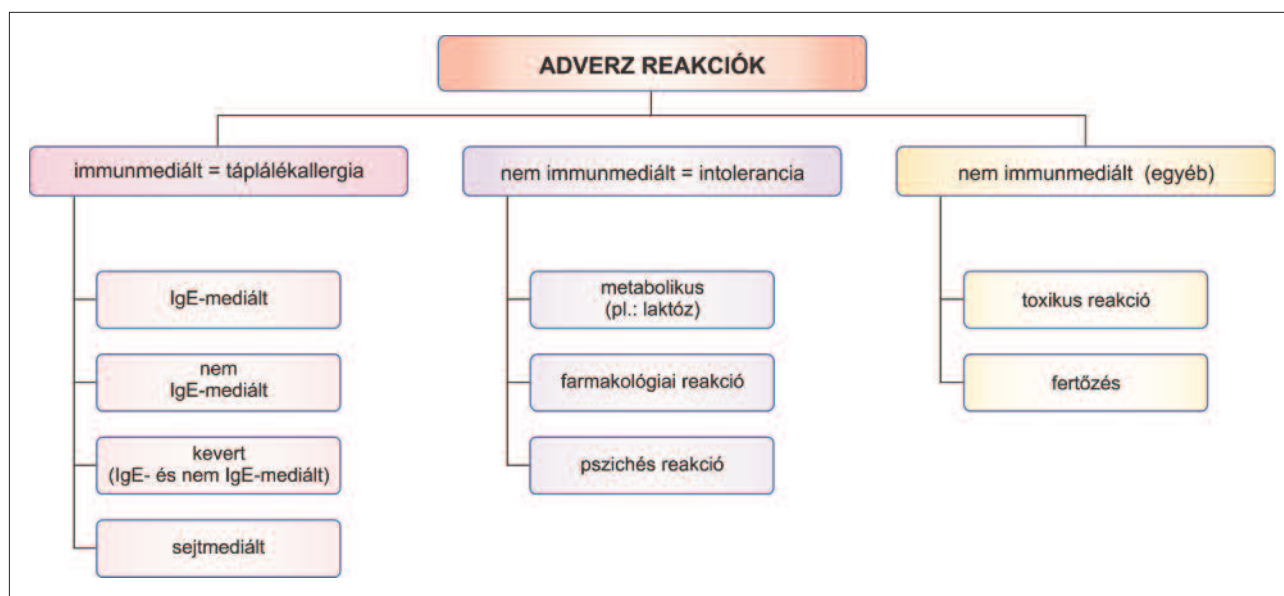
Bevezetés

A helyes diagnózis felállítása sokszor nehézségekbe ütközik. Ilyenek a ritka betegségek vagy azok, ahol több szervrendszer is érintett, és a szerteágazó tünetek miatt több szakorvos is vizsgálja a beteget, de a panaszok szintézise elmaradhat.

Az allergiás betegségeket semmiképpen nem nevezhetjük ritkának. Ezek egyik képviselője, az ételallergia (ÉA) azonban a felnőtt lakosság körében ritkább, mint azt sokszor feltételezik. Ez abból adódik, hogy a táplálékintoleranciáktól történő elkülönítése gyakran nem egyszerű. Az allergia és intolerancia közötti különbségtételt az is zavarja, hogy mindkettőre használjuk az „érzékenység” kifejezést. A diagnózist megkönnyíti, ha ismert a beteg atópiás hajlama, mert az ilyen egyéneknél jóval nagyobb az ÉA előfordulási valószínűsége. Többször megtörtént, hogy nemcsak a

beteg, hanem az egészségügyben dolgozó sem volt teljesen tisztában az allergia és az intolerancia közötti különbséggel. A helyes diagnózis felállítását megnehezíti, hogy sokszor nagyon hasonló panaszok jelentkeznek az allergén fehérjék által kiváltott immunológiai reakciók következtében, és a nem kívánt (adverz) tüneteket provokáló vegyületek gyomor-bél rendszerbe kerülése során. Egyes esetekben az ételek toxikus hatását, vagy valamilyen gasztrointesztinális fertőzés lehetőségét is ki kell zárni. Ezt a differenciáldiagnosztikai folyamatot mutatja be az 1. ábra.

Táplálékallergia esetén, bár az allergén elsősorban a gyomor-bélrendszerbe kerül, de a felszívódás révén szisztémás reakció is létrejöhét. A helyzetet bonyolítja, hogy ugyanazon élelmiszerben megtalálható az allergiát okozó fehérje és az intolerancia tüneteit kiváltó vegyület is.



1. ábra. A táplálékokra adott adverz reakciók differenciáldiagnosztikája

Csak néhány példa:

- Egy pohár tejben ott van a kazein, alfa-laktalbumin, béta-laktoglobulin, bovin szérumalbumin – a legfontosabb allergén fehérjék, de a laktóz is.
- A sajtban megtalálhatók a tejfehérjék, de a tiramin is, ami utóbbi egy biogén amin, és a hisztamin intoleranciához hasonló tüneteket okoz.
- Az alma is lehet allergén – elsősorban a nyírfapollen allergiás betegeknél fordul ez elő. Itt a Mal d1 és Mal d3 a két major allergén, de a fruktóztartalma is panaszokat okozhat, ha nagyobb mennyiségben fogyasztják.
- A hal nagyon egészséges táplálék, de a fehérjéje akár anafilaxiás reakciót is kiválthat az arra allergiásoknál. Emellett hisztaminban gazdag fajták is ismertek, de mivel könnyen bomlik a fehérjéje, fertőzést is könnyen kaphatunk egy rossz szul tárolt halételtől. Sőt egyes fajok méreganyagot tartalmaznak, ezért toxikusak is lehetnek.

Az ételallergia előfordulási gyakorisága

Sajnos pontos adat nem ismert, hogy mekkora az ÉA prevalenciája. Az önbevallásos felmérések csak az adverz reakciók gyakoriságát tudják megadni, pontos diagnózist csak zártabb populációk tudományos igényű vizsgálata, ételterheléses tesztek elvégzése révén kaphatunk. A nemzetközileg elfogadott adatok sem egységesek. Az ÉA prevalenciája gyermekkorban jóval nagyobb, mint felnőttkorban, és a jellemző allergének is különbözőek. Az egyes táplálékokra is külön bontva az 1. táblázatban található meg az adatok. Míg a csecsemő-, kisgyermekkorban tej-, tojás-, szója-, lisztallergia

„kinőhető”, azaz idővel kialakul az orális tolerancia az adott allergénre, a nagyobb gyermekekre és felnőttekre jellemző olajos magvakra, halra és tenger gyümölcseire jelentkező tünetek ritkán szűnnek meg. A pollenekkel keresztreakciót adó zöldségek, gyümölcsök nagyrészt az asztmás és allergiás náthás betegeknél okozhatnak kellemetlen tüneteket. Ezt korábban orális allergia szindrómának (OAS) neveztük, a legújabb nemzetközileg elfogadott javaslat a pollen food allergy syndrome (PFAS) elnevezés. Ez leggyakrabban kamaszkorban kezdődik. De az is ismert, hogy akiknek csecsemő-, kisdedkorában tojás- vagy tejallergiája volt, azok gyakrabban válnak felnőttkorukban asztmássá. Az atópiás hajlamú egyéneknél gyakori az étel poliallergia, azaz nemcsak egy, hanem többféle táplálék is kiválthatja a panaszokat.

1. táblázat. Az ételallergiák gyakorisága a leggyakoribb táplálékallergének szerinti bontásban gyermek- és felnőttkorban

	Gyermek	Felnőtt
összes	6-8%	2-3%
tej	2-3%	<0,1%
tojás	6%	<0,7%
olajos magvak	1%	1,8%
hal	2,3%	2,4%
PFAS	<1%	pollenallergiások 10%-a

PFAS: pollen food allergy syndrome

Tünetek

Az ÉA tünetei közül a bőrjelenségek a leggyakoribbak. Akutan (az allergén elfogyasztása után 3 órán belül) urtika, kipirulás, viszketés jelenik meg. A késői, nem IgE-mediált forma esetén az atópiás dermatitis a jellemző. A korai tünetek esetén akár a beteg maga is rájöhet, hogy melyik étel okozta a panaszokat, a késői megjelenésnél azt csak allergológiai vizsgálat, vagy allergén eliminációs-terheléses próba igazolhatja. A Quincke-oedémás tünetek is IgE mediált ÉA formához köthetők, anafilaxia is kialakulhat ezt követően. Gyakran kísérik légúti tünetek: köhögés, torokszorítás, fulladásérzés, de asztmás egyénekben valódi asztmás roham is kialakulhat. Az OAS (PFAS) tünetei közé tartozik az orrfolyás, tüsszögés, orrdugulás, azaz az allergiás rhinitis minden jelét mutathatja a beteg a polle-
nekkal keresztreakciót adó zöldségek, gyümölcsök fogyasztásakor. Szájnyálkahártya-bizsergést, nyelvzsibbadást, ajakkipirulást és/vagy -duzzadást, torokkaparást is gyakran panasznak ezek a betegek. Meglepő módon az ÉA-nak nincs mindig gyomor-bél rendszeri tünete, ha van, az lehet hasfájás, bélgörcs, puffadás, hasmenés, de egyes betegekben székrekedés is. Mivel ezek a laktóztolerancia tüneteinek is nagyrészt megfelelnek, ezért az ettől történő elkülönítés lényeges, de nagyon egyszerű. Amennyiben a panaszokat a laktózszegény tejtermékek (sajt, túró) is kiváltják, akkor merül fel a tejfehérje-allergia lehetősége, bár ennek felnőttkori kezdete extrém ritka. Inkább egyéb differenciáldiagnosztikai lehetőségekben érdemes gondolkodni: *Helicobacter pylori* okozta fertőzés, fruktózfel szívódási zavar, hisztaminérzékenység stb. Csecsemőkorban akár még anyatejes táplálás mellett is megjelenhet a véres széklet, mint a tejfehérje (vagy egyéb táplálék) allergia tünete. Ez az ÉA forma azonban nem az IgE mediált csoportba tartozik, ezért az anyai eliminációs diéta jó hatása vagy kolonoszkópia igazolja a FPIAP (táplálékfehérje indukálta allergiás proctocolitis) fennállását. Csecsemőkorban ÉA okozhat refluxos panaszokat, illetve későbbi életkorban az eosinophil oesophagitis jelzője lehet a protonpumpagátló és más reflux elleni terápia hatástalansága. Az ÉA hosszú távú következménye lehet csecsemőkorban a súlygyarapodás elmaradása.

A táplálékallergia legsúlyosabb akut következménye az anafilaxiás reakció, ami szerencsére nem túl gyakori, és időben történő megfelelő orvosi ellátás megmentheti a beteg életét. A tünetek kombinálódhatnak, nem mindenkinél jelentkezik az összes panasz.

Ritka és különleges tünet lehet a viselkedés változása, mely leginkább gyermekkorban figyelhető meg, ez szintén a nem IgE mediált formája az ÉA-nak. A FDEIA (food dependent exercise induced asztma, vagy anafilaxia – a tünetek súlyosságától függően), mint a neve is mutatja, szintén étkezéssel függ össze. Leggyakrabban lisztes étel vagy hal, tenger gyümölcsei fogyasztását követő 2-3 órában végzett nagyobb, hosz-

szabb ideig tartó erő kifejtés (pl. futás) váltja ki az allergiás tüneteket.

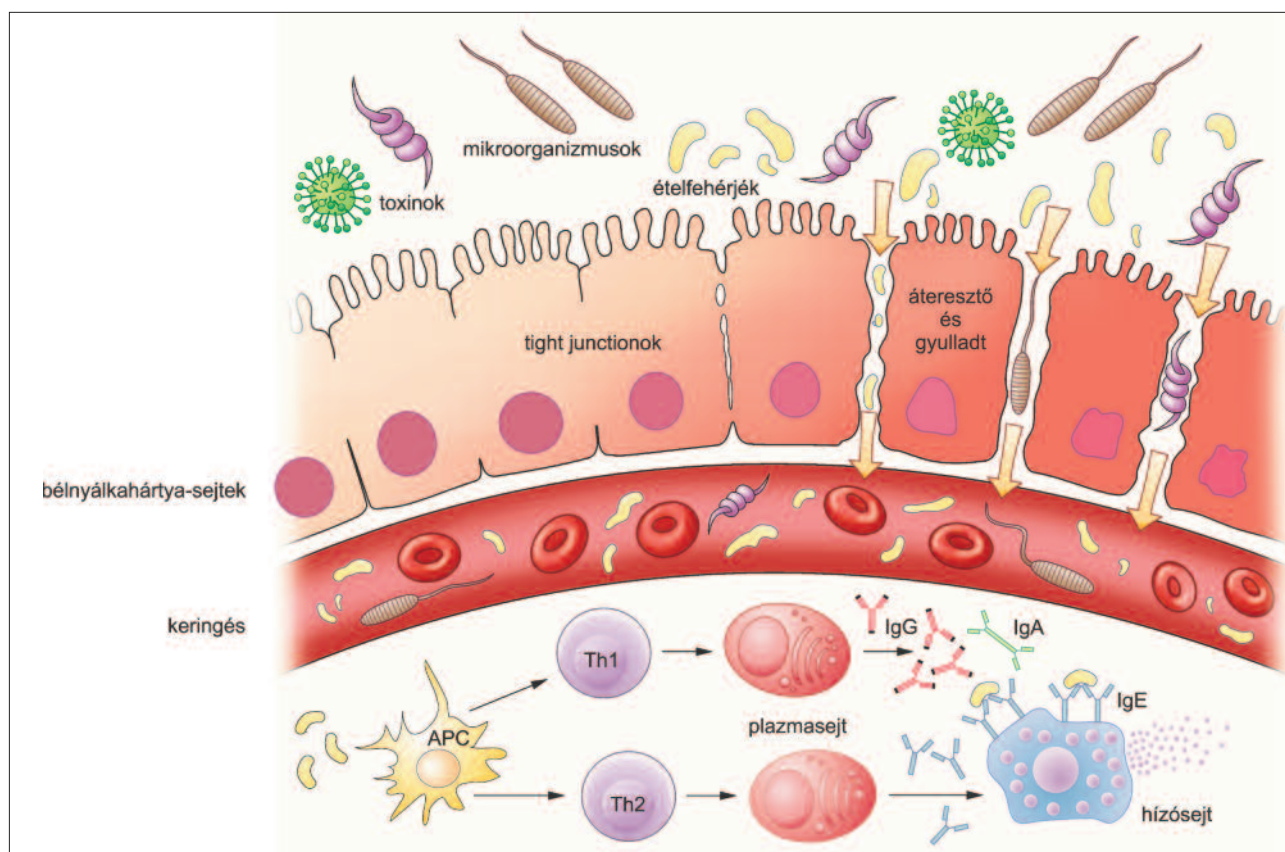
Diagnosztika

A diagnózis felállításakor az első lépés mindig az anamnézis felvétele. Ha ezt jól végezzük, egy csomó felesleges vizsgálatról megkímélhetjük a beteget. Már ekkor kiderülhet, hogy intoleranciáról van szó és nem allergiáról. Ilyenkor nutritív specifikus IgE panel vizsgálatot kérni eleve felesleges. Az IgG alapú tesztek úgyszintén elhagyhatók, mivel ezek csak arról adnak felvilágosítást, hogy a bél barrier funkciója sérült-e. Áteresztő bél szindrómában (leaky gut) a nagyobb fehérjemolekulák is bejuthatnak a bél lumenéből a keringésbe, ahol mindenkiben egy IgG típusú ellenanyag termelése indul be (2. ábra). A leggyakrabban fogyasztott és a legerősebb antigenitással rendelkező táplálékok fognak pozitív reakciót adni. Sajnos ennek alapján orvosi (allergológusi) szakvélemény nélkül sokan kezdenek felesleges diétába. A tej, tojás és búza ellen lesz a leggyakrabban magas az IgG ellenanyag szintje és ezen alap élelmiszerek kihagyása az étrendből bonyolult és költséges. Sokkal fontosabb lenne annak utánajárni, hogy mi okozta a bélnyálkahártya-sérülést: fertőzés, antibiotikumszedés, hosszas protonpumpa-gátló kezelés, a bélflóra egyensúlyának felborulása, vagy coeliakia, gyulladós bélbetegség is lehet a panaszok hátterében.

A specifikus IgE meghatározás eredménye sem mindig egyértelmű. Lehet, hogy csak szenzitizációval állunk szemben egy kissé magasabb ellenanyag szint esetén, és a való életben az adott étel elfogyasztása nem okoz tünetet. A spec. IgE vizsgálat helyettesíthető bőrpróbával (prick teszt), az esetek jelentős részében (>90%) hasonló eredményt kapunk. Lehetőség van úgynevezett molekuláris allergológiai vizsgálatra (komponens alapú meghatározásra) is, amikor a vérből szubszekifikus IgE ellenanyag szintet határozzuk meg. Ennek prognosztikai jelentősége lehet: a kazeinallergia tovább fennáll, mint az alfa-laktalbumin, vagy béta-laktoglobulin-érzékenység. Másrészt ezen utóbbi két allergén hőlabilis, tehát főzés/sütés során módosulnak az epitópjaik. Másrészt például földimogyoró-allergia esetén a spec. IgE akkor is pozitív lesz, ha a beteg csak a nyírfapollennel keresztreakciót adó Ara h8-ra érzékeny, ami OAS-t vált ki, de az anafilaxiás reakcióra hajlamosító szubszekifikus allergénekre (Ara h1, 2, 3, 6) negatív eredményt kapunk.

Kezelés

Az allergiás panaszokat kiváltó táplálék kihagyása az étrendből a betegek számára is kézenfekvő megoldás, de annak kivitelezése már nem olyan egyszerű. A betegnek vásárláskor minden alkalommal figyelnie kell az élelmiszerek feliratozását, az otthoni ételkészítéskor a kontamináció elkerülését. Különösen nehéz helyzet-



2. ábra. Átteresztő bél szindróma következtében létrejövő immunreakciók

ben van, akinek anafilaxiás reakciója lehet valamilyen ételtől, mert neki a vendégség vagy az éttermi étkezés is veszélyeket hordoz. Bizonyos esetekben (IgE-mediált forma) az allergén kis mennyisége is súlyos reakciót képes kiváltani. A nem IgE-közvetített formában kis mennyiségű allergéntől vagy nem lesz panasz a betegnek, vagy csak enyhe késői reakció jelentkezik, ami tolerálható. Allergiás bőr- és orrtünetek esetén jó hatású lehet az antihisztamin bevétele, sípoló légzőskor hörgőtágító használata vagy kortikoszteroid adása. Anafilaxia fellépésekor, vagy akár annak megelőzésére is (kizárólag, ha igazolt anafilaxia hajlama van a betegnek és tudottan ilyen allergénnel került kapcsolatba – elfogyasztotta, vagy belélegezte) adrenalin autoinjektor használata szükséges. Ezt követően a beteg 24 órás kórházi (sürgősségi osztályos) megfigyelést igényel.

Jó-e a gyakori diétahiba? A legújabb vizsgálatok szerint ez úgy működhet, mint az egyéb allergiás betegségekben az immunterápia. Az allergén hőkezelt (csökkentett, vagy módosított allergénitását) minimális mennyisége napi gyakorisággal adva blokkoló IgG4 molekulák megjelenését idézi elő, amik az IgE-szint csökkentése révén enyhítik az allergiás reakció súlyosságát és emelik az elfogyasztható küszöbdózis értékét. Az immunterápia otthoni kivitelezésekor a tejet és a

tojást süteménybe sütve (hosszú ideig tartó, magas hőfokon történő hőkezelése az allergén fehérjének), annak morzsányi darabját lehet elfogyasztani, ha a betegnek nem volt korábban ezektől anafilaxiás reakciója, és orvosi felügyelet mellett már egyszer az ételterhelés megtörtént, súlyos akut reakció nélkül. Amennyiben az anamnézisben az otthoni véletlen diétahibák következtében is csak enyhe tünetek jelentkeztek, akkor is javasolhatjuk ezt a kezelési formát.

A földimogyoró-allergia fennállásakor azonban az otthoni terhelés sok veszélyt rejt magában. Nemzetközileg már rendelkezésre áll az a gyári készítmény, ami kapszulázott formában minimális mennyiségben tartalmazza a földimogyoró tisztított allergénjét, és immunterápiára alkalmas felhasználási javaslatot kapott. Egy földimogyoró-allergént tartalmazó epikután tapaszt szintén forgalomba került más országokban, aminek kisebb az anafilaxiát kiváltó hatása. Hazánkban még nem nagyon használatosak ezek a készítmények, beszerzési nehézségek miatt.

Irodalmi adatok szólnak amellett, hogy az antiIgE hatású omalizumab is adható lenne az anafilaxiás reakcióra hajlamos egyéneknek az immunterápia során, de erre sincs jelenleg hivatalos magyar ajánlás.

Az ételintoleranciák kezelése – a diéta mellett –

könnyebben megoldható: az adott enzim (laktáz-, fruktózfelszívódást segítő enzim, diamin-oxidáz) pótlása sokat segít a beteg életminőségének javításában.

Megelőzhető-e az ételallergia?

Az atópiás hajlam öröklődik, ezért az ilyen családba született gyermeknek nagyobb valószínűséggel alakul ki ÉA-ja, ha

- anyatej helyett tejalapú tápszert kap. A hipoallergén tápszerek 4–6 hónapos korig előnyt élveznek ezeknek a csecsemőknek a táplálásában a tejalapú tápszer helyett, de mindenképpen a szoptatás a legjobb. Mivel az anyatejbe minimális (nanogrammos) mennyiségben bejutnak az anya által elfogyasztott fehérjék, ezért ajánlott, hogy az anya átlagos mennyiségben fogyassza a lehetséges allergéneket: a tejet, a tojást és az olajos magvakat is. Így könnyebben alakul ki a csecsemőben az orális tolerancia ezekkel a táplálékokkal szemben. Diétáznia az anyának csak akkor kell, ha vagy neki, vagy a gyermeknek valamilyen allergiás tünete van;
- csecsemőkori atópiás dermatitis esetén feltétlenül szükséges a helyes bőrápolás, zsírosítás, mert a bőrön keresztüli szenzitizáció fokozza az ÉA kialakulásának lehetőségét;
- legújabb vizsgálatok igazolták, hogy a földimogyoró-allergia gyakoribb azokban az országokban, ahol későn vezetik be a csecsemő táplálásába ezt az allergént. Ezért jelenleg a nemzetközi csecsemőtáplálási ajánlás is azt az elvet követi, hogy csecsemők számára készített földimogyoró-allergént tartalmazó ételt még a szoptatás ideje alatt (kb. 6 hónapos korban) lehet adni megelőzés céljából;
- a PFAS tüneteinek megelőzésére az orális antihisztaminok és szükség esetén intranasalis szte-

roidok alkalmazása ajánlott. A pollenek elleni immunterápia hatása kiváló az orr- és szemtünetekre, az ÉA-s panaszok enyhítésére azonban egyelőre kétséges;

- a bélflóra egyensúlyának megteremtése, az át-eresztő bél szindróma megszüntetése csecsemő- és felnőttkorban is minden szempontból előnyös: az allergének nem, vagy csak kisebb mennyiségben jutnak át a bélfalon, az intoleranciát kiváltó anyagokat pedig a bélbaktériumok felhasználják saját anyagcsere-folyamataikhoz, ezzel enyhítve a tüneteket.

Irodalom

- Metcalf DD, Sampson HA, Simon RA:** Food allergy. Adverse reactions to foods and food additives. 2014 Blackweell Publ.
- Hidvégi E:** Allergiás reakció zöldségtől-gyümölcstől – az orális allergia szindróma. Magyar Családorvosok Lapja 2008; **2**: 7-9.
- Hidvégi E:** Ételallergiás beteg a háziorvosi rendelőben. Háziorvos Továbbképző Szemle 2008; **13**: 8-11.
- Hidvégi E:** Táplálékallergiák – gyakorlati ismeretek az ételallergiák és -intoleranciák elkülönítéséről. Orvostovábbképző Szemle 2013; **20**: 69-74.
- Hidvégi E:** Felnőttkori táplálékallergiák tünetei, diagnosztikája és kezelése. Háziorvos Továbbképző Szemle 2016; **21**: 227-231.
- Hidvégi E:** Az allergén komponens meghatározás szerepe a táplálékallergia diagnosztikájában. Medicina Thoracalis 2016; **69**: 109-110.
- Hidvégi E:** Táplálékallergiák és -intoleranciák kezelési lehetőségei. Háziorvos Továbbképző Szemle 2017; **22**: 217-220.
- Warren CM, Jiang J, Gupta RS:** Epidemiology and burden of food allergy. Curr Allergy Asthma Rep 2020; **20**: 6-18. doi: 10.1007/s11882-020-0898-7.
- Karoliny A:** A táplálékallergia a gasztroenterológus szemével. Gyermekgyógyászat 2023; **74**: 198-203.
- Nagy A, Csáki Cs, Réthy LA:** A táplálékallergia allergológiai szempontjai. Gyermekgyógyászat 2023; **74**: 204-210.

A HEPATIKUS ENCEPHALOPATHIA JELENTŐSÉGE A GYAKORLATBAN

Dr. Folhoffer Anikó, Dr. Szalay Ferenc

Belgyógyászati és Onkológiai Klinika, Semmelweis Egyetem, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS: A hepatikus encephalopathia a máj elégtelen működéséhez és/vagy a portalis keringés zavarához társuló, pszichés, neurológiai, neuromuscularis zavarokkal járó tünetegyüttes, az agyat érintő más betegség nélkül. Lehet reverzibilis, de súlyos esetben a beteg halálához vezethet. Heveny és idült májbetegséghez társulhat. Nagy teher a beteg és a társadalom számára. Kialakulásában endogén és exogén faktoroknak lehet szerepe. A hepatikus encephalopathia miatt kórházba kerülő betegek túlélése egy év múlva 42%, 3 év múltán már csak 23%. A gyakorlat szempontjából fontos, hogy a kezdeti stádiumok észrevétlenek, csak elektrofiziológiai, pszichometriai vizsgálattal mutathatók ki, holott a reflexidőt, az intellektuális működéseket, a helyzetfelismerést, a magatartást lényegesen befolyásolják. Mindez az országúti közlekedésben kockázati tényezőt jelent. A patomechanizmus, az osztályozás, a diagnózis, a kezelés lehetőségeinek összefoglalását követően rövid történelmi áttekintés adnak a szerzők az ammónia és a hepatikus encephalopathia kapcsolatáról.

Kulcsszavak: hepatikus encephalopathia, osztályozás és kezelés, májcirrhosis, ammónia

Folhoffer A, Szalay F: THE IMPORTANCE OF HEPATIC ENCEPHALOPATHY IN PRACTICE

SUMMARY: Hepatic encephalopathy is a syndrome of psychiatric, neurological, neuromuscular symptoms because of liver insufficiency or portosystemic shunt without other brain disease. It is possible reversible, but it can result in death. It can occur in those with acute or chronic liver disease. It causes huge burden both for the patient and the society. Episodes can be triggered by endogenous and exogenous factors. Survival of patients hospitalized because of hepatic encephalopathy is 42% at one year and only 23% at three year following hospitalization. From practical point of view, it is important, that early stages of encephalopathy can only be detected by psychometric or electrophysiological tests, meanwhile seriously influence the reflex time, the intellectual function, the behavior, and situational awareness. All these are risk factors in road traffic. After discussing the classification, diagnosis, treatment possibilities a short historical review follows about the ammonia and its connection to hepatic encephalopathy.

Keywords: hepatology, hepatic encephalopathy, classification, liver cirrhosis, ammonia

Magy Belorv Arch 2024; 77: 38–44.

Levelező szerző: Dr. Folhoffer Anikó
Semmelweis Egyetem, Belgyógyászati és Onkológiai Klinika
1083 Budapest, Korányi S. u. 2/a.
E-mail: folhoffer@gmail.com

DOI: 10.59063/mba.2024.77.1.4

Bevezetés

A hepatológia területén tapasztalt gyors fejlődésnek köszönhetően az utóbbi években a máj számos betegségének a kezelése lényegesen javult. Mára pl. a hepatitis C vírus által okozott májbetegség közel 100%-ban gyógyítható. Hepatitis B vírus miatt is egyre kevesebb alkalommal van szükség májátültetésre. A növekvő gyakoriságot mutató nem alkoholos zsírmáj kezelésében is vannak ígéretes új gyógyszerek. Ugyanakkor a már kialakult májsugor és a szövődményeinek keze-

lése továbbra is fontos gyakorlati probléma. A májcirrhosis világszerte a 11. a halálokok között, 2016-ban az összes halálozás 2,2%-áért volt felelős.¹ Ezért különösen fontos e betegség egyik szövődményének, a hepatikus encephalopathiának az ismerete és kezelése.

Az újabb tan- és szakkönyvekben, a nemzetközi útmutatókban^{2, 3} és közleményekben kitűnő összefoglalók olvashatók a hepatikus encephalopathia patomechanizmusáról, diagnosztikájáról és kezelési lehetőségeiről.^{4, 5} Ebben a közleményben kiemelünk néhány gyakorlati szempontból fontos kérdést.

A prognózis szempontjából fontos adat, hogy a hepatikus encephalopathia miatt kórházba kerülő betegek túlélése egy év múltán 42%, három év múlva már csak 23%.² A heveny májelégtelenség mint önálló entitás definíciójához hozzátartozik a magas INR érték mellett a hepatikus encephalopathia bármely stádiuma, kimutatható korábbi májbetegség nélkül. Az akut májelégtelenség az összes májelégtelenség okozta halálozás 8%-a. Magyarországon minden évben számolni kell a gyilkos galóca okozta májelégtelenséggel és az ehhez társuló encephalopathiával.

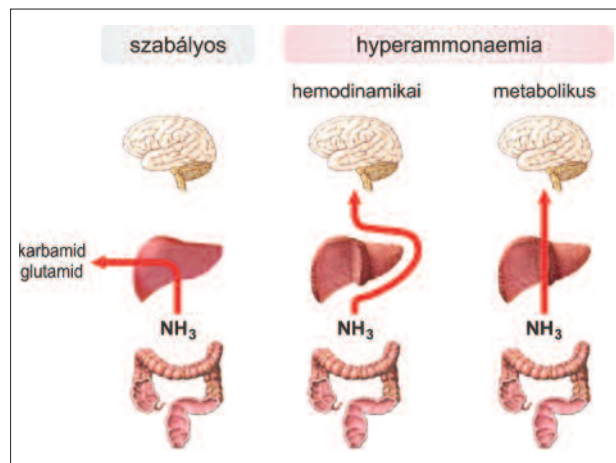
A gyakorlat szempontjából fontos, hogy hepatikus encephalopathia kezdeti stádiumai észrevétlenek, csak elektrofiziológiai, pszichometriai vizsgálattal mutathatók ki, holott a reflexidőt, az intellektuális működéseket, a helyzetfelismerést és a magatartást lényegesen befolyásolják. Mindez az országutakon közlekedő gépjárművezetők és a közlekedés egyéb résztvevői számára kockázati tényezőt jelent. Gépjárművezetői szimulációs vizsgálatok bizonyították, hogy az ammóniaszint emelkedése rontja a teljesítményt már akkor is, amikor az encephalopathia nyilvánvaló tünetei még nem látszanak. Mindig érdemes arra gondolni, hogy maga az orvosi ténykedés, például vízhajtók túlzott adása is provokálhatja az encephalopathia tüneteinek megjelenését. Ezt érdemes a kiváltó faktorok sorában számításba venni.

A hepatikus encephalopathia kezelésében az alapelvek lényegesen nem változtak, de van néhány új szempont, főleg az akut májelégtelenség kezelésében. Röviden összefoglaljuk a hepatikus encephalopathia és az ammónia szerepének gyakorlati és orvostörténeti szempontból fontos állomásait is.

Meghatározás és jelentőség

A hepatikus encephalopathia súlyos, heveny vagy idült májkárosodáshoz, többnyire májcirrhosishoz vagy por-

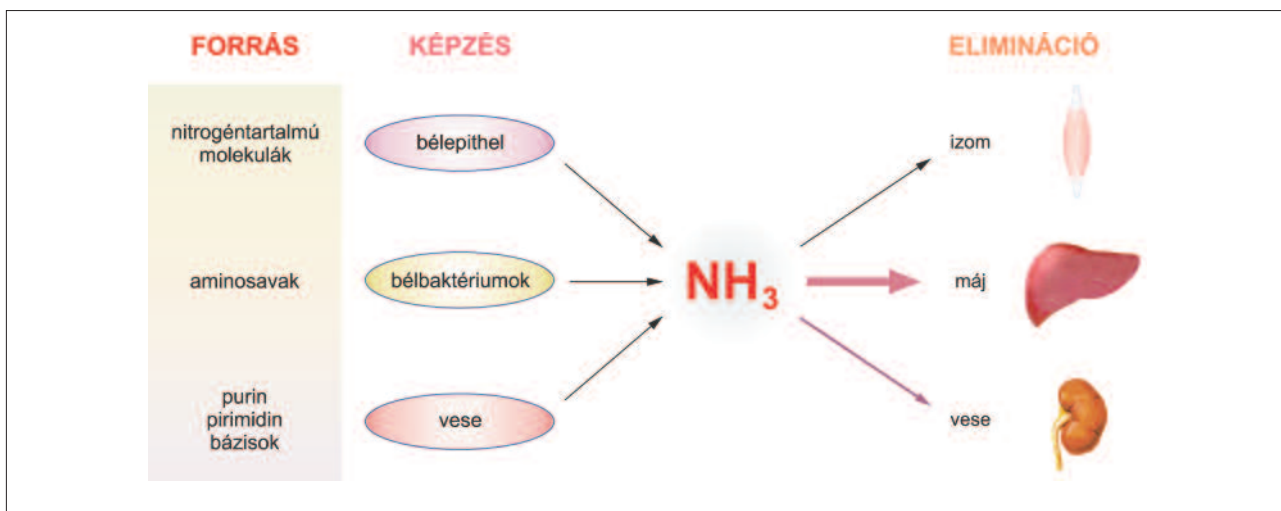
tocavalis shunt-höz társuló kognitív, valamint neuromuscularis működészavarral járó állapot, amely lehet reverzibilis, de súlyos esetben halált okoz. Jelentősége mind a beteg, mind a társadalom szempontjából nagy. Komplex patomechanizmusa részleteiben máig nem tisztázott, de az bizonyos, hogy az ammóniának kulcs szerepe van. Az ammónia útját mutatja ép és kóros körülmények között az 1. ábra.



1. ábra. Az ammónia útja ép és kóros körülmények között

Egészségesekben a máj méregteleníti az ammóniát karbamid és glutamin képzése révén. Portoszisztémás shunt esetén a bélből jövő ammónia elkerüli a májat és az agyba jutva encephalopathiát okoz. Súlyos májsérülés esetén a máj nem képes az ammóniát metabolizálni, s az változatlan formában kerül az agyba

Súlyos fokú májbetegségben a hiányos méregtelenítő funkció következtében felhalmozódó toxikus anyagok (ammónia, merkaptán, fenol, zsírsavak, γ -aminovajsav/GABA) az agy működészavarát okozzák.⁶ Ennek számos tünete lehet, az alvás-ébrenlét ciklus felbo-



2. ábra. Az ammónia képződése és eliminációja

ulásától, koncentrációs zavaroktól, a meglassultságtól egészen a májkómáig, ami végül a beteg halálához is vezethet.⁷ Legalább ennyire fontos azonban az enyhe stádium felismerése is, amikor még a tüneteket speciális vizsgálatok nélkül észre sem lehet venni, viszont ez a rejtett állapot a mindennapi életben, pl. építkezéseken, autóvezetésben súlyos kockázatokat, veszélyeket rejthet. Az ammónia képződésének és eliminációjának mechanizmusát mutatja a 2. ábra.

A hepatikus encephalopathia osztályozása

A kiváltó okok alapján három típust említ az irodalom. Az „A” típus az akut májelégtelenség részjelensége, a „B” típus a portosystemás bypassok, shuntók következtében alakul ki, a „C” típust pedig a májcirrhosis okozza.³ A hepatikus encephalopathia a májbetegség dekompenzációját jelzi, csakúgy, mint a varixvérzés vagy az ascites.

Kialakulhat endogén okok – krónikus májbetegség okozta májelégtelenség (alkoholos, vírusos májkárosodás, cholestaticus májbetegségek, anyagcsere-betegségek, Budd–Chiari-szindróma stb.) végstádiumában –, illetve exogén okok – gyógyszer intoxikáció, gombamérgezés, túlzott fehérjebevitel, iatrogen hatás (szedatívumok, benzodiazepinek, analgetikumok, túlzott diuretikumhasználat) – következtében is. A neurológiai és pszichiátriai tünetek széles spektrumát láthatjuk.⁷ A portalis encephalopathiát nemcsak az alapbetegség és annak súlyossági fokozata, hanem megjelenése és időbeli lefolyása szerint is osztályozhatjuk. Így elkülöníthetjük az epizodikus, a visszatérő vagy a folyamatosan fennálló formáját.

Stádiumok szerinti osztályozás (West Haven kritériumok alapján)

- Minimális eltérés, vagy 0 stádium
A mentális állapotváltozás nyilvánvaló klinikai jele nélkül, csak a különböző pszichometriai, neuropszichiátriai tesztek mutatnak eltéréseket. Valójában nincs egyértelmű diagnosztikai kritériuma, a helyi szokások, szakértői vélemények határozzák meg. A minimális hepatikus encephalopathia (MHE) utólag került a West Haven kritériumok elé.
- I. fokozat:
 - kezdődő álomosság, meglassultság, az alvás-ébrenlét ciklus felborulása,
 - eufória vagy nyugtalanság, zavartság,
 - figyelemhiány, a koncentrálókéesség zavara.
 Térben és időben még orientált a beteg, de már megfigyelhető bizonyos viselkedészavar, kognitív károsodás. A klinikai eltérések többnyire nem reprodukálhatóak.
- II. fokozat:
 - letargia, apátia, időbeli dezorientáció, személyiségváltozás,

- Asterixis – flapping tremor: a posturalis tónus elvesztésével egy féle negatív myoclonusnak felel meg (nem csak a kezeken, de a lábakon, szemhéjon, nyelven is megfigyelhető).
- Hypertonia, hyperreflexia, pozitív Babinski-jel, az ínreflexek hiánya.
- III. fokozat:
 - Somnolencia, ingerekre még válaszol, de magára hagyva elalszik a beteg. Ébresztve nagyon zavart, bizarr viselkedést mutathat.
 - Már térben is dezorientált.
 - A beteg szinte állandóan alszik, de ébreszthető, a corneareflex és az ínreflexek megtartottak, kezdődő foetor hepaticus. A flapping tremor még megfigyelhető, EEG eltérések.
- IV. fokozat:
 - Coma – már fájdalomingerre sem reagál a beteg.
 - A corneareflex hiányzik, jellegzetes foetor hepaticus, EEG eltérések.
 Speciális neurológiai eltérés a hepatikus myelopathia – hosszú ideje fennálló portocavalis shunt esetén, súlyos motoros károsodással, ami többnyire mentális diszfunkcióhoz is vezet. Paraplegiával, progrediáló spaszticitással, az alsó végtagok gyengeségével és hiperreflexiájával járhat. A hepatikus encephalopathia standard, ammónia-szintet csökkentő kezelésére nem reagál, de a májátültetés a folyamatot visszafordítja.

Gyakorlat számára leegyszerűsített osztályozás

Rejtett (covert) és nyilvánvaló (overt) hepatikus encephalopathia 8, aminek kapcsolatát a többi osztályozási formával a 3. ábra mutatja.

HE OSZTÁLYOZÁS – AASLD/EASL GUIDELINE				
típus	fokozat		időszakosság	spontán vagy provokált
A _{CUTE}	MHE* 0	covert rejtett	epizodikus	spontán
	1 West Haven			
B _{YPASS}	2 West Haven	overt látható	visszatérő < 6 hó	provokált
	3 West Haven			
C _{IRRHOSIS}	4 West Haven		tartós	

MHE*: minimális hepatikus encephalopathia

3. ábra. A hepatikus encephalopathia osztályozása az Amerikai Májkutató Társaság (AASLD) és az Európai Májkutató Társaság (EASL) ajánlása alapján

A gyakorlat számára egyszerűsített két forma, a rejtett és a látható megjelenés

A hepatikus encephalopathia diagnózisa

A diagnózis a klinikai tünetek, a neuropszichiátriai tesztek, a laboratóriumi és a képalkotó vizsgálatok együttes értékelésén alapul. Legfontosabb adat az ammóniaszint, ami azonban nem mutat szoros összefüggést az állapot súlyossági fokozatával.

Klinikai tünetek és jelek

A fent részletezettek szerint fel kell mérni a beteg általános állapotát, vitális paramétereit, éberségét, orientáltságát, pszichiátriai és neurológiai tüneteit, a folyadékegyensúlyt, a tápláltsági állapotot, azonosítani kell az alapbetegséget, keresni szükséges a kiváltó (precipitáló) tényezőket.

Neuropszichiátriai tesztek

Egyetlen biokémiai próba sem ér annyit egy kezdődő májelégtelenség diagnosztizálásában, mint a gondos klinikai megfigyelés. Nagyon látványosan követhető a beteg állapota az íráspróbával, ugyanakkor manapság már elvárható, hogy a különböző teszteket, vizsgálatokat számszerűsített, pontszerű rendszerben is rögzítsük, ami azokat később ismételve objektív összehasonlításra ad lehetőséget. A különböző tesztek más-más eredményt adnak, ezért érdemes több tesztet kombinálva alkalmazni.^{9, 10}

Portosisztémás encephalopathia (PSE) szindróma teszt: Öt, csupán papírt-ceruzát igénylő rajzos része van: számok összekötésével, az így összeálló kép felismerésével, vonalvezetéssel.¹¹ A beteg kognitív és pszichomotoros képességeit, a látási és motoros koordinációt méri fel.

A vonalvezetési próba végzésekor két párhuzamos vonal közé kell egy harmadikat húzni. Ez olyan ügyességet kíván, mint gépjárművezetéskor elkerülni a bal és a jobb oldali árkot.

Critical Flicker Frequency teszt (Fényfelvillanási teszt): Különböző frekvenciájú vibráló fényeket lát a beteg és jeleznie kell, hogy mikor látja a jelet folyamatos fényként.¹² Ez a teszt speciális felszerelést, mindkét szemmel való megfelelő éleslátást és színlátást igényel.

Folyamatos reakcióidőt felmérő teszt: A felismert hangra a megfelelő gombot kell megnyomni a betegnek.¹³ Reakcióidőt mér. Előnye, hogy nem befolyásolja a beteg életkora, neme, a tanulás vagy a fáradtság.

Színfelismerő, illetve párosító teszt: Különböző színű betűkkel kiírt színneveket kell a betegnek felismernie. Könnyen használható ágy mellett akár mobil applikációként, illetve előre elkészített kártyákkal is.¹⁴ Reakcióidőt, kognitív diszfunkciót mér.

EEG elektroencephalográfia: A beteg kooperációja nélkül tudja felmérni az agykérgi működést. Egyéb etiológia kizárásában is segítséget jelent.¹⁵

Laboratóriumi tesztek

A magas ammóniaszint önmagában sem diagnosztikus, sem a stádiumot vagy prognózist meghatározó értékkel nem bír,^{16, 17} mégis fontos adat hepatikus encephalopathia megítélésében. A normális tartományban lévő ammónia ugyan nem zárja ki a hepatikus encephalopathia lehetőségét, de ilyen esetben érdemes egyéb okokat keresni a kóros agyi működés hátterében. Számos egyéb toxikus metabolit is okozhat májelégtelenségben hasonló tüneteket, amelyeket azonban rutinszerűen nem mérünk. A klinikai tünetek mellett az ammóniaszint meghatározása mégis segíthet a kezelés hatékonyságának, a hospitalizáció szükségességének, a betegség progressziójának (transzplantációmentes túlélésnek) a megítélésében. El kell különíteni a hasonló tüneteket okozó vesekárosodást, illetve egyéb metabolikus okokat (hyponatraemia stb.). Ammóniaszint emelkedése előfordulhat májbetegség nélkül, például hematológiai betegségekben, mint például a myelomában.

Radiológiai jelek

Koponya-CT és MR

Nincs kizárólagosan erre a kórképre jellemző patognomikus eltérés a képalkotó vizsgálatokkal. Fontos viszont a hasonló tüneteket mutató egyéb okok, pl. az intracranialis vérzés kizárása a képalkotó vizsgálatok segítségével.

A hepatikus encephalopathia kezelése

A *heveny májelégtelenséghez* társuló encephalopathia kezelésében természetesen fontos az alapbetegség, a kiváltó ok kezelése. A lehetőségek korlátozottak. A paracetamol által okozott akut májelégtelenség esetén a kellő időben adott acetilcisztein kedvező hatását bizonyították. A gyilkos galóca által okozott májelégtelenségben a nagy adagban, intravénásan adott silibinin és D-penicillin segíthet. Autoimmun hepatitishez társuló heveny májelégtelenség esetén a nagy adag kortikoszteroid adása indokolt.

A gyógyszeres kezelés és életmódbeli változtatások ellenére progrediáló encephalopathia esetén áthidaló megoldásként különböző májpótló kezelések jöhetnek szóba.¹⁸ Néhány kórházban helyben is elérhető, másutt a mobil ferezis állomás segítségét kérhetik a kollégák.

Beszámoltak a cytosorb (molekulanagyság szerint, közöttük toxinokat, ammóniát megkötő polimer oszlop) kedvező hatásáról is. Sok esetben csak a májátültetés szünteti meg az encephalopathiát, és hozhat gyógyulást.

A májcirrroshoz társuló encephalopathia kezelése

Az idegrendszeri tünetek a májcirrrosis etiológiájától függetlenek. Az encephalopathia kezelésében fontos a

1. táblázat. A hepatikus encephalopathia kezelése

A kiváltó ok megszüntetése
gyomor-bélrendszeri vérzés
székrekedés
infekció
túlzott vízhajtás
túlzott fehérjebevitel
A bél tisztítása
beöntés
Laktulóz/Lactitol
egyéni adagolás
naponta 2-3-szor legyen lágy széklet
Nem felszívódó antibiotikum
rifaximin
Ammónia metabolizmusát segítő
L-ornicetil L-aszpartát (LOLA)
elágazó szénláncú aminosavak (BCAA)
Súlyos állapotokban
cytosorb
májátültetés

kiváltó ok megszüntetése, az újabb epizód megelőzése. A kezelés fő iránya az ammóniaszint csökkentése. A leggyakoribb kiváltó okokat az 1. táblázat mutatja.

A gyomor-bél rendszeri vérzés megszüntetése. A vérzés leggyakrabban nyelőcsőviszérből, ritkábban gyomorvarixból származik. A bélcsatornába jutó nagy fehérjetartalmú vérből képződő ammónia a portoszisztémás shunt útján közvetlenül az agyba jut és okoz encephalopathiát. Emellett szerepe van a máj csökkent méregtelenítő kapacitásának is. A kezelés célja a hemodinamikai stabilitás elérése, a vérzés megszüntetése és a bél dekontaminációja, valamint az újabb vérzés megelőzése.

Székrekedés megszüntetése. A főleg a vastagbélben, a baktériumok által képzett ammónia eltávolításának legegyszerűbb és legolcsóbb módja a beöntés. Fontos, hogy a beöntő folyadék ne csak az alsó szakaszba, hanem végig, a coecumig jusson fel.

Nem felszívódó diszacharidok. Laktulóz, lactitol olyan szintetikus diszacharidok (galactosido-glukóz), amelyeket az emberi bélnyálkahártya sem felszívni, sem lebontani nem képes, ezért változatlan formában jutnak a vastagbélbe, ahol a baktériumok metabolizálják. A laxatív hatás önmagában kedvező, de a béltartalom savas irányba történő eltolása, a pH redukció, a bélflóra megváltoztatása mind-mind az ammónia képzés csökkentése irányába hat. Az adag egyéni. Nemzetközi ajánlások szerint annyit kell adni, hogy a betegnek naponta kétszer legyen lágy széklete.

Nem felszívódó antibiotikum (rifaximin). A kezelés célja az ammóniát termelő baktériumok csökkentése. Intermittáló kezeléssel az újabb encephalopathiás epizódok gyakorisága és súlyossága csökkenthető.

Infekciók kezelése. Nemcsak a spontán bakteriális peritonitis, hanem egyéb fertőzések, mint a pneumo-

nia, húgyúti infekció is provokálja az ammóniaszint emelkedését és az encephalopathiát.

Gyógyszerek által kiváltott epizódok. A túlzott vízhajtókezelés, a benzodiazepinek és egyéb idegrendszerre ható gyógyszerek is okozhatnak hepatikus encephalopathiás epizódot.

Az ammónia eliminációját segítő gyógyszer az L-ornicetil-L-aszpartát (LOLA), ami szájon át adható.

Elágazó szénláncú aminosavak (BCAA: branched-chain amino acid).

A fehérjemegszorítást illetően változott az álláspont. Noha a túlzott fehérjebevitel kiválthatja az encephalopathiás epizódot, a megfelelő mennyiségű fehérjebevitel (kb. 1 g/ttkg/nap) szükséges a sarcopenia, az izomtömeg csökkenésének megelőzése céljából, tehát helytelen a tartós fehérjemegszorítás.

Diétás ajánlások, életmódbeli tanácsok

Javasoljunk többszöri kis étkezéseket a betegnek, esti „nass” az éjszakai éhezés kivédésére, hiszen a máj rakározó funkciója is károsodott.

Megfelelő energia- (napi 35–40 kcal/ttkg), fehérje- (1,2–1,5 g/ttkg) és szénhidrátbevitel szükséges. Fehérjemegszorításra csak a súlyos fokú hepatikus encephalopathia esetén, néhány napig van szükség, később a megfelelő tápláltsági állapot elérése az elsődleges, ami a hosszú távú túlélést javítja. Lényeges a megfelelő vitamin- és nyomelempótlás is. Az elágazó szénláncú aminosavak, a növényi fehérjék előnyben részesítendők. A malnutríció vizsgálata (HE 75%-a!) különböző módszerekkel történhet. Ide tartozik a bioimpedancia, a DEXA mérés, a sarcopenia mérése a váll körüli, illetve glutealis izomzat vizsgálatával (pl. a székből fel tud-e kelni beteg, lépcsőzés problémát jelent-e számára?)

A megfelelő tápanyagbevitel megítéléséhez segít a személyre szabott dietetikai konzílium. A megfelelő testtömegeloszlás, a sarcopenia kivédése nem valósítható meg a rendszeres mozgás, gyógytorna nélkül.

A beteg jólétéhez hozzátartozik a pszichés támogatás és a családtagok oktatása is.

Hepatikus encephalopathiás epizód és újabb epizód megelőzésének gyakorlati kezelési irányelve:

- első alkalommal laktulóz,
- második alkalommal, recidíva esetén: laktulóz és rifaximin.

Portoszisztémás shuntök kialakulása, kezelése

A parenchymás és vascularis májkárosodás miatt meg-növekedett portális nyomás, a splanchnicus értágulat spontán portoszisztémás shuntök kialakulásához vezet.¹⁹ Ez azonban nem csökkenti hatékonyan a portális nyomást, viszont a hepatocyta vérátáramlás károsodik. Ugyanakkor megfigyelhető, hogy azokban a májcirrhosisban szenvedő betegekben, akikben már kialakultak spontán portoszisztémás shuntök, a túlélés rossz-

szabb, esetükben gyakrabban fordulnak elő olyan komplikációk, mint a varixvérzés, a hepatikus encephalopathia, a vena portae thrombosis vagy a progrediáló májelégtelenség. Ezekben az esetekben a shunt embolizáció és a portalis nyomás TIPS segítségével történő csökkentése válogatott esetekben javíthatja a betegek túlélését.^{18, 19} Ezeknek a betegeknek a szoros követése elengedhetetlen. Fontos kutatási területet jelenthet az antiangiogén terápia kifejlesztése, ami a portoszisztémás kollaterális képződés kivédésére szolgálhat, illetve lényeges a megfelelő radiológiai követés a shuntok mielőbbi felismerése és kezelése céljából.

Történeti és kórélettani áttekintés az ammóniáról és annak szerepéről a hepatikus encephalopathiában

Az ammónia a nitrogén és a hozzá kapcsolódó három atom hidrogénből álló egyszerű, toxikus molekula. A szervezetben a nitrogéntartalmú aminosavakból és a purin, pirimidin bázisokból képződik. Ennek helyei az izom, a vese és a bél, az utóbbiban az epithelsejtek, valamint a bélben lévő ammóniát termelő baktériumok. Az elimináció fő helye a máj. Kisebb mértékben a vese és az izomszövet is részt vesz az eltávolításban.

Az elnevezés az ókori egyiptomi isten, Ammon nevéhez fűződik, mert a temploma mellett felfigyeltek arra, hogy a tevetrágya égetésekor szúrós szagú anyag képződik. Ez volt a sal ammoniacum, a szalmiáksó, NH₄Cl. Az ammóniát J Priestly (1744–1804) fedezte fel 1774-ben. F Haber (1886–1934) Nobel-díjat kapott a nagyüzemi előállítás kifejlesztéséért, ami a hűtőipar, a műtrágyagyártás és a hadiipar, a lőporgyártás számára volt igen fontos.

A májban történő ammóniaeltávolítás, a méregtelenítés 90%-a a májlebenyke periportalis régiójában az urea szintézis révén, 10%-a a perivenosus térben a glutamin szintézise útján történik. Nem meglepő tehát, hogy a máj súlyos betegsége a vér ammóniaszintjének emelkedését okozza.

A hepatikus encephalopathia elnevezés a Nobel-díjjal kitüntetett IP Pavlov Szentpéterváron működő cári, katonai akadémia sebészeti kísérleti laboratóriumából származik. Kutyákon létrehozott Eck-fisztula, a véna portaenak a véna cava inferiorba történő beszájztatása után, ami a világon az első érműtét volt, Hahn és munkatársaival a túlélő kutyákon idegrendszeri tüneteket, magatartásváltozást figyeltek meg, amit 1893-ban közöltek a Arch Exp Pathol Pharmacol folyóiratban.²⁰

Magyar vonatkozású adat, hogy Baló J és Korpássy B 1932-ben közölt megfigyelése szerint az Eck-fisztulás kutyák hússal történt etetése után encephalitisszerű eltéréseket találtak, de fertőzést nem tudtak bizonyítani, mert a minták egészséges kutyákba történt átvitelével nem tudtak eltérést kimutatni.

Az első humán bizonyíték a hepatikus encephalopathia és az ammónia közötti összefüggésről 1954-ből származik. WV McDermott és RD Adams egy 69 éves

férfi hasnyálmirigyműtétje során az anatómiai helyzet miatt Eck-fisztulát képeztek, s ezután zavartságot, epizodikus stuport, kómát és magas ammóniaszintet figyeltek meg. A későbbi közlemények kimutatták a májcirrhosis, a májkóma, az agyoedema és a hyperammoniaemia közötti összefüggést, bizonyították akut májelégtelenségben a vér-agy gát átjárhatóságának megváltozását.

Az ammóniát csökkentő gyógyszeres kezelések sikere a gyakorlatban bizonyította az ammónia szerepét a hepatikus encephalopathiában.

Irodalom

1. **GBD 2017 Cirrhosis Collaborators.** The global, regional, and national burden of cirrhosis by cause in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020; **5**: 245–266. doi: 10.1016/S2468-1253(19)30349-8.
2. **European Association for the Study of the Liver.** EASL Clinical Practice Guidelines on the management of hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 2022; **7**: 807–824. doi: 10.1016/j.jhep.2022.06.001.
3. **Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J és mtsai:** Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver. *Hepatology* 2014; **60**: 715–735. doi: 10.1002/hep.27210. Epub 2014 Jul 8. PMID: 25042402.
4. **Ferencsi P:** Hepatic encephalopathy. *Gastroenterol Rep (Oxf)* 2017; **5**: 138–147. doi: 10.1093/gastro/gox013. Epub 2017 Apr 18.
5. **Hunyady B, Horváth G:** Hepatic encephalopathia CEU-JGH 2023; **2**: 52–58.
6. **Jones EA, Schafer DF, Ferencsi P és mtsai:** The GABA hypothesis of the pathogenesis of hepatic encephalopathy: current status. *Yale J Biol Med* 1984; **57**: 301–316.
7. **Weissenborn K, Ennen JC, Schomerus H és mtsai:** Neuropsychological characterization of hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 2001; **34**: 768–773. doi: 10.1016/S0168-8278(01)00026-5.
8. **Patidar KR, Bajaj JS:** Covert and Overt Hepatic Encephalopathy: Diagnosis and Management. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; **13**: 2048–2061. doi: 10.1016/j.cgh.2015.06.039.
9. **Nabi E, Bajaj JS:** Useful tests for hepatic encephalopathy in clinical practice. *Curr Gastroenterol Rep* 2014; **16**: 362. doi: 10.1007/s11894-013-0362-0
10. **Bajaj JS, Hafeezullah M, Franco J és mtsai:** Inhibitory control test for the diagnosis of minimal hepatic encephalopathy. *Gastroenterology* 2008; **135**: 1591–1600. doi: 10.1053/j.gastro.2008.07.021.
11. **Dhiman R.K., Saraswat VA., Verma M és mtsai:** Figure connection test: a universal test for assessment of mental state. *J Gastroenterol Hepatol* 1995; **10**: 14–23. doi: 10.1111/j.1440-1746.1995.tb01041.x.
12. **Kircheis G, Wettstein M, Timmermann L és mtsai:** Critical flicker frequency for quantification of low-grade hepatic encephalopathy. *Hepatology*, 2002; **35**: 357–366. doi: 10.1053/jhep.2002.30957.

13. **Lauridsen MM, Thiele M, Kimer N és mtsai:** The continuous reaction times method for diagnosing, grading, and monitoring minimal/covert hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 2013; **28**: 231-234. doi: 10.1007/s11011-012-9373-z.
14. **Bajaj JS, Thacker LR, Heumann DM és mtsai:** The Stroop smartphone application is a short and valid method to screen for minimal hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2013; **58**: 1122-1132. doi: 10.1002/hep.26309.
15. **Kaplan PW, Rossetti AO:** EEG patterns and imaging correlations in encephalopathy: encephalopathy part II. *J Clin Neurophysiol* 2011; **28**: 233-251. doi: 10.1097/WNP.0b013e31821c33a0.
16. **Bosch J, Pizcueta P, Feu F és mtsai:** „Pathophysiology of portal hypertension,” *Gastroenterology Clinics of North America* 1992; **21**: 1-14.
17. **Lockwood AH:** Blood ammonia levels and hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 2004; **19**: 345-349. doi: 10.1023/b:mebr.0000043980.74574.eb.
18. **Schuller J:** Szupportív májpótló eljárások a fulmináns májelégtelenség kezelésében: terápiás plazmaferézis, májsejtátültetés, biológiai májpótló eljárások és az újabb lehetősége. *Lege Art Med* 2010; **20**: 137-142.
19. **Rajesh S, Philips CA, Ahamed R és mtsai:** Friend or Foe? Spontaneous Portosystemic Shunts in Cirrhosis-Current Understanding and Future Prospects. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2021; **1**: 8795115 doi: 10.1155/2021/8795115. eCollection 2021.
20. **Starzl TE, Porter KA, Francavilla A:** The Eck fistula in animals and humans. *Curr Probl Surg.* 1983; **20**: 687-752. doi: 10.1016/¹s0011-3840(83)80010-0.

INTENZÍV INZULINKEZELÉS KORAI DEESZKALÁLÁSÁNAK LEHETŐSÉGEI – ESETTANULMÁNY ÉS IRODALMI ÁTTEKINTÉS

Dr. Fejes Roland*, Dr. Kovács-Huber Róbert*, Dr. Góg Csaba, Dr. Kádár Csilla

Hódmezővásárhelyi–Makói Egészségügyi Ellátó Központ, Belgyógyászati Osztály

* A megjelölt szerzők egyenlő mértékben járultak hozzá a közlemény megszületéséhez.

ÖSSZEFOGLALÁS: *A katabolikus tünetekkel járó, frissen felfedezett 2-es típusú cukorbetegség bevezető terápiáját a rapidan felépített inzulinkezelés képezi. A magyar jogszabályok a glukagonszerű peptid-1 receptor agonistákra történő korai, 3 hónapos előkezelés nélküli átállást nem támogatják, a nemzetközi ajánlások mégis egyértelműen ezt javasolják. Az intenzív inzulinterápia deeszkalálása egy olyan eszköz a gyakorló diabetológus kezében, amelyről abban az esetben sem szabad elfeledkezni, ha a beteg a korábbi terápia mellett kielégítő glikémiás kontrollt mutat. A betegség kezelésében a HbA_{1c} céltartomány elérésén túl a rizikófaktorok megfelelő felmérése és a modern, betegségmódosító készítmények mihamarabbi bevezetése alapvető fontosságú, mivel ezzel nemcsak a beteg életminőségében, de életkilátásaiban is lényeges javulás érhető el. Ebben a tanulmányban a korai deeszkalálás lehetőségének kérdéseit mutatják be a szerzők egy olyan eset alapján, ahol metabolikus instabilitással fedezték fel a cukorbetegséget, és a glükotoxicitás áttörését követően korai deeszkalációra nyílt lehetőségük.*

Kulcsszavak: deeszkaláció, intenzív inzulinterápia, terápiaoptimalizálás, GLP1-analóg, betegségmódosító terápia

Fejes R et al.: EXPLORING OPPORTUNITIES OF EARLY DE-ESCALATION OF INTENSIVE INSULINE THERAPY – CASE REPORT AND REVIEW

SUMMARY: *The initial therapy for newly diagnosed type 2 diabetes mellitus with catabolic symptoms is rapid-onset insulin therapy. Early switch to glucagon-like peptide-1 receptor agonists is not supported by Hungarian legislation but is clearly recommended by international professional associations. The de-escalation of intensive insulin therapy is a tool in the hands of practising diabetologists that should not be forgotten even if the patient has achieved satisfactory glycaemic control with previous therapy. In addition to achieving the therapeutic HbA_{1c} target range, proper assessment of risk factors and the early introduction of modern disease-modifying drugs are essential in the management of the disease, as they can lead to a substantial improvement not only in the patient's quality of life but also in his/her life expectancy. In the present study, the authors aim to explore the possibility of early de-escalation in the light of a case where diabetes was discovered with metabolic instability and early de-escalation was possible after a breakthrough in glucotoxicity.*

Keywords: de-escalation, intensified insulin therapy, therapy optimization, GLP1-analogue, disease-modifying therapy

Magy Belorv Arch 2024; 77: 45–48.

Levelező szerző: Dr. Fejes Roland
Belgyógyászati Osztály, Hódmezővásárhelyi–Makói Egészségügyi Ellátó Központ
6900, Makó, Kórház utca 2.
Tel.: +(36-62) 511-151; Fax: +(36-62) 242-786
E-mail: roland.fejes97@gmail.com

DOI: 10.59063/mba.2024.77.1.5

Bevezetés

A 2-es típusú cukorbetegség (T2DM) kezelésében az inzulin mind a mai napig megkerülhetetlen, mivel szá-

mos olyan kórállapot ismert, amikor még a tablettás készítményt alkalmazó betegek esetében is pusztán így tudjuk biztosítani az euglikémiát (pl. politrauma, műtét és a perioperatív időszak, súlyos infekciók). Hangsú-

lyosan igaz ez azokra az esetekre, amikor metabolikus instabilitással fedezik fel a betegséget. Az amerikai és európai szakmai társaságok (ADA/EASD) konszenzus ajánlása értelmében ebben a betegcsoportban az inzulinkezelés korai bevezetése szükséges, mivel így az életminőség és a várható élettartam javulása várható a szervezetre nehezedő glükotoxicitás csökkenése által.¹⁻³ Ennek hátterében feltehetően a metabolikus memória áll, amelynek alapját a glikációs végtermékek okozta módosult mitokondriális DNS-transzkripció adja, ami fokozva az oxidatív stresszt, további DNS-károsodáshoz és a légzési lánc funkcionális károsodáshoz vezet.⁴ Az intenzív inzulinkezelés (ICT) markánsan képes csökkenteni a glikációs végtermékek szintjét, javítva a hosszú távú klinikai kimenetelt.^{5,6} A 2-es típusú nátrium-glükóz kotranszportergátlók (SGLT2i) és a glukagonszerű peptid-1 receptoragonisták (GLP1Ra) áttörést hoztak a T2DM kezelésében, mivel míg korábban a terápia fő célját pusztán a HbA_{1c} céltartomány elérése jelentette, napjainkban a T2DM-asszociált rizikóállapotok csökkentése is ugyanilyen hangsúlyossá váltak.⁷ A korábban ICT-vel kezelt betegek szempontjából kiemelendők a GLP1Ra szerek, amelyek részben az inkretin tengelyre hatva fokozzák az endogén inzulinválasztást, így a legfrissebb nemzetközi ajánlásban az injekciós készítményt igénylő betegek GLP1Ra kezelését javasolják az inzulin megkezdése előtt.¹ Ennek értelmében az ICT-vel elért stabil anyagszere-állapot ellenére sem lehet elfeledkezni az antidiabetikus terápia deeszkalációjának lehetőségéről, ami a beteg számára egyszerűbb, kevesebb kellemetlenséggel járó terápiás rezsimen túl növeli a kezelés biztonságosságát, és számos további kardiorenális-metabolikus előnyt biztosít a számára.⁸

A tanulmányban célunk a korai, lehetőleg 3 hónapon belüli, ICT mihamarabbi deeszkalációs lehetőségeinek és előnyeinek áttekintése a rendelkezésre álló szakirodalmi háttér feldolgozásával, egy konkrét eset bemutatásán keresztül.

Esetbemutató

Egy 40 éves férfibeteget belgyógyászati osztályunkra kórházunk sürgősségi ambulanciájáról vettünk fel, ahová kezeletlen magasvérnyomás miatt érkezett. A beteg által panaszolt állandó szájszárazság, szomjúságérzés és az elmúlt időben tapasztalt nagymérvű testtömegvesztés miatt szűrővizsgálatot terveztek, azonban a kifejezetten lipémiás mintából (teljes koleszterin 26,0 mmol/l; triglicerid 72,3 mmol/l) laboratóriumi méréseket végezni nem tudtak, az újjbegyes posztprandiális vércukorértéke 16,3 mmol/l volt. Előzményében cukorbetegség nem volt ismert, gyógyszeresen valzartán-hidroklorotiazid kombinációt alkalmazott.

Osztályunkon antihipertenzív terápiáját optimalizáltuk, emelt dózisu antihiperlipémiás kezelést alkalmaztunk, valamint ketotikus tünetekkel járó cukorbetegség miatt ICT-t állítottunk be (3 × 6 egység reguláris inzulin, 1 × 12 egység NPH), metformin felépítése

mellett. Hasi ultrahangvizsgálatán nem alkoholos zsírmájra jellegzetes képet láttunk egyéb eltérés nélkül. Az echokardiográfia során jelentős morfológiai, funkcionális zavar nem látszott, szívelégtelenség klinikumát nem tapasztaltuk. Az osztályos kezelése során elvégzett laborvizsgálati eredményeiben megtartott szervfunkciós értékek mellett 10,0%-os HbA_{1c} értéket mérünk. Panaszmentessé válását követően a beteget otthonába bocsájtottuk, ahol a beállított ICT inzulinkezelést folytatta. A kéthónapos kontrollviziten vérnyomása már céltartományon belül volt, lipidértékei javultak (teljes koleszterin 4,3 mmol/l; triglicerid 4,7 mmol/l). C-peptid szint meghatározása intakt endogén inzulin-szintézisre utalt (6,2 ng/ml), vércukorértékei naplójának alapján 4,5–10,0 mmol/l között mozogtak. Az emelkedett testtömegindexre (27,2 kg/m²), megtartott vese-funkciójára, a magas kardiovaszkuláris rizikóra és az alacsony inzulinigényre (0,4 egység/ttkg/nap) tekintettel korai deeszkaláció mellett döntöttünk, melyet az ICT teljes leállításával és este 1 × 14 egység IDegLira bevezetésével valósítottunk meg. Három- és hat hónapos kontrolljain 5,7, illetve 5,2%-os HbA_{1c} szintje volt, így az inzulin-komponens teljes kiiktatásával a deeszkalációt komplettáltuk. Jelenleg a beteg napi 2 × 1000 mg metformin és heti 1 × 1 mg szemaglutid terápiával kielégítő glikémiás kontroll mellett panaszmentes, aktív életet él.

Megbeszélés

Az ICT-ről bázis inzulin-GLP1Ra fix kombinációra (FRC) való átállást a nemzetközi szakirodalom szimplifikálás vagy deintenzifikálás néven is említi, a magyar gyakorlatban mégis a deeszkaláció megnevezés terjedt el. A fő oka, hogy bizonyos betegek túlzottan intenzív antidiabetikus terápiában részesülnek, hogy a „túlkezelt” és „jól kezelt” cukorbetegség nehezen elkülöníthetőek.⁹ Ha krónikus egészségügyi problémákkal nem rendelkező betegnél metabolikus instabilitást mutató cukorbetegséget fedeznek fel, és a korán elkezdett ICT-vel a kiszabott glikémiás célokat gyorsan eléri, a beteg elnyeri a „jól kezelt” jelzőt. A betegség-karrier előrehaladásával azonban szövődmények lépnek fel, amelyek a T2DM progresszív jellegéből és az öregedés természetes folyamatából adódnak. Sok szempontból a T2DM képezi a beteg aktív problémáinak alapját, mégis a „jól kezeltségből” adódóan nem kap kellő figyelmet a „túlkezelt” volta. E terápiási inercia ellen szól a legfrissebb ADA/EASD konszenzus is, ti. a személyre szabott terápiás döntéseket a beteggel kapcsolatos számos egyéb tényező ismeretében kell meghozni, ellentétben a pusztán HbA_{1c} célértékekre támaszkodó stratégiával. Az optimális diabeteskezelés eléréséhez – beleértve adott esetben a gyógyszeres kezelés intenzitásának csökkentését is – az antidiabetikus terápia céljainak szélesebb körű átfogalmazása szükséges, mely szemlélet magába foglalja és tükrözi a betegség dinamikus természetét. A deeszkalációs stratégia jelentőségét pedig ez a felfogás adja. Hazánkban a

deeszkalációs kezelés különleges helyet foglal el a diabetológiában, mivel az ezzel kapcsolatos kutatások nemzetközi szinten is jegyeztek.¹⁰ A hazai gyakorlatban a már ICT-vel előkezelt, alacsony napi inzulinigénnyel rendelkező és a terápiás tartományt elérő, vagy ahhoz közelítő betegek kapcsán valósul meg a deeszkaláció.^{11, 12} A nemzetközi ajánlás a GLP1Ra készítmények bevezetését nem köti sem HbA_{1c} célértékhez, sem a napi inzulinigény mértékéhez. A 9% vagy magasabb HbA_{1c}-vel rendelkező betegek esetében az egyedüli bázis inzulin és egyedüli GLP1Ra kezelés inferiornak bizonyult az FRC-hez képest¹³, hasonló eredményt közöltek magyar kutatók is.¹⁴

Az általunk bemutatott eset viszont a deeszkalálás egy korai, 3 hónapon belüli megvalósulását mutatja be, melyet lehetővé tett a gyorsan rendezett anyagcserekisiklás, majd kevesebb inzulinigény és a megtartott inzulinszekréció. Hazai viszonylatban ez azonban unikálisnak számít, mivel a magyar jogszabály által előírt 3 hónapos HbA_{1c} kontroll előtti terápiamódosítást jelentette. Amennyiben korai deeszkaláció mellett születik döntés – és nem áll fenn szívelégtelenség –, a GLP1Ra előnyösebb az SGLT2i szerekkel szemben, mivel gyorsabban érhető el vele a kívánt glikémiás kontroll.¹⁵ Az FRC készítmény azonnali megadása a GLP1Ra késleltetett elindításával szemben a glikémiás célérték gyorsabb elérését eredményezi¹⁶, ami újfent a korai deeszkaláció mellett szól. Amerikai egészségügyi adatbázisok feldolgozását követően észlelték, hogy azokban az esetekben, ahol a glikémiás célokat nem sikerült elérni az első 6–9 hónap alatt vagy korábban, ennek esélye a későbbiekben minimális volt. Hat hónap után a < 7%-os HbA_{1c}-szintet a betegek negyede, a < 8%-os vagy annál alacsonyabb HbA_{1c}-szintet a fele érte el. A betegek felénél volt megfigyelhető legalább 2%-os és háromnegyedénél legalább 1%-os HbA_{1c} csökkenés. Ahol a két készítmény elindítása között legalább 3 hónapot vártak, a korai deeszkalálás által elért eredményeket pusztán 12 hónap elteltével közelítették meg. Közleményükben megfogalmazzák, hogy az egyedüli ICT hatékonyságának megvárása helyett előnyösebb terápiás stratégiának tűnik még a súlyosan kontrollálatlan cukorbetegség számára is, ha a bázis inzulint és a GLP1Ra-t időben közel indítják el.¹⁷

Az FRC készítmény bevezetését megelőzően úgy véljük az anyagcsere státusz gyors rendezése ICT által követendő gyakorlat, mégis ezt követően a betegek lehető leghamarabbi, adott esetben 3 hónapon belül történő deeszkalálása olyan irányzat, amelyet nem lehet figyelmen kívül hagyni az egyedüli ICT-vel szemben várható jelentős terápiás előnyök miatt. Ennek hazai elterjedését előmozdíthatnák olyan célzott klinikai vizsgálatok, amelyek a magyar népességben is bizonyíthatnák a korai deeszkaláció létjogosultságát, és alapját képeznék a jelenlegi megszorító jogszabályi háttér módosításának.

Irodalom

1. **Davies MJ, Aroda VR, Collins BS és mtsai:** Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2022. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2022; **45**: 2753-2786. doi: 10.2337/dci22-0034
2. 2020. EuK. 12. szám EMMI irányelv 4.
3. **Stratton IM, Adler AI, Neil HA és mtsai:** Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000; **321**: 405-412. doi: 10.1136/bmj.321.7258.405.
4. **Ceriello A, Ihnat MA, Thorpe JE:** Clinical review 2: The „metabolic memory”: is more than just tight glucose control necessary to prevent diabetic complications? *J Clin Endocrinol Metab* 2009; **94**: 410-415. doi.org/10.1210/jc.2008-1824.
5. **Genuth S, Sun W, Cleary P és mtsai; DCCT Skin Collagen Ancillary Study Group:** Glycation and carboxymethyllysine levels in skin collagen predict the risk of future 10-year progression of diabetic retinopathy and nephropathy in the diabetes control and complications trial and epidemiology of diabetes interventions and complications participants with type 1 diabetes. *Diabetes* 2005; **54**: 3103-3111. doi: 10.2337/diabetes.54.11.3103.
6. **Owens DR:** Clinical evidence for the earlier initiation of insulin therapy in type 2 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2013; **15**: 776-785. doi: 10.1089/dia.2013.0081.
7. **Mosenzon O, Del Prato S, Schechter M és mtsai:** From glucose lowering agents to disease/diabetes modifying drugs: a „SIMPLE” approach for the treatment of type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol* 2021; **20**: 92. doi: 10.1186/s12933-021-01281-y.
8. **Maciejewski ML, Mi X, Sussman J és mtsai:** Overtreatment and Deintensification of Diabetic Therapy among Medicare Beneficiaries. *J Gen Intern Med* 2018; **33**: 34-41. doi: 10.1007/s11606-017-4167-y.
9. **Hart HE, Ditzel K, Rutten GE és mtsai:** De-Intensification Of Blood Glucose Lowering Medication In People Identified As Being Over-Treated: A Mixed Methods Study. *Patient Prefer Adherence* 2019; **13**: 1775-1783. doi: 10.2147/PPA.S208947.
10. **Haluzik M, Flekač M, Lengyel C és mtsai:** Expert Opinion on the Therapeutic Use of the Fixed-Ratio Combination of Insulin Glargine 100 U/mL and Lixisenatide: a Central/Eastern European Perspective. *Diabetes Ther* 2020; **11**: 1029-1043. doi: 10.1007/s13300-020-00777-2.
11. **Taybani Z, Bótyik B, Katkó M és mtsai:** Komplex inzulinkezelési rezsimek deeszkalációja a jó glikémiás kontroll megőrzésével 2-es típusú diabetes mellitusban. *Diabetologia Hungarica* 2020; **28**: 33-42.
12. **Taybani Z, Bótyik B, Katkó M és mtsai:** Simplifying Complex Insulin Regimens While Preserving Good Glycemic Control in Type 2 Diabetes. *Diabetes Ther* 2019; **10**: 1869-1878. doi: 10.1007/s13300-019-0673-8.
13. **Peng X, Blonde L, Shepherd L:** A real-world retrospective study evaluating glycaemic control with glucagon-like peptide-1 receptor agonists or basal insulin in type 2 diabetes in the UK. *Diabetologia* 2019; **62**: 420-421.
14. **Visolyi GÁ, Domján BA, Svébis MM és mtsai:** Comparison of Efficacy and Safety of Commercially Available Fixed-Ratio

- Combinations of Insulin Degludec/Liraglutide and Insulin Glargine/Lixisenatide: A Network Meta-analysis. *Can J Diabetes* 2023; **47(4)**: 368-377. doi: 10.1016/j.jcjd.2023.03.002.
15. **Blonde L, Meneghini L, Peng X:** Probability of achieving glycemic control with basal insulin in patients with type 2 diabetes in real-world practice in the USA. *Diabetes Ther* 2018; **9**: 1347-1358. doi: 10.1007/s13300-018-0413-5.
 16. **Peng XV, Ayyagari R, Lubwama R és mtsai:** Impact of Simultaneous Versus Sequential Initiation of Basal Insulin and Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonists on HbA_{1c} in Type 2 Diabetes: A Retrospective Observational Study. *Diabetes Ther* 2020; **11(4)**: 995-1005. doi: 10.1007/s13300-020-00783-4.
 17. **Rosenstock J, Ampudia-Blasco FJ, Lubwama R:** Real-world evidence of the effectiveness on glycaemic control of early simultaneous versus later sequential initiation of basal insulin and glucagon-like peptide-1 receptor agonists. *Diabetes Obes Metab* 2020; **22**: 2295-2304. doi: 10.1111/dom.14154.



IN MEMORIAM DR. KRUTSAY MIKLÓS

Dr. Krutsay Miklós az Ajkai Kórház nyugalmazott patológus főorvosa, életének 94. évében 2023. december 25-én elhunyt. Halálával az orvostársadalom nemcsak kitűnő szakembert, elkötele-

zett patológust, hanem nagy műveltségű, széles látókörű személyiséget is elvesztett.

Dr. Krutsay Miklós értelmiségi családban született 1930-ban. Gimnáziumi tanulmányait Kaposvárott végezte. 1954-ben kapott diplomát a Pécsi Orvostudományi Egyetemen, 1957-ben szakvizsgázott kórbontanból, majd 2003-ban 73 évesen citopatológiából. Az egyetemi tanulmányai befejezése után Nagykanizsán, Szekszárdon, majd Keszthelyen dolgozott. Az 1956-os forradalomban a nagykanizsai Kórház munkástanácsának titkárává választották. 1972-től 30 éven át az ajkai Magyar Imre Kórház patológus főorvosi tisztjét töltötte be. Munkásságával számos díjat, elismerést érdemelt ki. Valamennyi munkahelyén az addigi szűk körű

kórházi patológus munkát fejlesztve széles körű aktivitást fejtett ki, amelynek révén számos új, korszerű vizsgálóeljárás bevezetésével rangos patológiai iskolát teremtett. Fáradhatatlanul dolgozott és mint mondta: „Engem a munka tart megfelelő kondícióban”.

Krutsay doktor nemcsak kitűnő patológusként szerzett országos hírnevet, hanem azzal is, hogy művészettörténeti tudása és érdeklődése messze meghaladta az átlagot. A művészettörténeti tanulmányaival a római templomok szakavatott ismerőjévé vált. Róma 700 templomából 344-et könyvben ismertetett, és nem volt olyan Rómával kapcsolatos kérdés, amelyre azonnal ne tudott volna kimerítően válaszolni. A Rómáról szóló könyve mellett több mint 300 írása, cikke jelent meg, részben szakmai, részben pedig művészettörténeti témában. Számos folyóiratban rendszeresen közölt római ismereteiről beszámolókat, így a Magyar Belorvosi Archívumban is, amelynek szerkesztőbizottsági tagja is volt. Széles látókörű, művelt munkatársat vesztettünk el, és munkáit mindig hiányolni fogjuk a Magyar Belorvosi Archívum hasábjain. Utolsó munkája Raffaello stanzáinak ismertetése volt, amelyet jelenlegi számunkban olvashatunk.

Emlékét, munkásságát megőrizzük. Requiescat in pace!

RAFFAELLO STANZÁI

Dr. Krutsay Miklós

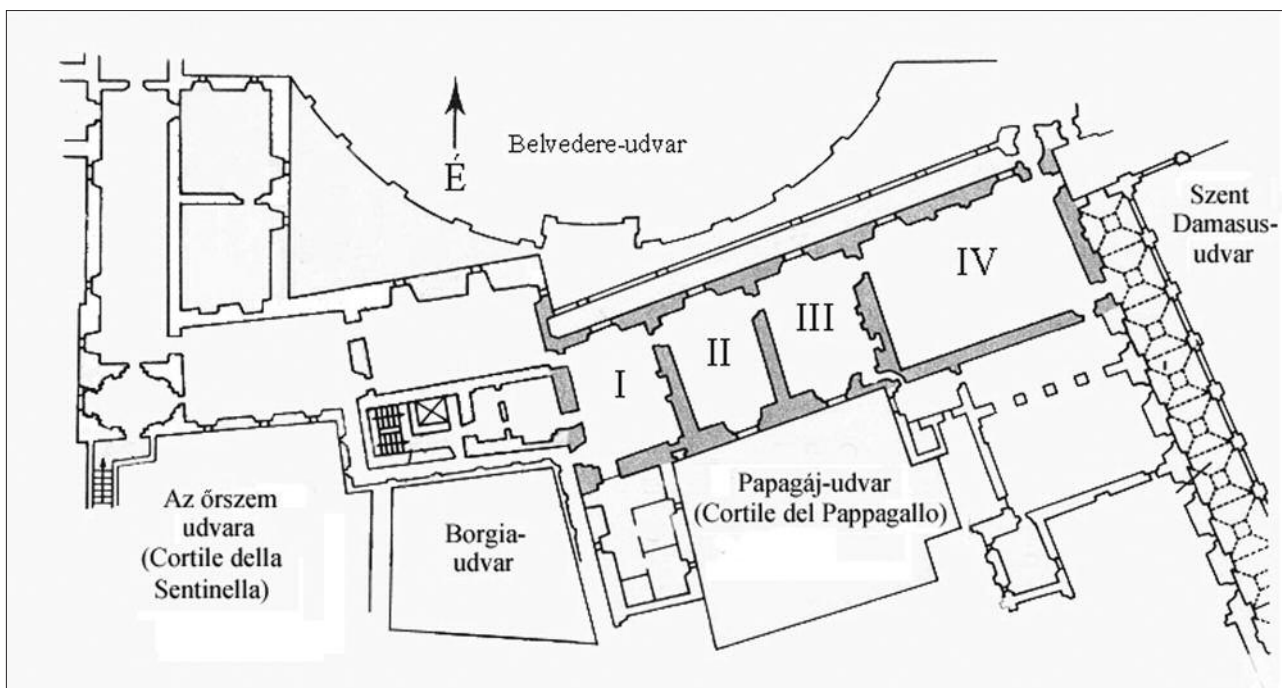
Della Rovere II. Gyula pápa (1503–1513) megválasztása után nem kívánta gyűlölt elődje, Borgia VI. Sándor lakhelyét használni, ezért a felette lévő szinten, a Vatikáni Palota második emeletén alakíttatta ki lakosztályát (1. ábra). A négy, összefüggő helyiség (stanza = szoba) falainak és mennyezetének kifestésével a híressé vált urbinói művészt, Raffaello Santit bízta meg, aki munkatársaival együtt 1511-től haláláig (1520) dolgozott rajta. A művész a freskókon szereplő, régebbi pápákat az aktuálisan uralkodó pápa (II. Gyula, illetve X. Leó) arcvonásaival ábrázolta. (Sajnálatos, hogy némely képbe ajtó- vagy ablaknyílás ékelődik.) A művet 1524-ben, VII. Kelemen idejében fejezték be, és a termetek többnyire a bennük látható falfestmények egyikéről nevezték el.

A stanzák ma a Borgia-lakosztállyal együtt a Vatikáni Múzeum egyik részlegét alkotják. Látogatásuk összeköthető a szomszédos Sixtus-kápolna megtekintésével.

Nyugatról keletre haladva az első terem a Tűzvész terme (Stanza dell'Incendio). Freskói III. és IV. Leó életéből idéznek fel jeleneteket. Ezeket Gyula utóda, X. Leó rendelte meg. A névadó kép (A Borgo égése, 2.

ábra) azt idézi fel, hogy IV. Leó pápa imájára megszűnt a 847-ben, a Borgo városnegyedben dülő tűzvész. (A tűz elől menekülő alakok Michelangelónak a Sixtus-kápolnában lévő Vízözön c. freskójára emlékeztetnek.)

A következő terem, a *Segnatura terme* (Stanza della Segnatura), nevét a vatikáni legfelsőbb bíróságról (Segnatura Apostolica), az pedig az aláírás (segnatura) szóról kapta. A *Vita az oltári szentségről* (La Disputa) című freskón felhők felett Jézus trónol szentek társaságában, alul a monstrancia mellett hittudósok, pápák tartanak gyűlést (3. ábra). Köztük a művész saját korában élt, közismert személyiségeket is ábrázolt (pl. Bramante, IV. Sixtus, Szt. Bonaventura, Savonarola, Aquinói Szt. Tamás, Dante, Fra Angelico). Az *Athéni iskola* hatalmas, bolthajtásos termében Platón és Arisztotelész körül gyülekeznek az ókor bölcselei, tudósai (4. ábra). Platón arca Leonardo da Vinciére hasonlít. Alul középen, a lépcsőn heverő férfiben Michelangelót sejtethetjük. A jobb szélén csoportosuló alakok Sodomát, Raffaellót és Bramantet örökítik meg. A Parnasszus című, félkör alakú freskón a hegedűn játszó Apollót látjuk, akinek zenéjét múzsák, antik görög és



1. ábra. Raffaello stanzái. Alaprajz



2. ábra. A Borgo égése



3. ábra. A Disputa



4. ábra. Az Athéni iskola



5. ábra. A Parnasszus

latin költők hallgatják (5. ábra). Köztük felismerhetjük Dante, Petrarca, Boccaccio, Ariosto arcvonásait. A negyedik oldal kisebb képei A Törvény allegóriái.

A harmadik termet (*Héliodorosz terme*, Stanza di Eliodoro, 6. ábra) egy szír király kincstárnokáról nevezték el, aki elrabolta a jeruzsálemi templom kincseit, de – amint a freskón látható – egy, égből leszállt lovas kiűzte és menekülés közben a földre terítette (7. ábra). Balról, a hordszéken ülő II. Gyula is részese a jelenetnek. Egy másik kép (*I. Leó és Attila találkozása*, 6. ábra, balról) arra emlékeztet, hogy 452-ben a hun vezér Mantua mellett találkozott a pápával, aki a Itáliába nyomult sereget visszatérésre készítette. (A pápa X. Leó arcvonásait viseli.). A *Péter megszabadítása* című freskó (6. ábra, jobbról) megörökíti, hogy Szt. Péter apostolt jeruzsálemi fogságából egy angyal kiszabadította, miközben öreire mély álmot bocsátott. A *bolsenai mise* (8. ábra) egy prágai papról szól, aki nem hitt

az átváltozásban. 1263-ban erre járván a bolsenai Szt. Krisztina-templomban mondott misét. Eközben az ostyából – csodás módon – vér szivárgott az ostyaabroszra (corporale). A jelenséget az oltár másik oldalán térdelő II. Gyula és kísérete szemléli. (A kendőt azóta az orvietói dómban őrzik.)

A lakosztály utolsó, 10 × 15 m-es helyisége a *Konstantin-terem* (Stanza di Constantino) nevet viseli. Ennek freskóit Raffaello tanítványai, Giulio Romano és mások fejezték be. Legismertebb képe: *Csata a Milvius-hídnál* (9. ábra). Itt aratott győzelmet 312-ben Nagy Konstantin a pogány Maxentius császár felett.

Napóleon idejében a francia megszállók, miután a mozdítható, értékesebb műtárgyakat elrabolták, le akarták választani a falról a freskókat, hogy azokat a Louvre-ba szállítsák, de – szerencsére – ez technikailag megoldhatatlannak bizonyult. Ma is eredeti helyén csodálhatjuk meg Raffaello stanzáit.



6. ábra. Héliodorosz kiűzése



7. ábra. Héliodorosz terme



8. ábra. A bolsenai mise



9. ábra. Csata a Milvius-hídnál

TÉL A KÉPZŐMŰVÉSZETBEN

Mészáros Ákos

Három fiatal férfi üli körbe az asztalt a petróleumlámpa fényénél, amely épphogy csak megvilágítja az arcukat. Réti István *Bohémek karácsonya idegenben* (1893) című képe a külföldön (Münchenben, Párizsban) tanuló festőnövendékek magányosságát mutatja be. A sivár szobában az asztalon és a székeken kívül csak egy támlás ágy áll, ez jelenti a teljes bútort. Nyoma sincs karácsonyfának vagy bármiféle ünnepi hangulatnak. Réti képén a három festőtanonc magába roskadva ül, csak néznek maguk elé távoli otthonukra, szeretteikre gondolva. Művészeti akadémia akkoriban nem létezett Magyarországon, a budapesti művészképzés még éppen csak bontakozóban volt, ilyen tanulmányokra akkor még csak kisebb magániskolákban nyílt lehetőség. Bécs és Párizs vonzereje nagyobb volt, ezeken a helyeken már jóval korábban működtek művészeti akadémiák.

A magyar legények, ha sikerült is kijutniuk valamelyik külföldi akadémiaára, bizony nem mind egyformák voltak – pestiesen szólva – „eleresztve”. Egy huszonéves fiatal nem könnyen engedhette meg magának, hogy egy hónapra szobát vegyen ki valamelyik európai városban, műtermet bérelni pedig még többbe került. Visszaemlékezésekből tudhatjuk, hogy például Csók Istvánnak „jól ment” a többiekhez képest, még a hónap végén is mindig maradt valamennyi pénze, az otthonról kapott apanázs elég jól biztosította a megélhetését. Ezért aztán fennhordta az orrát, mint aki biztonságban érzi magát. Nem is nagyon szerették a többiek, akik sokkal szegényebbek voltak nála. De ez a tény egyáltalán nem minősíti Csók képességeit, hiszen már a korai művei is jelentős művészi teljesítményt mutatnak. A Nemzeti Galéria képtárában láthatjuk az *Árvák* című nagy méretű olajfestményét 1891-ből. Két feketeruhás lány ül az asztalnál, szintén petróleumlámpa mellett. Az egyikük összekulcsolt keze tragédiát sejtet, a másikuk arcát nem is látjuk, bánatában ráborul az asztalra. A telet, sőt a hideget nemcsak a túlsúlyban lévő kék színek sejtetik, hanem az ablakokra fagyott jégvirágok is érzékeltetik. Csók István képe is jó eséllyel a karácsonyra utal, hiszen tudjuk, hogy a szenteste az özvegyek, az árvák, a magukra maradt emberek talán legnehezebb időszaka.

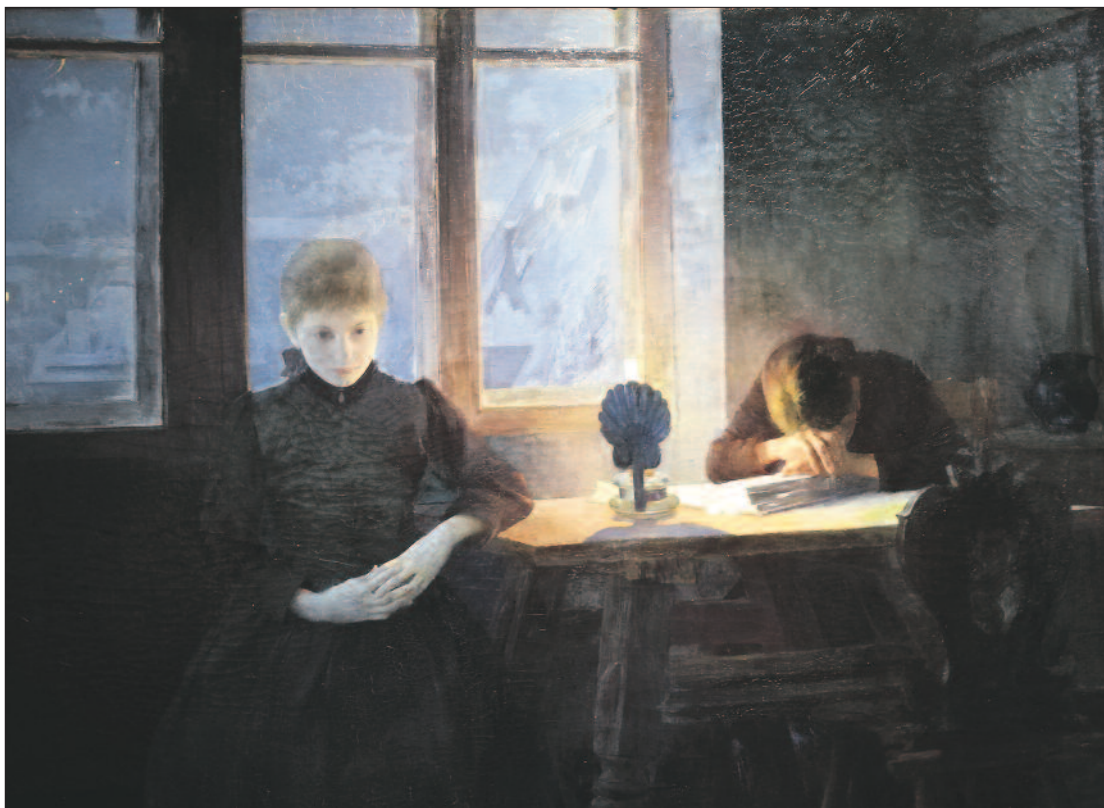
Thorma János a *Szenvedők* (1892) című képe monumentális, hiszen az alakok életnagyságúak. Talányos, furcsa jelenetnek vagyunk tanúi. A temetőben já-



Réti István: Bohémek karácsonya idegenben

runk, ahol egy szegény asszony, karjában csecsemővel, két térdelő ember társaságában álldogál a késő őszi vagy inkább már téli hidegben. A fekete ruhás úriaszony odahajol, és csókot lehel a szegény asszony gyermekének fejére. Talán a saját meghalt csecsemőjüket látják benne? Vagy csak együttérzésből közelednek a jobb módban élők a nehéz sorsúak felé? Nem tudhatjuk, mindenesetre a kép a gyász témájának igazi drámai kifejezése.

Sokat reprodukált festmény Szőnyi István *Zebegényi temetés* (1928) című emblemikus alkotása. A Nemzeti Galéria állandó kiállításának nagy méretű vászna. Ez a kép a mester kedvenc műve volt, nem is engedte elvinni a zebegényi házukból, csak a halála után kerülhetett a nemzet galériájába. A behavazott falu apró házaiban élő, fekete ruhás falusi emberek a vál-



Csók István: Árvák



Thorma János: Szenvedők



Szőnyi István: Zebegényi temetés

lukon visznek egy éjfekete koporsót, lassan haladnak a szertartást vezető pap után. Ezen a képen szinte fázunk a kékeszöldre fagyott Duna és a lilába hajló környező hegyek láttán. Elmondhatjuk, hogy a tél fogalmának szinte tökéletes vizuális kifejezése ez az alkotás.

Ha a drámától nem tudunk is egykönnyen megsza-
badulni, a közvetlen szomorúságtól igen. A téli tájban is ott lehet a vidámság, csak hogy benne rejtőzik az el-
mulás is. A leveleiktől megvált, csupasz faágak – mint afféle csontvázak – meredeznek a borongós nappalo-
kon és a holdfényes éjszakákon.

Mednyánszky László életművének legjava: a tájké-
pei. Mednyánszkyt „ködembernek” hívta a budapesti
közönség, saját magát pedig „öreg kutyának” nevezte a
mester. Képein fénykődös vízi tájak, határtalan hori-
zontok tűnnek fel, sűrű fenyvesekben a feketéllő fatör-
zsek között átszűrődnek a lebukó nap aranyló sugár-
foszlányai. „A művészeti híd a végesből a végtelenbe”
– írta naplójában, amit egész életén át vezetett. Volt
olyan időszak, amikor Mednyánszky hetekig nem mu-
tatkozott, ismerősei már keresni kezdték, s amikor
végre megjött, kiderült, hogy megállás nélkül a Kár-
pátokat járta. Rajzolt, plein air vázlatokat készített, él-
ményeket gyűjtött. Favágók, szénégetők, halászok tár-

saságát kereste, nem az „unalmas városi népséget”. Az
első világháború harterein festett figurális képein is
hangsúlyosan jelen van a táj. Alkotásai egyszerűen
lenyűgözőek. Nem pusztá leképezések; a festmények
mögött mindig ott érezhetőek az ember, Mednyánszky
lelkének rezdülései, hangulatváltozásai – és ez a legke-
vésbé sem túlzás. Dümmerth Dezső *Virrasztó génius*
című könyvében azt írja: „A ködember mindig egyedül
volt, míg élt. Társtalan, örömtelen lénye nem ismert
nőt, nem ismerte az emberi szépség ígését. Megkö-
zelíthetetlen volt. 1919. április 17.-én halt meg Bécs-
ben. S halála után sem lett megközelíthetőbb. Kőd
előtte, köd utána.”

Liezen-Mayer Sándor *Magyarországi Szent Erzsé-
bet* című műve egyszerre szól az emberségről, a télről,
a nélkülözésről és a nagylelkű adakozásról. Szent Er-
zsébet életútja azt példázza, milyen, amikor valakinek
legalább annyira fontos a másik élete, mint a magáé.
Liezen-Mayer remekül ráérezett erre, ezért ez a kép az
adakozás, a segítségnyújtás emblemikus alkotása. A
leghidegebb évszak azonban örömet is hoz és meg-
ajándékozza az embert a havas táj szépségével. A kará-
csony pedig éppen, hogy örömmel, hiszen mindany-
nyunkhoz elérkezett a Megváltó.



Mednyánszky László: Erdőben



Mednyánszky László: Havas fák



Liezen-Mayer Sándor: Magyarországi Szent Erzsébet



Mácsai István: Téli vadászat



Mednyánszky László: A Dunajec partján

Pólya Tibor a Japán kávéház művészasztalának oszlopos tagja volt. Mindig snájdig, fess, elegáns ember hírében állt. Hermann Lipót szerint a kávéház lelke, üdítő, szellemes alakja volt. Szívesen vett részt mindenféle szellemes tréfák kieszelésében. Szakértők azt mondják, hogy elaprózta a tehetségét, leginkább plakátokat, kisebb grafikákat készített, és nem túl sok festményt hagyott hátra. Egyik alkotásán óvodáskorú gyerekek játszanak önfeledten a szakadó hóban: rödliznak, csúszkálnak, hóember építenek.

Mácsai István egy másik oldalról közelít a télhez. *Téli vadászat* című képe feltétlenül humoros, ugyanakkor szürreális is. A nagy németalföldi festő, Pieter Brueghel *Vadászok a hóban* című festményének újragondolása a pesti Szent István körúton, nem messze a Vígshíztől.

A festészetben nem nehéz megjeleníteni az évszakok változását. A képzőművészet másik fontos ága, a szobrászat azonban már sokkal nehezebb helyzetben van ebből a szempontból. A szobrász az évszakokat legfeljebb a ruházattal tudja érzékeltetni, ha ez egyáltalán szükséges. A Móricz Zsigmond körterén álló szobor Varga Imre alkotása, télikabátban – vagy, ahogyan régen mondták, átmeneti kabátban – jeleníti meg az író. Talán azért, mert Varga ilyen fényképet talált Móriczról. De hát a szobrászatban nem is ez a lényeg, inkább a kifejezés a fontos, nem a hangulat, ami a fes-



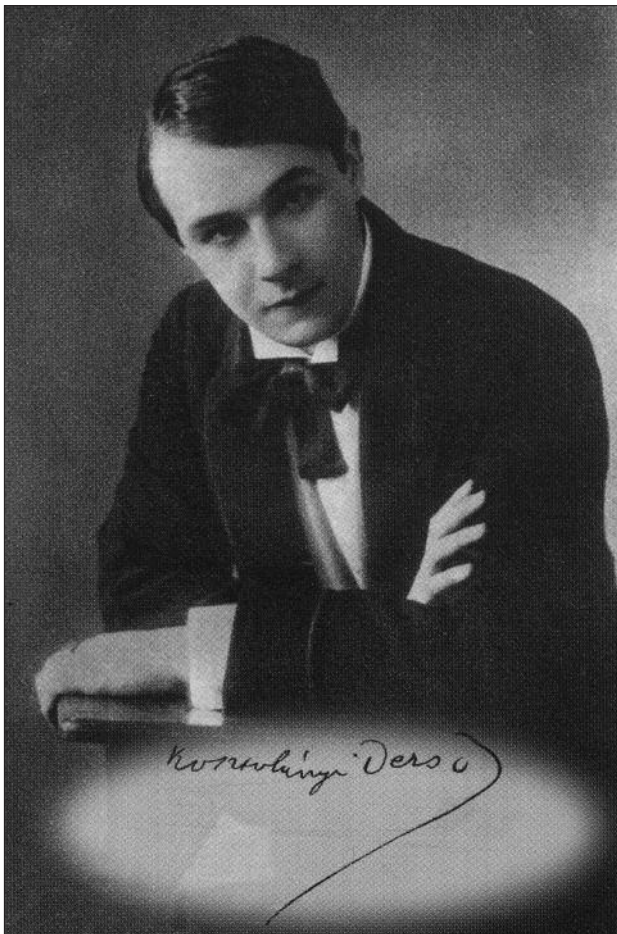
Kádár Géza: Szikrázó tél

tészet sajátossága. A szobrászat más eszközökkel operál, a körplasztika nem hasonlítható a síkművészetek ábrázolási lehetőségeihez. Ez persze akár egy másik írás témája is lehetne.

(Megjelent a Mértékadó 2023. december 25-i számában. Másodközlés. A szerző és a kiadó engedélyével.)

EGY ÉS MÁS AZ ÍRÁSRÓL

Kosztolányi Dezső



Kosztolányi Dezső
(1885–1936)

Munkád kitűnő. Talán csak egyet kifogásolnék. Néha túlságosan kielégít. Jobb volna, ha kissé éhesen bocsátanál el. Az írást is akkor kell abbahagyni, mint az evést: amikor legjobban esik.

Tehát ahol szükségét látod, húzz egyet-mást. Hogy mit? Ilyesmire bajos felelni. A mi mesterségünkben rombolni annyi, mint alkotni

Hidd el, nincs nagyobb művészet a törlésnél. Én, ha tőlem függne, az iskolában ezt előbb tanítanám, mint a fogalmazást. Végre az alkotás is ezzel kezdődik. Elhagyunk valamit, ezer millió dolgot, melyet mellékesnek tartunk, és kiemelünk valamit, egyetlenegy dolgot, melyet fontosnak tartunk. Aki tudja, hogy mit ne mond-

jon, az már félig-meddig tudja, hogy mit mondjon.

Tanítványaimmal először is szöveget olvastatnék. Versenyre szólítanám őket, hogy bírálgassák, dúlják föl, marcangolják szét. Díjakat tűznék ki azoknak, akik az értelem és érzés kára nélkül ki tudnak belőle hagyni. Nem azt jutalmaznám, aki egy tetszetős jelzöt talál ki, vagy egy kerek mondatot hoz össze, hanem azt, aki kigyomlál egy henye jelzöt, egy sületlen mondatot.

Amint így szóról szóra, mondatról mondatra haladnánk és irtanók a körülöttünk sötétedő gatz, egyre világosodnák a tájék. Az az érzésünk támadna, mint az ültetvényesnek, aki szekercéjével mezsgyét hasít a járhatatlan őserdőben. Nem a szavak megbecsülésére oktatnám tanítványaimat elsősorban. Azokból úgyis untig elég van. Arra oktatnám őket, hogy vessék meg az üres és hamis szavakat, mert később csak így becsülhetik azokat a szavakat, melyekben tartalom és igazság van.

Megmagyaráznám nekik, hogy mindig úgy kell írniok, mintha nem volna idejük, torkukon volna a kés, és haláluk előtt csak pár pillanatot kapnának, hogy valljanak legbensőbb titkukról. Megmagyaráznám, hogy mindig úgy kell írniok, mintha helyük se volna, és a körmükre kellene odaszorítaniok életük dióhéj-történetét, mákszem betűkkel. Megmagyaráznám, hogy mindig úgy kell írniok, mintha minden egyes szavukért borsos díjtételt fizetnének, akár a sürgönyzők.

Azt tapasztaltam, hogy az izgatott emberek általában jól fogalmaznak. A halálra ítélt a vesztőhelyen ritkán kezd ilyenféle körmondatokba: „Van szerencsém kijelenteni, hogy nem zárkozhatom el annak megállapításától...”, hanem többnyire tárgyilagos, nemegyszer ötletes is, és minthogy erőszak fojtja belé a szót, a dolgok elevenjére tapint azzal a szokványos, de soha el nem csépelhető fölkiáltásával, hogy: „Éljen a szabadság!” Éppígy cselekszik az is, aki papír vagy pénz híján kényszerül rövidsége. Még sohase olvastam egy sürgönyben, hogy valaki a nagy Élet csókos lovagjának vagy új utak bőszt apostolának nevezte volna magát, abból az egyszerű okból, mert ezek a zöldségek helyet foglalnak a papíron, és pénzbe kerülnek a sürgönyhivatalban. Aki kedvesével egy vidéki pályaudvaron akar találkozni, ezt sürgönyzi: „Esti gyorsal érkezem, várj a kijáratnál.” Ez a legszebb líra, csupa szerelem és csók, emellett világos, célratörő is, mintaképe a jó fogalmazásnak. Minden költőnek, regényírónak figyelmébe ajánlom.

Természetesen a rövidséget csak a saját kárunkon tanulhatjuk meg. Eleinte nehéz, fájdalmas megcsönkíteni önmagunkat. Sajnálod minden sorodat, melyet papírra vetettél. Amikor törölni akarsz, úgy érzed, hogy tulajdon kezedet, ujjadat kell levágnod. De tévedsz. Nem a kezed az, nem is az ujjad. Csak a zöld, piszkos körmöd. Vágd is le. Nem kár érte.

Gyakorlatul azt tanácsolom, hogy kezd másokon. Végy elő írókat, nagyokat és kicsinyeket egyaránt, és olvasd őket, írónnal kezdedben. Tolsztojjal – megjósolom – nem lesz sok szerencséd. Nála minden szó – csodálatos módon – a helyén van. Még szószaporítása is tömör. Iljics Iván halálából egy betűt se húzhatsz. Ez a remekmű mértéke.

Vannak írók, jó írók is, akiknek szövegéből egy tizedrész hagyható ki, közbeszúrások és kitérések, „ragyogó” részletek, melyek az egészet elhomályosítják. Vannak olyan írók, akiknek könyvéből egy harmadrész, s olyanok is, akiknek könyveiből két harmadrész törölhető. Ritkítsd a szöveget, s ámulva eszmélsz arra, hogy ez mindegyiknek csak használ: a mi jó volt, kitűnő lesz, ami rossz volt, legalábbis tűrhető.

Írósiheder koromban egy folyóirat szerkesztője átadott nekem valami elbeszélést. Egy „előkelő” műkedvelő küldte, „okvetlenül” közölnie kellett. Megkért, hogy fűsüljem meg a tíz gépírt oldalnyi kéziratot, alakítsam át, kedvem szerint hozzam rendbe.

Miután elolvastam, mélységesen elszomorodtam. Lapos volt és bárgyú. Legjobb szerettem volna újat írni helyette. Szerkesztőm azonban lelkemre kötötte, hogy lehetőleg ragaszkodjam a szöveghez. Ennélfogva húzni kezdtem.

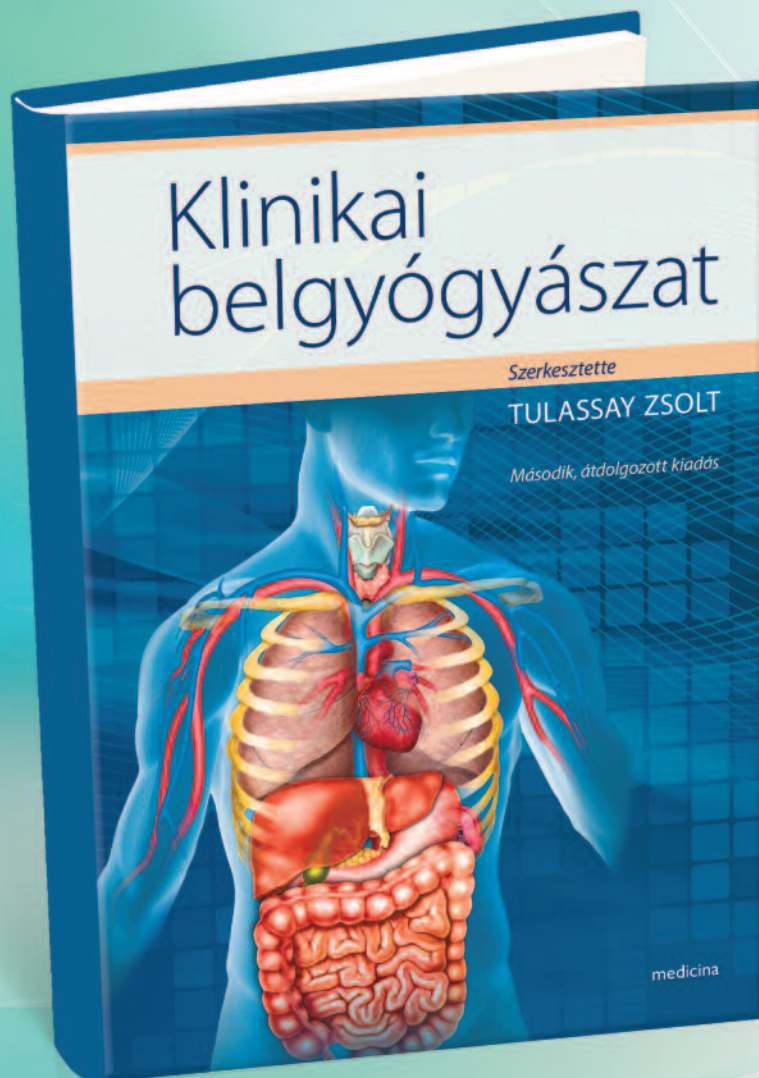
Az első mondat – emlékszem – ez volt: „A Nap puffadt aranykorongja haldokolva csorgatta kincses vérét az ájult vidékre.” Eltűnődtem, hogy mit tehettek e mondat érdekében? Mindenekelőtt kicseréltem a Nap hencegő nagybetűjét egy szerényebb kisbetűvel. De így is ízléstelen volt, megokolatlanul cifra, tolakodó. Rövidesen rájöttem, hogy itt a napnak semmi esetre sem szabad „haldokolni” és vére semmi esetre sem lehet „kincses”. Kiirtottam ezt a két szót. Akkor bántani kezdett, hogy a napnak „puffadt aranykorongja” van és hogy a vidék „ájult”. Ezeknek a szépségeknek sem kegyelmeztem meg. Most a szöveg ekképpen hangzott: „A nap vérét csorgatta a vidékre.” Egyszerre fölöslegesnek tetszett a vérző nap is, meg a vidék is. A sokat hánytorgatott mondatot ezzel helyettesítettem: „Alkonyodott”. Majd javításomat megint átjavítottam ilyenformán: „Esteledett.” Amint tovább olvastam az elbeszélést, láttam, a következőkből ez is kitetszik, tehát töröltem az egész első mondatot. Körülbelül hasonló változáson ment át mindegyik. Végül a tíz oldal egyre zsugorodott. Biztosítalak azonban, hogy tízszer jobb lett.

Nem volt tökéletes, szürke volt és érdektelen, de mégsem volt botrányos. Tökéletes munkát csak úgy végezhettem volna, hogyha minden egyes sorát kihúzzom, címével együtt. Bizonyos írásokat csak így lehet kijavítani. Ilyenkor legfeljebb az író nevét szabad meghagynod. Ezt esetleg ki is lehet nyomtatni, vastag betűkkel, a munka nélkül, jelöl annak, hogy az illető csak szereplésre tart számot. Olyan vágy ez, melyet nem teljesíteni udvariatlanság.

Pesti Hírlap, 1932. november 27.

Hamarosan a MEDICINA KÖNYVKIADÓ *ajánlatában*

Második, átdolgozott kiadás



A belgyógyászati ismeretek gyakorlati megközelítése fontos kíváncsi, amely a mindennapos kérdések megoldását a mindennapos gyakorlat kiindulási pontjáról közelíti.

A belgyógyászat gyakorlatára összpontosító ismeretanyag a betegágy melletti döntéshozatalon túl, a súly- és tájékozódási pontok, az egyes hangsúlyok megjelölésével az orvostanhallgatók és a szakorvosjelöltek felkészülését egyaránt segítheti. Ennek az igénynek a teljesítésére vállalkozik ennek a kézikönyvnek *második, átdolgozott kiadása*, amelyet hamarosan az Olvasó a kezében tarthat.

Ez az összeállítás segít abban, hogy a gyakorlat lényegét és az azt körülvevő, még nem tisztázott elméleti megfontolásokat meg tudjuk különböztetni, tisztábban lássunk tudományunk elméletének és a klinikai gyakorlatnak számos útvesztőjében a mindennapi kérdések megválaszolásával és a közvetlen gyakorlat nehézségeinek megoldásával. Aki azonban a belgyógyászat sokrétűségének, az összefüggések bonyolultságának és szépségének a megismerésére is törekszik, az a belgyógyászat alapjainak és klinikai gyakorlatának párhuzamos megismerésével és tanulmányozásával érhet célt.



Keresse könyveinket honlapunkon: **www.medicina-kiado.hu**
valamint **márkaboltjainkban**

1091 **Budapest**, Üllői út 91/A. tel.: 36(1)215 3786, 36(1)215 9618
1088 **Budapest**, Baross u. 21. tel.: 36(1)317 0931
4032 **Debrecen**, Nagyerdei krt. 98. tel.: 36(52)423 855
7624 **Pécs**, Szigeti u. 12. tel.: 36(72)536 001/31720
6720 **Szeged**, Tisza L. krt. 48. tel.: 36(62)420 418