

MAGYAR BELORVOSI ARCHÍVUM

MBA

A MAGYAR BELGYÓGYÁSZ TÁRSASÁG LAPJA

A MAGYAR ENDOKRINOLÓGIAI ÉS ANYAGCSERE TÁRSASÁG,
A MAGYAR GASTROENTEROLÓGIAI TÁRSASÁG,
A MAGYAR HEMATOLÓGIAI ÉS TRANSZFUZIOLÓGIAI TÁRSASÁG
ÉS A MAGYAR HYPERTONIA TÁRSASÁG TÁMOGATÁSÁVAL



A MEDICINA KÖNYVKIADÓ ajánlata

*Nélkülözhetetlen segítség
a mindennapi gyakorlatban*

A Gerd Herold és munkatársai által szerkesztett rendkívül népszerű **Belgyógyászat** minden évben megjelenik, ez az olvasói igény készítette a kötet szerkesztőgárdáját és a kiadót arra, hogy közreadja a szakkönyv bővített és átdolgozott kiadását. A kiadvány a lehető legtömörebb formában közölt tekintélyes adatmennyiséget áttekinthető módon kezel, de a diagnosztikai és terápiás eljárások mellett tartalmazza a „bizonyítékokon alapuló orvoslás” legújabb ismereteit is. Nem terheli az olvasót különböző teóriák kifejtésével, de közöl minden szükséges információt. A megújult könyv nélkülözhetetlen segítség a mindennapi orvosi gyakorlatban, a családorvosok, klinikusok, orvostan- és fogorvostan-hallgatók számára.

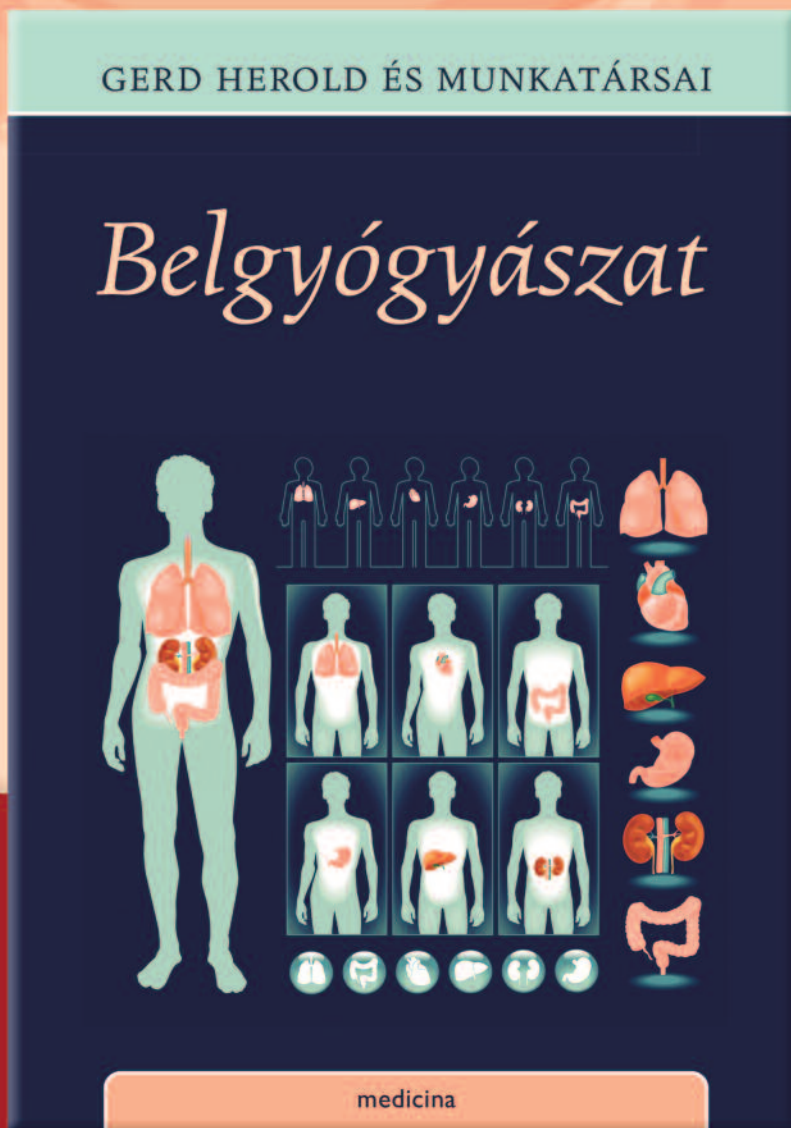


medicina

Medicina Könyvkiadó Zrt.

1072 Budapest, Rákóczi út 16.
tel.: 36(1)312-2650

Ára: 8900 Ft
Terjedelem: 1344 oldal
Méret: 148 x 210 mm



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 • 6720 **Szeged**, Tisza L. krt. 48. tel.: 36(62)420 418
• 7624 **Pécs**, Szigeti u. 12. tel.: 36(72)536 001/31720 •

MAGYAR BELORVOSI ARCHÍVUM

MIBA

A MAGYAR BELGYÓGYÁSZ TÁRSASÁG LAPJA

A MAGYAR ENDOKRINOLÓGIAI ÉS ANYAGCSERE TÁRSASÁG,
A MAGYAR GASZTROENTEROLÓGIAI TÁRSASÁG,
A MAGYAR HEMATOLÓGIAI ÉS TRANSZFUZIOLÓGIAI TÁRSASÁG
ÉS A MAGYAR HYPERTONIA TÁRSASÁG TÁMOGATÁSÁVAL

ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNYEK

DR. DÖBRÖSSY LAJOS 177 A DAGANATOS BETEGSÉGEK
EPIDEMIOLÓGIÁJA ÉS SZŰRÉSE

DR. BUZÁS GYÖRGY MIKLÓS 184 A *HELICOBACTER PYLORI* FERTŐZÉS
NÉHÁNY AKTUÁLIS KÉRDÉSE 2016-BAN

DR. EGRESI ANNA 193 A CINK SZEREPE MÁJBETEGSÉGEKBEN
DR. HAGYMÁSI KRISZTINA
DR. LENGYEL GABRIELLA
DR. TULASSAY ZSOLT

DR. BENE LÁSZLÓ 200 AKUT HAS IDŐSKORBAN

EREDETI KÖZLEMÉNY

DR. SZAUDER IPOLY 204 ADJUNK-E BÉTA-RECEPTOR-BLOKKOLÓT
HYPERTONIÁBAN? AZ IRÁNYELVEK
ÉS A GYAKORLAT ELLENTMONDÁSA

GYÓGYSZEREINK

DR. BIRINYI PÉTER 211 A RAMADÁN GYÓGYSZERÉSZETI
VONATKOZÁSAI HAZÁNKBAN

MŰVÉSZET

MARTON ÁRPÁD 215 LÉTIGÉK. BARKOS BEA ÉS SIMON MIKLÓS
KIÁLLÍTÁSA ELÉ

PAPP ENDRE 217 „HONVÁGY EGY ÁLOM UTÁN UTÁN.”
ÁTTEKINTÉS DÖBRENTAI KORNÉL
KÖLTÉSZETÉRŐL

DR. SÓTONYI PÉTER 220 **KÖNYVISMERTETÉS**
TULASSAY TIVADAR (SZERK.):
KLINIKAI GYERMEKGYÓGYÁSZAT

DR. FORRAI JUDIT 224 DR. DIVINYI TAMÁS: A FOGÁSZATI
IMPLANTOLÓGIA TÖRTÉNETE
MAGYARORSZÁGON

KONGRESSZUSI ELŐZETES
225 A MAGYAR BELGYÓGYÁSZ TÁRSASÁG
46. NAGYGYŰLÉSE

E SZÁMUNK SZERZŐI

Dr. Bene László

1981-ben Budapesten végzett a Semmelweis Orvostudományi Egyetem Általános Orvostudományi Karán. 1998-óta osztályvezető főorvos a Péterfy Sándor utcai Kórházban. Belgyógyász, gasztroenterológus szakképesítéssel és obezitológus licencvizsgával rendelkezik. Egészségügyi szakmenedzser 1998 óta. 2004-ben gyulladásoos bélbetegségek témakörben védte meg PhD értekezését. Fő érdeklődési területe a gyulladásoos bélbetegségek és az elhízás endoszkópos kezelése. A Magyar Gasztroenterológiai Társaság gazdasági titkára, a Gasztroenterológiai Tanács választott tagja. 2016. február 11 óta a Pécsi Tudományegyetem címzetes egyetemi docense.

Dr. Birinyi Péter

Gyógyszerész. A Debreceni Egyetem Gyógyszerésztudományi Karán végzett 2005-ben. PhD fokozatát a Debreceni Egyetem Élettani Intézetében védte meg a szív elektrofiziológiája témakörben 2008-ban. Gyógyszerhatástanból szakvizsgázott 2009-ben. Jelenleg a Mikszáth Gyógyszertár vezetője és a Semmelweis Egyetem oktatója. A Magyar Gyógyszerésztudományi Társaság Budapesti szervezetének elnöke. 2014-ben az „Év gyógyszerésze” választották.

Dr. Buzás György Miklós

1972-ben végzett a kolozsvári Orvos-Gyógyszerészeti Intézetben. Belgyógyász (1978), gasztroenterológus (1991), diabetológus (2014). PhD fokozatát 2007-ben szerezte. 1996 óta a Ferencvárosi Egészségügyi Szolgáltató KKNP Kft.-ben dolgozik mint rendelésvezető gasztroenterológus. Érdeklődési területei: *Helicobacter pylori*, ultrahang-diagnosztika, laktózérzékenység, orvostörténet. Tudományos tevékenységét 78 hazai és nemzetközi dolgozat jelzi, összesített impakt faktora: 26,3, Hirsch-index: 6 (Web of Science, 2016. 3. 16.). Három gasztroenterológiai és négy orvostörténeti monográfia szerzője.

Dr. Döbrössy Lajos

Patológus, epidemiológus. Pályája kezdetén a rosszindulatú daganatok patológiájával foglalkozott az Országos Onkológiai Intézetben és a buffaloi Roswell Park Memorial Kutatóintézetben. Részt vállalt a hazai népességszűrés alapjainak lerakásában. Másfél évtizeden át az Egészségügyi Világszervezet Európai Irodája rákkontroll-programjának irányítója volt. Jelenleg az Országos Tisztifőorvosi Hivatal népegészségügyi szaktanácsadója.

Dr. Egresi Anna

2015-ben szerzett általános orvosi diplomát a Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Karán. Jelenleg a Semmelweis Egyetem Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola elsőéves hallgatója. A Doktori Iskola 2/1-es program keretében dr. Hagymási Krisztina és dr. Lengyel Gabriella témavezetése mellett végzi a kutatási munkáját. A téma címe: A májelzsírosodás okának és progressziójának nem invazív kimutatása, kapcsolatuk a metabolikus szindrómával, valamint a kezelési lehetőségek vizsgálata.

MBA

MAGYAR BELORVOSI ARCHÍVUM

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

Főszerkesztő / Editor in Chief:

Dr. Szathmári Miklós

E-mail: szatmik@bell.sote.hu

Előző főszerkesztők (Past Editors):

Dr. Hetényi Géza (1947–1949)

Dr. Gömöri Pál (1950–1958)

Dr. Julesz Miklós (1959–1962)

Dr. Magyar Imre (1963–1982)

Dr. Lehoczky Dezső (1983–1998)

A szerkesztőbizottság elnöke /

Chief of the Editorial Board:

Dr. Tulassay Zsolt

Szerkesztőbizottság / Editorial Board:

Dr. Balázs Csaba

Dr. Czuriga István

Dr. Eggenhofer Judit

Dr. Gasztorny Beáta

Dr. Herszényi László

Dr. Jermendy György

Dr. Kahán Zsuzsa

Dr. Karádi István

Dr. Merkely Béla

Dr. Poór Gyula

Dr. Rácz Károly

Dr. Szalay Ferenc

Dr. Vasas Livia

Dr. Wittmann Tibor

International Editorial Board

Pierre Corvol (Paris)

Fabio Farinati (Padua)

Flavio Forrel (Basel)

Gergely István (Marosvásárhely)

Korbonits Márta (London)

Peter Malferteiner (Magdeburg)

Hartmuth Neumann (Freiburg)

Jaroslav Regula (Varsó)

Davor Stímac (Rijeka)

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 Fax: 313-9492

Kiadja a

MEDICINA KÖNYVKIADÓ ZRT.

1072 Budapest, Rákóczi út 16.

Telefon: 312-2650

A kiadásért felel:

a Medicina Könyvkiadó Zrt. igazgatója

Borítóterv: Fuchs Tamás, SerWise Stúdió

Nyomdai munkálatok:

Pauker Nyomdaipari Kft., Budapest

Megrendelhető és előfizethető

a MEDICINA KÖNYVKIADÓ ZRT.-nél.

Éves előfizetési díj 6000 Ft + áfa.

A Magyar Belgyógyász Társaság tagsági díja

tartalmazza a lap előfizetési díját.

Megjelenik kéthavonta.

A lapot az előfizetés beérkezésétől postázzuk.

Magyar Belorvosi Archivum © 2016

Minden jog fenntartva.

A folyóiratban megjelent valamennyi eredeti

írásos és képi anyag közlési joga

a Magyar Belgyógyász Társaságot illeti.

A megjelent anyagnak – vagy egy részének –

bármely formában való másolásához,

felhasználásához, ismételt megjelentetéséhez

az MBT írásbeli hozzájárulása szükséges.

Index: 25 532

ISSN 0133-5464

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

Dr. Szauder Ipoly

Belgyógyász, kardiológus, hipertónológus, PhD, European Cardiologist of ESC, European Hypertension Specialist of ESH. Kórházi belgyógyász osztályvezető főorvos 2001–2008 (Csepeli Kórház, OPNI). 2008-tól a Vecsési, a Pestszentimrei Kardiológia-Hypertonia Szakrendelés és a Budapesti Kardiológiai Diagnosztikai Központ vezetője. A hypertóniás szívbetegség mint új klinikai entitás hazai bevezetője: „Hypertóniás szívbetegség monográfiája” (2011) ötletadó főszerkesztője, három könyvfejezet szerzője. 1976 óta 153 publikáció: 3 szakkönyv, 4 könyvfejezet, 1 ismeretterjesztő könyv, 32 közlemény, 113 kongresszusi, illetve orvostovábbképző előadás a belgyógyászat, kardiológia, sportkardiológia, hipertónológia tárgykörében. Az 1993-ban általa kidolgozott közreadott szakmai elvi alapok felhasználásával készült a „Cardiotens” nevű egyidejű ambuláns vérnyomás- és EKG-monitor, amelyet ma már széleskörűen alkalmaznak. 1991–2008 között az Orvostovábbképző Egyetem, a Semmelweis Egyetem Családorvosi Tanszék oktatója, posztgraduális orvos- (rezidens-) képzések vezetője a belgyógyászat és a kardiológia tárgykörében.

ELŐZETES

A Magyar Belorvosi Archívum 2016/5. számának tervezett tartalomjegyzéke:

Dank Magdolna és mtsa: A daganatos betegségek klinikai tünetei, kórisméje és stádiumbeosztása

Tímár József: A melanomaprogresszió immungenetikája: klinikai onkológiai tanulságok

Lippai Dóra: Melanomaáttét a vékonybélben: kapszulás endoszkópiás kórisme

Németh Julianna: Ételallergiák és ételintoleranciák laboratóriumi kórisméje

Zehér Margit: Autoimmunitás közönséges variábilis immunhiányban

Kiss Eszter és mtsai: Az autofágia szerepe a hepatitis C-vírus fertőzésben

Hunyady Béla: A hepatitis C-vírus fertőzés extrahepaticus megjelenése

Szepes Zoltán: Mikroszkópos colitis: egy aluldiagnosztizált gyulladásos bélbetegség

Eggenhofer Judit: A gyógyszerek placebo hatásáról

Könyvismertetés

A DAGANATOS BETEGSÉGEK EPIDEMIOLÓGIÁJA ÉS SZŰRÉSE

Dr. Döbrössy Lajos

Országos Tisztifőorvosi Hivatal

ÖSSZEFOGLALÁS: *A referátum ismerteti az epidemiológia meghatározását, és ágazatai közül a daganatok leíró epidemiológiájára összpontosít. Bemutatja az epidemiológiában használt indikátorokat, a standardizálás módjait és adatforrásait. Meghatározza a kockázati tényezők fogalmát, és az azokról alkotott fogalmak változását az idők folyamán, amelyek során az életmóddal összefüggő tényezők váltak hangsúlyossá. Leírja a daganatok keletkezésének folyamatmodelljét, és a betegség megelőzésére irányuló stratégiák közül ismerteti a szűrővizsgálatok feltételrendszerét és az egészségügyi ellátórendszerben alkalmazott módozatait.*

Kulcsszavak: *epidemiológia, indikátorok, adatforrások, a daganatok fejlődésmenete, kockázati tényezők, megelőzés, alkalmoszerű és szervezett szűrővizsgálatok*

Döbrössy L: EPIDEMIOLOGY AND CANCER SCREENING

SUMMARY: *The review gives the definition of epidemiology, and focuses on its descriptive branch. It describes the indicators most frequently used, the ways of standardization and sources of data. It introduces the „risk factors”, the life-style related ones, in particular, having influence on development of these diseases. It presents the concept of the natural history of cancer indicating the biological bases of cancer screening. Amongst the strategies of disease prevention, it emphasizes the benefits and limitation of various screening modalities being applied in the health care system.*

Keywords: *epidemiology, indicators, sources of data, natural history of cancer, life-style related risk factors, prevention, opportunistic and organized screening*

Magy Belorv Arch 2016; 69: 177–183.

Korunk egyik legnyomasztóbb népegészségügyi problémája a rosszindulatú daganatos betegségek okozta magas, és drámaian emelkedő halálozás. Súlyos teher az egészségügyi ellátórendszeren, de teher a társadalom egésze számára is, nemcsak anyagi értelemben. A rákbetegek, családjuk, környezetük szenvedése számokkal mérhetetlen. A ráknak a köztudatban élő képe fenyegető, a társadalom széles köreiben szorongást, félelmet kelt. A „rákepidémia” megfékezését célzó „rákellenes küzdelem” mind nagyobb tudományos, társadalmi, politikai és – nem utolsósorban – anyagi erők mozgósítását igényli.

Mi az epidemiológia? Meghatározás

Az *epidemiológia* (görög, „epi” = között és „demos” = nép) a népesség egészségi állapotát vizsgálja. Feladata a *betegségek helyzetének felmérése, a keletkezésüket befolyásoló tényezők megismerése, megoszlásuk számszerűsített vizsgálata a különböző lakosságcsoportok között. Eszközül szolgál az elért eredmények, a kívánt jövő irányába történő elmozdulás, vagy éppen a lemaradás jellemzésére.*¹ Következtetéseit egyedi megfi-

gyelések sokaságára alapozza, de csak közösségekre vonatkoztatja. Vizsgálja a betegségek létrejöttére kockázatot jelentő tényezők érvényesülését az egyes lakosságcsoportok lakhelye, foglalkozása, társadalmi helyzete, etnikai hovatartozása és életmódja szerint, és mindezek változását az idők folyamán. Az epidemiológiának ezt, a gyakorló orvos érdeklődéséhez legközelebb eső „leíró” ágát *deskriptív epidemiológiának* nevezik.

A körülmények különbözősége valószínűségeen alapuló feltételezésekhez, a daganatos betegségek okára vonatkozó *etiológiai hipotézisekhez* vezetnek. Ezek további elemzését az epidemiológia egy másik ága, az *analitikai epidemiológia* végzi. A feltételezett oki tényezők szerepét vizsgáló analitikai epidemiológia eszköztára újabban a biokémiai vagy molekuláris és a genetikai epidemiológia módszereivel bővült. Biológiai minták – testnedvek mint vér, vagy vizelet – laboratóriumi elemzésével igyekeznek megállapítani azt, hogy a szervezet volt-e kitéve daganatkeltő anyagok vagy vírusok hatásának. Erre a célra a *molekuláris epidemiológia* mind több úgynevezett *biomarkert* használ.²

Ha a feltételezett ok-okozati összefüggést igazol-

ják, az epidemiológia egy további ága, az ún. kísérleti vagy *intervenciós epidemiológia* ajánlkozik arra, hogy *eljárásokat* dolgozzon ki az igazolt oki tényező hatásának *megelőzésére*, és vizsgálja azok hatásosságát. Az epidemiológia végső célja tehát az, hogy muníciót szolgáltasson a betegségek okának kutatására, elsősorban a betegségek megelőzését tartva szem előtt.

Az epidemiológia tehát, bár statisztikai eszközöket alkalmaz, több mint „statisztika” (amivé az orvosi szakmának hajlama van egyszerűsíteni), mivel amit nyújtani tud, túlmutat a számokon. A közlemény a leíró epidemiológia ismertetésére szorítkozik.

A leíró epidemiológia eszköztára. Indikátorok

A daganatos betegségek előfordulásának, lefolyásának, valamint az okozott halálozás jellemzésére az epidemiológia mérhető *mutatószámokat*, indikátorokat alkalmaz. A megbetegedés gyakorisága (morbidity, incidencia) egy adott népességben egy meghatározott időtartam, általában egy naptári év alatt kórismézett új daganatos megbetegedések számát jelenti. Hasonlóképpen határozzák meg a *mortalitást*, azaz a daganatos betegség miatt bekövetkezett halálesetek gyakoriságát. (A mortalitás nem tévesztendő össze a *letalitással*, egy, a klinikai gyakorlatban használt mutatószámmal, amely egy adott betegségben a fatális kimenetelű esetek számárányát jelenti.)

Az egészségügyi ellátórendszer terhelését kifejező mutatószám a *prevalencia*, amely azoknak a számát fejezi ki, akiknél korábban daganatot kórisméztek, kezelésben részesültek, és egy adott időben még életben vannak, így követést, utókezelést vagy gondozást igényelnek.

Ritkábban alkalmazott mutatószám az *elvesztett potenciális életévek száma* (PYLL), amely a daganatos halálozásból származó társadalmi veszteséget méri, azaz az életéveket, amit az „idő előtt” elhaltak nem érthettek meg, de potenciálisan megérthettek volna. (Az elvesztett életéveket egy statisztikai átlagéletkorhoz (általában a 70 éves korhoz) mérik.)

A klinikai gyakorlatban a kezelés eredményességének mérésére alkalmazzák a *túlélési időt*, amely a diagnózis felállítása és az elhalálozás között eltelt időt jelenti. Ugyancsak klinikai tartalma van a *gyógyulásnak*, amelynek három dimenzióját különböztetik meg: a *statisztikai gyógyulás*, a *klinikai gyógyulás* és a *személyes gyógyulás*. Ez utóbbi akkor jelenthető ki, ha egy adott, korábban daganat miatt kezelt személy további élete során mindvégig tünetmentes marad, és bizonyítottan más, a korábbi daganattól független ok miatt hal meg a korábbi daganatra utaló minden jel nélkül. E meghatározásból az a következtetés adódik, hogy – függetlenül a túlélési idő hosszától – *életében* egyetlen korábbi rákbetegről sem jelenthető ki teljes bizonyossággal, hogy gyógyult.

Standardizálás

Az abszolút esetszámok önmagukban korlátozott értékek, és alkalmatlanok időbeli tendenciák, más népcsoportokkal történő vagy nemzetközi összehasonlításra, ezért azok standardizálására több eljárást dolgoztak ki.

A *nyers* („*crude*”) megbetegedési vagy halálozási értékek, amikor az előforduló esetszámot 100 000 lakosra vonatkoztatják, már megengednek bizonyos összehasonlítást, de még messze járnak az ideálistól, mert ezeket a lakosság életkor szerinti megoszlása jelentősen befolyásolja. Az összehasonlítást már lehetővé teszik a korszpecifikus morbiditási vagy mortalitási viszonyszámok, amelyek azonos arányban tartalmazzák a tanulmányozott lakosság különböző (általában 5 éves) korcsoportjait. Nemzetközi összehasonlításra már alkalmasak az egyes országok vagy világrészek népességének kormegoszlását figyelembe vevő, bonyolult számítások útján kapott „európai” vagy világnépességi”, *korhoz igazított* („*age-adjusted*”) előfordulási vagy halálozási mutatószámok, amelyek segítségével egy adott népesség 100 000 lakosára számított morbiditást vagy mortalitást egyetlen számmal lehet jellemezni.

Egy adott népesség egészségi állapotának jellemzésére az összes daganatos betegség okozta előfordulást és morbiditást egyetlen viszonyszámba szokták sűríteni. Az egyes anatómiai helyekre külön-külön számított *szervspecifikus* („*site-specific*”) adatokat használnak.

Az egyes daganattípusok gyakoriságának, a gyakoriság tendenciáinak követésére ún. *születési halmazokat* („*birth cohort*”) képeznek, és így követik az azonos években (pl. 1940–1945 között) születettek csoportjában a megfigyelt daganatok gyakoriságának időbeli változását, és összehasonlítják más korcsoportokban megfigyelt adatokkal. Így derült fény pl. arra, hogy a tüdőrák gyakorisága egy adott korcsoportban még változatlan, vagy éppen emelkedik, amíg egyes fiatalabb korcsoportban már csökkenőre fordult.

A nemzetközi összehasonlítás megköveteli a daganatok nomenklatúrájának, osztályozásának és stádiumbeosztásának standardizálását. Ezt szolgálják a közkezen forgó, időről időre frissített kiadványok, mint pl. a WHO által kiadott „Betegségek Nemzetközi Osztályozása” (BNO, vagy ICD-O), a „Betegségek Standardizált Osztályozása” (SNOMED), a UICC „A Daganatok Szövettani Osztályozása” című sorozatkiadványa, és ugyancsak a UICC kiadványa: „A daganatok TNM osztályozása”.

Adatforrások

A daganatos betegségek gyakoriságának jellemzésére a „vitális események” rutinszerű bejelentésén alapuló *mortalitási adatokat* a KSH évről évre közli. A halál okára vonatkozó kötelező adatszolgáltatás forrása a halottkém által kiállított „halottvizsgálati bizonyítvány”,

amelyet ideális esetben a kórboncolást végző orvos, kezelőorvos vagy a területi halottkém állít ki. A halálozási adatok *minősége* olyan, mint amilyen az adott országban a halottkémlés gyakorlatának a minősége. Hátránya, hogy a halálozási adatok nyilvánosságra hozatala a „tárgyév” után csak mintegy két-három évvel később várható, és, hogy az alkalmazott rákellenes intervenciók hatása a halálozás alakulására csak sok évvel a beavatkozás után mutatkozik. Minden gyengéjük ellenére a halálozási adatok jelentik az országos adatok nemzetközi összehasonlításának egyetlen megbízható alapját.

A daganatkeletkezés kockázatának megítélésére legalkalmasabb mutató a *morbidity*, mert azt, ellentétben a mortalitással, nem befolyásolja sem a daganat biológiája, sem az alkalmazott kezelés. Használatát megnehezíti, hogy a *megbetegedési adatok egyedüli forrása a népességalapú területi ráknyilvántartás*.²¹ Ennek sajátossága az, hogy – ellentétben a sokkal elterjedtebb *kórházi ráknyilvántartás* gyakorlatával – a daganatban megbetegedettek nyilvántartását nem a diagnózis felállítása vagy a kezelés helyén, hanem a megbetegedett személy *lakóhelye szerint* vezetik. Magyarországon 2000 óta működik a *népességalapú Nemzeti Rákregiszter*. (A kórházi nyilvántartások – jöllehet a klinikai kutatás céljaira tudományosan értékes adatokat tartalmaznak – nem alkalmasak egy adott terület megbetegedési viszonyainak jellemzésére, mert nem tartalmazzák viszonyítási alapként a területen élő lakosság számát. Tartalmazzák viszont a területen kívül élő, de a területi kórházban kezelt betegek adatait. Ezért a rák egyes típusainak halmozódása a kórházi nyilvántartásban nem azt fejezi ki, hogy az adott rákféleség milyen gyakori egy adott területen, hanem inkább az intézmény orvosainak szakosodását, tudományos érdeklődését tükrözi).

A daganatok előfordulását befolyásoló kockázati tényezők

Az életkor és a nem nyilvánvalóan befolyásolja a daganatos betegségek előfordulását és gyakoriságát. Nyilvánvaló összefüggés áll fenn a daganatok előfordulása és az egyes emberek társadalmi-gazdasági hovatartozása, jövedelme, iskolázottsága, lakásviszonyai, egészségtudatossága között. Mindazonáltal a daganatok okaira vonatkozó ismereteink hiányosak. Ismerünk azonban számos olyan tényezőt, amelyek önmagukban vagy más tényezőkkel együtt hatva jelentősen növelik egy daganat keletkezésének valószínűségét. E daganatok kialakulásában szerepet játszó tényezők azok *kockázati tényezői* vagy rizikófaktorai.¹⁸ A megbetegedés kockázatát számszerűsítve a relatív kockázattal (RR) írják le.

A kockázati tényezők szerepéről vallott felfogásunk jelentős változáson ment át az utóbbi évtizedekben. Az Egészségügyi Világszervezet egy munkacsoportja először 1964-ben nyilvánította ki azt, hogy a leggyakrab-

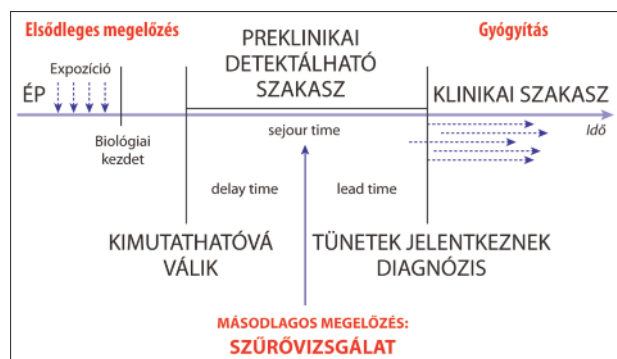
ban előforduló daganatok *külső, környezeti daganat- okozó tényezők* (fizikai, azaz levegő-, víz-, talajszennyeződés, élelmiszer-adalékanyagok, munkahelyi és ipari ártalmak stb.) szerepére vezethetők vissza, ezért potenciálisan *megelőzhetők*.²⁶ Mára a „személyes környezet”, azaz az életmód szerepe vált hangsúlyozottá.⁵

Az *életmód* – epidemiológiai értelemben – „az egészségre befolyással lévő személyes döntések halmaza, amelyre az egyénnek több-kevesebb befolyása van”.¹⁷ A meghatározás Marc Lalondtól, kanadai szövetségi egészségügyi minisztertől, az „életmód-konceptió” megalkotójától származik, aki az egészségügy korábbi két „pilléréhez”: a biomedikális tudásanyaghoz és az egészségügyi ellátórendszerhez további két meghatározó „pillért”, az életmód és a társadalmi-gazdasági-kulturális környezet hozzáadását javasolta. Ilyen, az életmóddal összefüggő kockázati tényező a dohányzás, helytelen táplálkozás, mértéktelen alkoholfogyasztás, mozgásszegény életvitel, túlsúlyosság és elhízás, túlzásba vitt napozás, szexuális és reprodukcióval összefüggő szokások. Az életmóddal összefüggő kockázati tényezők egészségkárosító hatását epidemiológiai adatok tömege bizonyítja.

Szempontunkból lényeges, hogy mind a külső, mind a személyes környezetünkből származó, életmódunkkal összefüggő kockázati tényezők elkerülhetők, megváltoztathatók, kiiktathatók életünkben, következésképpen az általuk okozott daganatok kialakulásának kockázata befolyásolható, csökkenthető, sőt megszüntethető: a rosszindulatú daganatok nagy hányada *megelőzhető*.

A daganatok keletkezésének biológiai alapjai

A daganatos betegségek kialakulásának és lefolyásának folyamatát a betegség *fejlődésmenetének* nevezzük (1. ábra). A koncepció azt a többé-kevésbé általánosít-



1. ábra. A betegségek folyamatmodellje

Lead time: Az az időtartam, amellyel a szűrővizsgálat egy adott esetben ténylegesen előre hozza a daganat felismerését;
 Delay time: A szűrővizsgálat késedelmessége, esetleg elmaradása miatt elvesztegetett idő; Sejour time: Az az időtartam, amíg a kialakuló megbetegedés a preklinikai kimutathatóság szakaszában tartózkodik („tartózkodási idő”)

ható folyamatot fejezi ki, hogy a klinikai tüneteket és panaszokat okozó betegség valójában nem „derült égből villámcsapásként” tör ránk, hanem az élettani állapotból kiinduló, időben elhúzódó, többszakaszos folyamat, amely a betegség biológiai „fogantatásával” veszi kezdetét;⁹ a folyamatban tehát az első „szakaszhatárt” a *betegség biológiai fogantatása* jelenti. Az ezt megelőző életszakaszban érvényesül a kockázati vagy rizikótényezők hatása („expozíció”). Az ép szervezetet érő károsító hatások kivédése az *elsődleges megelőzés* feladata. A kockázati vagy rizikótényezők sejt-, vagy még inkább molekuláris szinten indítják el azt a folyamatot, amely később klinikai tünetekkel, panaszokkal jelentkező betegséghez vezet. A betegség tünetei és a panaszok miatt a betegek orvoshoz fordulnak. A betegség „klinikai szakaszát” szinte szabályszerűen megelőzi egy hosszabb-rövidebb ideig tartó olyan szakasz, amely során a tüneteket és panaszokat még nem okozó betegség valamilyen paramétere révén jelt ad magáról, azaz alkalmas vizsgálómódszerrel kimutathatóvá lesz. Ez a „*preklinikai kimutathatóság szakasza*” a másodlagos megelőzésre, a szűrővizsgálatra alkalmas idő. A szűrővizsgálat tehát arra irányul, hogy beavatkozzék a betegség természetes fejlődésmenetébe, szakítsa meg a betegség kialakulásának folyamatát, és elejét vegye teljes kibontakozásának, esetleg fatális kimenetelének.

A betegség megelőzésére irányuló stratégiák

A rosszindulatú daganatos betegségek által okozott halálozás mérséklésének – rövid és középtávon – a korai felismerés és korai kezelés a legígéretesebb stratégiája, mert a mégoly hatékonyan alkalmazott elsődleges megelőzés eredményei – biológiai okokból – is csak évek-évtizedek múltán mutatkoznak, gyógyításuk eredményessége pedig attól függ, hogy milyen korán kerül kezelésre a felismert daganat. Az eredményes kezelésnek tehát feltétele a korai felismerés, ennek eszköze a szűrővizsgálat.

A szervezetet ért rizikótényezők hatásának kiiktatására, így a daganatkeletkezés megelőzésére irányuló tevékenységeket *elsődleges megelőzésnek* nevezzük. Eszközei az egészségvédelem érdekeit szem előtt tartó kormányzati politika (közösség központú) és a személyekre irányuló egészségnevelés. A megelőzést szolgáló tevékenységek eredményessége – hosszú távon – a daganatok számának megkevesbedésével, azaz a morbiditás csökkenésével mérhető le.

A *szűrővizsgálat*, amelynek szinonimája a másodlagos megelőzés – általánosan elfogadott meghatározás szerint – *tünet- és panaszmentes személyeknek időről időre, arra alkalmas módszerrel végzett vizsgálata azaz a céllal, hogy az adott célállapot fennállásának valószínűségét kizárja, vagy éppen valószínűsítse*.¹⁰ A szűrővizsgálat tehát „csak” valószínűsítő eljárás: a nem negatív szűrővizsgálati eredményt további klinikai diagnosztikus vizsgálatokkal kell megerősíteni, vagy kizárni.

A preklinikai kimutathatóság szakaszának időbeli hossza gyakorlati fontosságú, mert az szabja meg, hogy milyen időközönként szükséges ismételni a szűrővizsgálatot. Példaként, a kialakuló méhnyakrák megelőző állapota mintegy 10 évig időzik e szakaszban, ezért a háromévenkénti vizsgálat kellő biztonságot ad. Az emlőrák és vastagbélrák esetében ez a szakasz 3–4 évig tart, ezért ajánlatos a szűrővizsgálatot két évenként megismételni. Ezzel szemben a tüdőrák „tartózkodási ideje” átlagosan 0,7 év; ez az egyik ok, amiért szűrővizsgálata nem járható út.

A szűrővizsgálat kétféle módja: alkalmoszerű és szervezett szűrés

Minden orvos orvosi tevékenysége részeként, saját ítélőképessége alapján, „megelőző szemlélettől” vagy „onkológiai éberségtől” indítva, vagy páciensei kérésére elvégezhet, vagy elvégeztethet bizonyos szűrővizsgálatokat. Más esetekben a szűrővizsgálatot a páciens kérheti. Az ilyen „*alkalmoszerű szűrővizsgálatok*” eredményeit nem szokták regisztrálni. Általában fiatalabb, iskolázottabb, egészségtudatosabb, jobb anyagi helyzetben lévő személyek élnek a lehetőséggel; ők a kellenél gyakrabban részesülnek szűrővizsgálatban, az alacsonyabb társadalmi-gazdasági helyzetben lévő, kevésbé iskolázottak viszont sohasem. Ez a szűrési gyakorlat intenzíven használja a közösségi forrásokat anélkül, hogy haszna a népesség szintjén demonstrálható lenne.

A lakossági részvétel optimalizálását szolgálja a „*szervezett lakosságszűrés*”, amelyet, lévén népegészségügyi tevékenység, az Országos Tisztifőorvosi Hivatal működtet. A szűrővizsgálatot a szolgáltató, azaz az egészségügyi ellátórendszer kezdeményezi, közpénzből finanszírozzák.¹⁴ Országos hatáskörű szűrési nyilvántartás működik, amely az átlagos kockázatú, csupán az életkor alapján veszélyeztetett személyek tömegeit személy szerint, név szerint azonosítja, személyes hangvételű levélben hívja meg szűrővizsgálatra. A megjelölt „szűrőállomásokon” ellátják a tájékoztatáson alapuló önkéntes részvételhez szükséges információkkal, majd elvégzik a vizsgálatot. Negatív szűrővizsgálati eredmény esetén két-három év múlva ismételt szűrővizsgálatra visszahívja, nem negatív eredmény esetén pedig tisztázó vizsgálat céljából a megfelelő szakorvosi szolgálathoz utalja.

A szűrővizsgálatok feltételrendszere

Az eredményes szűrővizsgálatok feltételeit Wilson–Junger-kritériumrendszerként ismerjük.²⁷ Az Egyesült Királyság Nemzeti Szűrővizsgálati Bizottsága (UKNSC) a Wilson–Junger-féle kritériumokat pontosítva további szempontokat állított fel, amelyek alapján a szűrővizsgálatok megvalósíthatósága, hatékonysága és alkalmassága megítélhető.²⁵

Követelmény, hogy a szűrés célállapota, a célbeteg-

ség gyakorisága és haláloki szerepe alapján népegészségügyi súlyú probléma legyen. Ismerni kell a célbetegség kifejlődésének menetét, és eséllyel kell rendelkezni annak kedvező befolyásolására. Kíváncsi vagyok, hogy a nem negatív eredménnyel járó esetek számára kijelölt betegutak legyenek: a felmerült daganatgyanú kizárására, vagy megerősítésére alkalmas diagnosztikai lehetőségek, és szükség esetére a klinikai, terápiás háttér biztosítva legyen.

Fontos kíváncsi, hogy rendelkezünk a még rejtett betegség kimutatására alkalmas szűrővizsgálati módszerrel, amely kellően *érzékeny*, azaz ráknak mondja a rákot, és kellően *fajlagos*, azaz csak a rákot nevezi meg rákként.²⁰ Az alkalmasság fontos mutatója a *jósló vagy prediktív érték*, amely azt fejezi ki, hogy a tesztpozitív személyek hány százaléka valóban daganatos (pozitív jósló érték), avagy a tesztnegatív személyek hány százaléka valóban daganatmentes (negatív jósló érték). Elvárás továbbá, hogy a módszer legyen egyszerű, lehetőleg olcsó, biztonságos, a vizsgált személy számára elfogadható és költséghatékony, azaz a ráfordítás álljon arányban a korai kimutatás nyújtotta előnyökkel.

A szakterület mai állása

A népegészségügy nemzetközi játékszabályai szerint csakis *bizonyítottan hatásos szűrővizsgálatot* lehet szervezett lakosságsszűrésként kezdeményezni. A hatásosság csak akkor tekinthető bizonyítottnak, ha azt epidemiológiai vizsgálatok igazolják. A hatásosság egyetlen elfogadott bizonyítéka az, ha *a szűrővizsgálatnak tulajdoníthatóan a célbetegség által okozott halálozás a céllakosságban kimutathatóan csökken*. A klinikai gyakorlatban használt egyéb mutatók, úgymint a túlélési idő meghosszabbodása vagy a szűrővizsgálatban részesültek körében talált daganatok klinikai stádiumának kedvező irányú eltolódása, a népegészségügyi gyakorlatban nem használhatók.

A szakterület mai állása szerint a népesség nagy hányadára kiterjesztve, azaz a *népegészségügyi stratégia részeként*, három szűrési módozat alkalmazható,⁴ úgymint

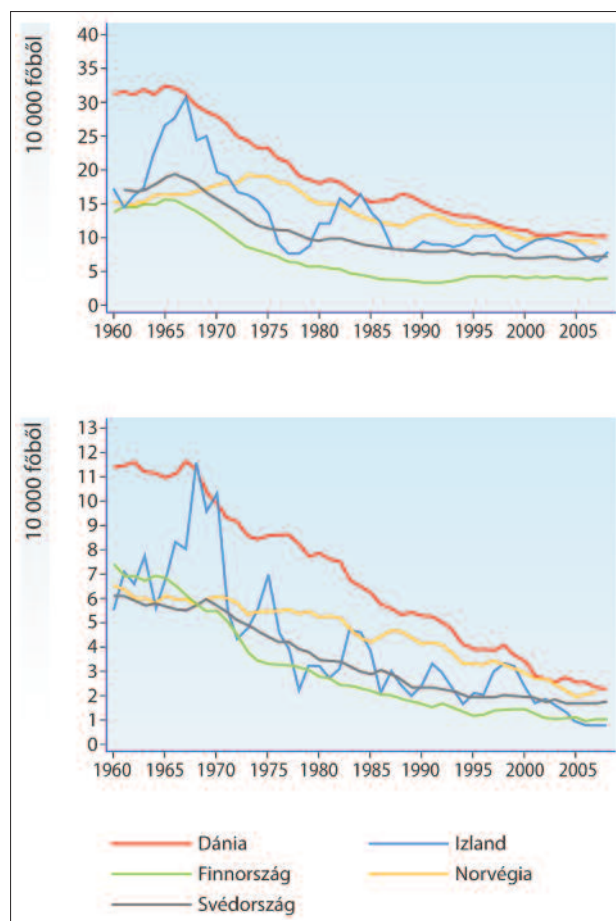
- méhnyakszűrés, a 25–65 év közötti nők háromévenkénti citológiai vizsgálatával;
- emlőszűrés, a 45–65 év közötti nők két évente végzett mammográfiás vizsgálatával; valamint
- vastagbélssűrés, az 50–70 év közötti férfiak és nők két évenkénti szűrésével a székletbeli rejtett vérzés immunkémiai kimutatása útján.

Méhnyakszűrés

A méhnyakrák és megelőző állapotainak felkutatása korunk egyik sikertörténete: a méhnyak hüvelyi felszínéről, a méhnyak „átmeneti zónájáról” és a nyakcsatornából vett sejtkenet citológiai vizsgálata még tünetmentes állapotban képes felismerni a méhnyak súlyos-

bodó rákmegelőző állapotait, az *in situ* és korai invazív rákot, és azt kezelésre juttatni.

A citológiai vizsgálaton alapuló méhnyakszűrés hatásosságának bizonyítékai az északi országokban még az 1960-as években bevezetett szervezett lakossági szűrővizsgálatokból származnak. Évek múlva azt találták, hogy mind a méhnyakrák előfordulása, mind a halálozás mutatószámai a szűrővizsgálatok intenzitásával és a lakosság átszűrtségével arányosan mintegy 30–80%-kal csökkentek (2. ábra).^{11, 16}



2. ábra. Északi országok: a méhnyakrák előfordulása után (fent) és a méhnyakrák miatti halálozás után (lent) alakulása a szűréseknek köszönhetően

Emlőszűrés

Az emlőszűrés szuverén módszere az emlők lágyrészt-röntgenvizsgálata, a mammográfiás vizsgálat, amely a röntgenmorfológiai jelek alapján képet tud alkotni az emlők állományában fejlődő kicsi, akár 5 mm átmérőjű elváltozásról is. A szervezett emlőszűrés hatásosságát a halálozás mérséklődésével mérve Tabár svédországi, „két megye” elnevezésű, valamint a New York-i Health Insurance Plan (HIP) randomizált, ellenőrzött vizsgálatai igazolták.^{23, 24}

Vastagbélszűrés

A vastagbél és végbél az ismert *adenoma-carcinoma szekvencia* miatt különösen alkalmas szűrővizsgálatra; a daganatok nagyobb hányada ugyanis a hosszabb-rövidebb ideig fennálló mirigyes polypusokból alakul ki. A vastagbélszűrés célja tehát az *átlagos kockázatú* személyekben kialakuló ún. *sporadikus vastagbélrák* megelőző állapotának tekinthető mirigyes polypusok felfedezése és eltávolítása, valamint a még a bél nyálkahártyájára szorítkozó rákok felismerése és kezelésre juttatása.

A hagyományos *rectalis digitális vizsgálat*, bár kívánatos, hogy az orvosi rutinvizsgálat része maradjon, a vizsgáló ujjnál nem hosszabb hatótávolsága miatt önmagában szűrővizsgálatra alkalmatlan. A vastagbélvizsgálat „arany standard”-ja az ötvenként vagy „egyszer egy életben” elvégzendő minőségi *kolonoszkópia*, amely a vastagbél belvilágát annak teljes hosszában képes látótérbe hozni („egylépcsős stratégia”).²² Minthogy azonban a kolonoszkópos vizsgálat szakértelmet igénylő, eszközparkot kívánó, időigényes, invazív (azaz testüregebe hatoló) vizsgálóeljárás, a vizsgált személyt kevésbé megterhelő, a *székletbeli rejtett vérzés guajacalapú (FOBT)*, vagy *immunkémiai kimutatását (FIT)* ajánlják népegészségügyi tömeges szűrővizsgálat céljára; a tesztek hatásosságát korábban többen bizonyították.^{12, 15, 19} A nem negatív szűrővizsgálati eredményeket „második lépésben” minőségi kolonoszkópos vizsgálatkal kell tisztázni.⁶

Népegészségügyi szűrővizsgálatként nem alkalmazható szűrési módzatok

A halálozás mérséklődésének epidemiológiai bizonyítékaival még nem rendelkező szűrési módzatokat szervezeten, azaz személyes meghívást és követést alkalmazva nem, csupán alkalmanként, azaz az orvos-beteg találkozások nyújtotta alkalmak kihasználásával lehet bátorítani. Ilyen a prosztataszűrés, szájüregi szűrés, tüdőrákszűrés.

Prosztataszűrés

Jóllehet a fejlett országokban a prosztaták jelentős daganatos halálok, a prosztataspecifikus antigén (PSA) alkalmazása panasz- és tünetmentes személyek szűrővizsgálatára fajlagosságának hiányossága, a „túldiagnosztizálás” és „túlkezelés” kockázata miatt nem ajánlott.³ A PSA-meghatározás a prosztatabetegségre utaló panaszokkal szakorvoshoz forduló személyek vizsgálatának nélkülözhetetlen eszköze.

Szájüregi szűrés

A szájüregi daganatok hazánkban mind gyakoribbak, halálhő szerepük meredeken emelkedő. Kívánatos lenne, hogy elhanyagolódásuk megelőzése érdekében

a háziorvosok, fogorvosok, foglalkozás-egészségügyi orvosok időről időre alkalmazzák az egyszerű szűrővizsgálati módszereket (megtekintés, tapintás). Ennek legfőbb gátja – a „szolgáltatók” onkológiai éberségének hiányossága mellett –, hogy a társadalmilag-gazdaságilag hátrányos helyzetű célpopuláció (40 év feletti dohányzó, alkoholizáló, szájhygiénét elhanyagoló férfiak) orvoskerülő, nehezen érhető el szűrővizsgálat céljára.⁷

Tüdőrákszűrés

A tüdőrákszűrésre egyszerű, könnyen kivitelezhető módszert alkalmaztak (mellkasröntgen, köpetcitológiai vizsgálat és ezek kombinációi). A korábban végzett, számos randomizált, ellenőrzött vizsgálat (RCT) igazolta, hogy a szűrővizsgálat bizonyítottan hatástalan: hatására növekszik ugyan a korábban felismert (operálható?) tüdőrákesetek száma, hosszabb lesz a túlélési idő, a tüdőrákból eredő halálozás azonban nem mérséklődik. A 40 év feletti, erős dohányos férfiak időnkénti vizsgálata ajánlható, az átlagos kockázatú személyek meghívásos, szervezett szűrése azonban nem. A szűrővizsgálat hatására több ugyan a korai stádiumban lévő, még operálható daganat („length bias”), és némileg hosszabb a túlélési idő („lead bias”), ám a halálos kimenetelű esetek száma nem csökkent.⁸ Az alacsony dózisu spirál-CT alkalmazása hosszabb távon ígéretes.¹³

Epilógus

Magyarországon az egészségügyi kormányzat 2001-ben teremtette meg a szervezett méhnyakszűrés, emlőszűrés és vastagbélszűrés szervezési, személyi és költségvetési alapjait. Alkalmazásuktól a rákellenes küzdelem eredményességének javulása remélhető.

Irodalom

1. **Alderson M:** An introduction to epidemiology. Macmillan Press. London 1983.
2. **Chen YC, Hunter DJ:** Molecular epidemiology of cancer. CA Cancer J Clin 2005; **55**: 45-54.
3. **Chou R, Croswell JM, Dana T, Bougatsos C, Blazina I, Fu R, Gleitsmann K, Koenig HC, Lam C, Maltz A, Ruge JB, Lin K:** Screening for prostate cancer: A review of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Int Med 2012; **157**: 120-134.
4. **Council of the European Union:** Council recommendation of 2 December 2003 on cancer screening (2003/878/EC). Official J Eur Union 2003; **373**: 34-37.
5. **Doll R, Peto R:** The causes of cancer. J Natl Cancer Inst 1981; **66**: 1191-1308.
6. **Döbrössy L, Kovács A, Budai A, Cornides Á, Ottó Sz, Tullassay Zs:** A népegészségügyi vastag- és végbélszűrés helyzete Magyarországon: a mintaprogramok tanulságai. Orv Hetil 2007; **148**: 1787-1983.

7. **Döbrössy L, Bánóczy J, Kovács A, Budai A, Cornides Á:** Szájüregi szűrővizsgálatok: tervek az alkalomszerű szűrés kiterjesztésére Magyarországon. *Orv Hetil* 2007; **148:** 1267-1271.
8. **Döbrössy L, Kovács A, Budai A, Cornides Á:** Szűrővizsgálatok a tüdőrák korai felismerésére: a klinikai és népegészségügyi nézőpontok ütközése. *Orv Hetil* 2007; **148:** 1587-1590.
9. **Döbrössy L, Kovács A, Budai A:** A szűrővizsgálatok daganatbiológiai alapja: a rosszindulatú daganatok fejlődéstörténete. *LAM* 2012; **22:** 569-574.
10. **Döbrössy L:** Daganatok szűrése. OTH, Budapest, 2013.
11. **Hakama M:** Trends in the incidence of cervical cancer in the nordic countries. In: Magnus K, ed. *Trends in cancer incidence*. Washington, DC, Hemisphere 1982; pp. 279-292.
12. **Hardcastle JD, Chamberlain JO, Robinson MHE, Moss SM, Amar SS, Balfour TW, James PD, Mangham CM:** Randomised controlled trial of fecal occult blood screening for colorectal cancer. *Lancet* 1996; **348:** 1472-1477.
13. **Humphrey LL, Deffebach M, Pappas M, Baumann C, Artis K:** Screening for lung cancer with low-dose computed tomography: a systematic review to update the US Preventive Services Task Force recommendation. *Ann Intern Med* 2013; **159:** 411-420.
14. **IARC and UICC Group on Evaluation of Screening Programmes for Cancer:** Report: screening for cervical cancer. In: Hakama M, Miller AB, Day NE (eds). *Screening for cancer of the uterine cervix*. IARC Sci.Publ. Lyon 1986; **76:** 213-216.
15. **Kronborg, O, Fenger C, Olsen, J, Baumann CAK:** Randomised study of screening for colorectal cancer with faecal occult blood test. *Lancet* 1996; **348:** 1467-1471.
16. **Läara E, Day NE, Hakama M:** Trends in mortality in the Nordic countries: association with organised screening programmes. *Lancet* 1988; **1:** 1247-1249.
17. **Lalond M:** A new perspective on the health of Canadians. A working document. Information Canada, Ottawa, 1974.
18. **Last JM:** A dictionary of epidemiology. Oxford Univ Press, Oxford, 1988.
19. **Mandel JS, Bond JH, Church TR:** Reduction of mortality from colorectal cancer by screening for faecal occult blood. *N Engl J Med* 1993; **328:** 1365-1371.
20. **Moss S:** General principle of cancer screening. In Chamberlain J, Moss S (eds): *Evaluation of cancer screening*. Springer, Berlin, New York, 1996; pp. 1-11.
21. **Parkin DM:** The evolution of the population-based cancer registry. *Nat Rev Cancer*. 2006; **6:** 603-612.
22. **Sebészeti és Gasztroenterológiai Szakmai Kollégium:** Szakmai nyilatkozat a vastagbél-szűréssel kapcsolatban. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2009; **13:** 31-31.
23. **Shapiro S, Venet W, Strax P, Venet L, Roeser R:** Selection, follow-up and analysis in the Health Insurance Plan study: a randomised trial with breast cancer screening. *Natl. Cancer Inst Monographs* 1985; **67:** 65-74.
24. **Tabár L, Fagenberg G, Gad A, Baldetorp L, Holmberg LH, Gröntoft O, Ljungquist U:** Reduction in mortality from breast cancer after mass screening with mammography. Randomized trial from the Breast Cancer Screening Working Group of the Swedish National Board of Health and Welfare. *Lancet* 1985; **I:** 829-832.
25. **UKNSC:** Criteria for appraising the viability, effectiveness and appropriateness of screening programme. 2010. <http://www.screening.nhs.uk/criteria>.
26. **Wilson JMG, Jungner G:** Principles and practice of screening for disease. Public Health Paper Number 34. WHO, Geneva, 1968.
27. **World Health Organization:** Prevention of cancer. WHO, Techn Rep Series No 276, 1964.

Levelezési cím: Dr. Döbrössy Lajos
Országos Tisztifőorvosi Hivatal
1097 Budapest, Albert Flórián út 2–6.
e-mail: dobrossy.lajos@oth.antsz.hu

A *HELICOBACTER PYLORI* FERTŐZÉS NÉHÁNY AKTUÁLIS KÉRDÉSE 2016-BAN

Dr. Buzás György Miklós

Ferencvárosi Egészségügyi Szolgáltató Kft. és Józsefvárosi Szent Kozma Egészségügyi Központ,
Gastroenterológia, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS: A *Helicobacter pylori* témakör továbbra is a nemzetközi kutatás homlokterében van. Epidemiológiai adatok szerint továbbra is a leggyakoribb fertőzés. A patológiai részben a szerző bemutatja a gastritis új, kiotói osztályozását, áttekinti az intestinalis metaplasia szemléletének változásait és a gyomorbeli carcinogenesis új elemének számító epithelialis-mesenchymalis tranzíciót. A hagyományos ismeretekkel ellentétben ma már tudjuk, hogy a gyomor komplex mikrobiommal rendelkezik: ennek fokozatos feltárása sok újdonságot eredményezhet. A fertőzés extragastricus manifesztációi közül a metaanalízisek kimutatták, hogy a *Helicobacter pylori* protektív hatása a gyulladásos bélbetegségekkel szemben, viszont hepatitis C-vírus fertőzésben súlyosítja a májbetegség progresszióját. A terápiás lehetőségek közül bemutatja a K⁺-csatorna-gátló vonaprazan eredményét az eradikációban, a régi antibiotikumok közül a doxycyclin, az újak közül a moxifloxacin eredményeit ismerteti metaanalízisek alapján. Az egyénre szabott terápia eredményei jobbak, mint a standard kezeléseké, de alkalmazásukat a vizsgálatok elérhetősége és ára korlátozza. Az Európai *Helicobacter pylori* Regiszterben 2013–2015 között kezelt esetek alapján kimutatták, hogy az átlagos eradikációs arányok nem érik el a konszenzusok és szakértők által javasolt szintet.

Kulcsszavak: epithelialis-mesenchymalis transzformáció, eradikatio, gastritis, *Helicobacter pylori*, intestinalis metaplasia, mikrobiom, vonaprazan

Buzás Gy M: SOME CURRENT ISSUES CONCERNING *HELICOBACTER PYLORI* INFECTION IN 2016

SUMMARY: Thirty-three years after its discovery, *Helicobacter pylori* is continuously at the forefront of international research. The bacterium is the most prevalent infection of the world. In pathology, the author presents the new Kyoto classification of gastritis, the current approach to intestinal metaplasia and the new oncogenic mechanism of epithelial-mesenchymal transition. Unfolding the complex gastric microbiome will provide new data in gastric physiology and pathology. Looking at the extragastric manifestations of the infection, recent meta-analysis show that it has a protective impact against inflammatory bowel disease but, on the contrary, it can accelerate liver diseases induced by the hepatitis C virus. The first eradication results using the new potassium channel inhibitor vonaprazan are promising. The meta-analysis results of doxycycline as an old and moxifloxacin as a new antibiotic are presented. A further meta-analysis showed that the results of tailored therapies are better than those of standard regimens; however, the limited availability and high cost of examinations restricts the extended use of these regimens. Based on the results of patients treated between 2013 and 2015, the Pan-European *Helicobacter pylori* Registry revealed that the overall rates of eradication in Europe do not reach the levels proposed by guidelines and experts.

Keywords: epithelial-mesenchymal transition, eradication, gastritis, *Helicobacter pylori*, intestinal metaplasia, microbiome, vonaprazan

Magy Belorv Arch 2016; 69: 184–192.

A *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) krisztusi korban van: 33 éve írták le, és ezt a kórokozó felfedezői igényes könyv publikálásával ünnepelték.²⁷ A nemzetközi irodalomban továbbra is aktuális téma iránt hazánkban az érdeklődés megcsappant. Ez látható a Magyar Gasztroenterológiai Társaság *Helicobacter* Munkacsoportja tevékenységének szüneteltetéséből, az évi nagygyűléseken bemutatott előadásokból, a gyér számú hazai és

nemzetközi közleményből. A téma lassan átadja helyét más – talán érdekesebb – kérdéseknek, mint a genetika, a biológiai terápia stb., holott a *Helicobacter pylori* fertőzés távolról sem megoldott probléma. Közleményünkben az utóbbi évek irodalma alapján mutatunk be néhány aktuális témát, hozzáfűzve a személyes véleményünket, a hangsúlyt a gyakorlati kérdésekre helyezve.

Epidemiológia

A *H. pylori* továbbra is a világ legerjedtebb fertőzése. Az utóbbi két év epidemiológiai tanulmányai jó részt fejletlen/fejlődő országokból származnak, ahol a prevalencia továbbra is magas. Magyar–svéd–angol szerzőhármás az Astra cég támogatásával a *H. pylori* prevalenciájának változásait mérte fel 1983–2013 között az Egyesült Államokban és Kínában, kimutatva, hogy míg Amerikában a fertőzés gyakorisága átlagban 35% (22–48%) és a tanulmányozott időszakban nem változott, addig Kínában az átlagos prevalencia 55% (28–82%), amely érték a 2005–2013 közötti időszakban 38%-ra (32–44%) csökkent. Az Egyesült Államokban a spanyol és afroamerikai lakosságban, Kínában a falusi lakosságban magasabb volt a prevalencia. A szerzők a *H. pylori* kínai gyakoriságának csökkenését az utóbbi évtizedekben a fokozódó urbanizáció következményének tartják: mivel a folyamat az Egyesült Államokban már rég végbement, a lakosság fertőzöttsége ott stabil.¹⁹ A japán Nagojában 1926–1989 között született 11 559 személynél azt észlelték, hogy a *H. pylori* prevalenciája az 1926–1949 közötti időszakban 54%-ról 42%-ra, 1949–1961 között 42%-ról 24%-ra, 1961–1988 között 24%-ról 14%-ra csökkent: mindkét ázsiai országban ettől azt várják, hogy a gyomorrák és a peptikus fekély prevalenciája is csökkenni fog.²⁹

A fekális-orális és oro-orális terjedés mellett egy iráni dolgozatban genetikai módszerekkel kimutatták, hogy a palackozott ásványvizek 1,7%-ban *H. pylori*-val fertőzöttek, ráadásul az izolált törzsekben 62% az amoxicillin-, 65% a clarithromycin- és 62,5% a metronidazol-rezisztencia; a törzsek 12,5%-a 6 antibiotikumra volt rezisztens.²² Amennyiben a jelenség a fejlett országokban is igazolható, annak fontos táplálkozás-egészségügyi jelentősége lehet, tekintettel az kiterjedt ásványvízfogyasztásra.

Patológia

A gastritisek kiotói osztályozása

A gastritis azon kórképek közé tartozik, amelynek a legtöbb osztályozást szentelték: egyik sem fogta át a kórkép teljességét, és nem bizonyult időtállóknak. 2014-ben a világ vezető szakértőiből álló munkacsoport a gastritisek konszenzuson alapuló új osztályozását dolgozta ki (1. táblázat). A munkacsoport elsősorban az etiológiai alapú beosztásra törekedett, a patológiai jellegzetességek háttérbe szorultak, és nem patológusnak is feltűnő, hogy olyan entitások, mint a korrozív gastritis, az Epstein–Barr-vírus (EBV), a humán immundeficiencia vírus (HIV), a szifilisz okozta gastritis, valamint a transzplantáció (pl. csontvelő) után fellépő gastritisek kimaradtak. Nem említik annak lehetőségét, hogy igen gyakran egy betegben több etiológiai forma jelentkezhet (pl. *H. pylori* + autoimmun + reaktív gastritis, Crohn-betegség + *H. pylori* stb.). Az osztályozást

**1. táblázat. A gastritis kiotói osztályozása (2015)
(módosítva Sugano K és mtsai után)²⁶**

<i>Helicobacter pylori</i> által indukált gastritis
Gyógyszer okozta gastritis
Autoimmun gastritis
Stresszindukált gastritis
Speciális formák
Allergiás gastritis
Biliaris reflux gastritis
Lymphocytás gastritis
Menetrier-betegség
Eozinofil sejtes gastritis
Fertőzőes eredetű gastritis
Gyomorphlegmone
Bakteriális gastritis
<i>H. pylori</i>
Enterococcus ssp.
Mycobacterialis gastritis
Tuberculosis
Nem tuberculosis
<i>Mycobacterium avium intracellulare</i>
Más, nem meghatározott mycobacteriumok
Vírusos eredetű gastritis
Cytomegalovírus
Enterovírus
Gombás fertőzés okozta gastritis
Mucormycosis
Candidiasis
Histoplasmosis
Parazitafertőzés okozta gastritis
Anisakiasis
Cryptosporidium
Strongyloides stercoralis
Más betegségekhez sorolt gastritis
Crohn-betegség
Sarcoidosis
Vasculitisekhez társult gastritis
Külső tényezők okozta gastritis
Alkoholos gastritis
Irradiációs gastritis
Kémiai gastritis (reaktív)
Más, megnevezett külső tényezők
Ismeretlen eredetű, de specifikus endoszkópos és patológiai eltérésekkel járó gastritis
Superficialis gastritis
Akut superficialis gastritis
Krónikus superficialis gastritis
Akut haemorrhagiás gastritis
Krónikus atrófiás gastritis (enyhe, mérsékelt, súlyos)
Metaplasztikus gastritis
Granulomás gastritis
Hipertrófiás gastritis
Más gastritis
Más, a fenti csoportokba nem sorolt krónikus gastritis
Más csoportba nem sorolható akut gastritis

A fenti osztályozást a WHO még nem ismerte el. Az osztályozás folyamatos bővítését tervezik

finomítani, bővíteni kell, és a jövő fogja eldönteni, mennyire kerül be a gyakorlatba, elfogadja-e a WHO, és bekerül-e a betegségek nemzetközi osztályozásába (International Disease Classification) – vagy átadja helyét egy újabb klasszifikációnak.²⁶

Intestinalis metaplasia (IM)

A *H. pylori* Pelayo Correa 1975-ös elmélete szerint gyulladásos kaszkádot indít el [normális nyálkahártya → superficialis gastritis (nem atrófiás gastritis) → multifokális atrófiás gastritis → komplett (intestinalis típusú) IM → inkomplett (colon típusú) IM → dysplasia → gyomorrák].⁴ Az IM és gyomorrák közötti kapcsolatot szumátrai patológusok írták le 1938-ban, majd Angliában Basil C. Morson 1955-ben mutatta ki, hogy a gyomorrák az IM területén alakul ki. Az IM vékonybél típusú formája kezdetben az antrumban, a superficialis epitheliumban és a mirigyekben jelenik meg szialomucint és intestinalis enzimeket termelő kehelysejtek formájában, majd fokozatosan terjednek a corpus irányában. Idővel átalakulnak vastagbél típusú sejtekké: ezek szulfomucint termelnek, enzimeket nem, ezért inkomplett IM-nek nevezik, és ezeken a területeken alakul ki a dysplasia. Kimutatásukhoz vas-diamin-alciánkék-festés szükséges, amely nem minden patológiai laborban érhető el: a hazai gyakorlatban a leleteken jelzik az IM jelenlétét, de típusát nem.^{4, 24}

A Correa-kaszkád dinamikus folyamat: lépcsőzetesen halad előre, de lehetséges a visszaút is, mivel a sorozatban vett biopsziákon kimutatható, hogy esetenként az atrófiás gastritis visszaalakulhat superficialis gastritisszé, a dysplasia IM-mé stb. Nem tudni, hogy ez valós jelenség vagy mintavételi hiba. A már kialakult IM nem regrediál a *H. pylori* eradíció után sem, ezért a gyomorrák megelőzésére célszerű az eradíciós kezelést akkor elvégezni, amikor még nem alakult ki az IM. Koreai tanulmányban 3882 carcinoma endoszkópos reszekciója után azt észlelték, hogy a metachron carcinoma sokkal gyakoribb azokban az esetekben, ahol az IM a reszekció előtt jelen volt, illetve azokban, akikben a fertőzés eradíciója sikertelen volt.¹² A reszekció utáni 5 éves túlélés 95% volt, a metachron carcinoma 3–5 év után jelentkezett.

Az IM és a vele járó daganatos kockázat értékelhető a Massimo Rugge és mtsai által kidolgozott OLGIM score rendszerrel (operative link on intestinal metaplasia), ez azonban időigényes, és a szakemberhiánnyal küszködő hazai rendszerben nem használják. Japánban kimutatták, hogy a nagyítós, keskeny sávú képalkotással végzett endoszkópia eredménye az IM megítélésében 72–89%-ban egyezik az OLGIM-beosztással, előnye, hogy szemben a random biopsziával, az egész nyálkahártya vizsgálható.²⁵

Szakértő patológus által igazolt antrum + corpus IM endoszkópos ellenőrzése 3 évente javasolt. Izolált antrum-IM ellenőrzése nem szükséges. Az évenkénti endoszkópia túlzás és nem gazdaságos, de sok helyen

művelik.¹⁴ Az endoszkópia kiváltható szerológiai biopsziával (*H. pylori* IgG, gasztrin-17 és pepszinogén I/II arány mérése).²⁴ Ez itthon csak térítéssel végezhető (kb. 12 000 Ft). A genetikai markereket egyelőre csak kutatási célból határozzák meg. Végül a kilégzési teszttel speciális berendezéssel azonosítható illékony szerves vegyületekből („volatile organic compounds”) pontosan lehet következtetni a rákmegelőző elváltozásokra: jövőbeli alkalmazása reményteljes, mint minden beavatkozással nem járó vizsgálaté.¹⁴

A kérdéssel kapcsolatos, hogy lehetséges-e a gyomorrák megelőzése a *H. pylori* eradíciója révén. Bár a gyomorrák incidenciája csökkenőben van, az esetek abszolút száma még mindig emelkedik, elsősorban a lakosság átlagéletkorának növekedése miatt. Amerikai–koreai metaanalízisben 24 tanulmány 48 064 beteg adatainak alapján kimutatták, hogy a gyomorrák incidenciája alacsonyabb a *H. pylori* eradícióban részesült betegekben, mint azokban, akik e kezelést nem kapták meg. A csökkenés mértéke fordítottan arányos a gyomorrák prevalenciájával az adott népességben.¹³

Epithelialis-mesenchymalis tranzíció (EMT)

Az epithelialis mesenchymalis átmenet (epithelial mesenchymal transition, EMT) a daganatos áttétek képződésének egyik fontos folyamata. Ennek során az epithelialis sejtek leválnak a daganatról, beszűrődnek a környező szövetbe, mesenchymalis sejtekké alakulnak, és ez invázióhoz, majd metasztázisozhoz vezet. Leírását a harvardi Elizabeth D. Haynek és mtsainak tulajdonítják, aki 1982-ben kollagén gélben tartott szemlencsén mutatta ki, hogy az epithelialis sejtek polaritásukat elvesztik, állabakat bocsájtanak ki, és morfológiailag mesenchymalis sejtekké alakulnak.⁷ Hazai történeti vonatkozás, hogy Krompecher Ödön (1870–1926) bordaganatoknál már 1908-ben leírta ezt a jelenséget, amit a külföldi irodalomban, Honti József (1937–2014) szakértői véleményének ismeretében, szóvá is tettünk.¹ Az EMT során az epithelialis sejtek elvesztik E-kadherin-termelő képességüket, és kialakul a vimentintermelő képességük, mesenchymalis sejtekre jellemző transzkripciós faktorok jelennek meg, hasonlóvá válnak az őssejtekhez. Az EMT-t a β_1 -transzformáló növekedési faktor (β_1 -TGF) indukálja, és kimutatták, hogy a *H. pylori* mind a tenyésztett gyomor epithelialis sejtekben, mind a humán nyálkahártyában serkenti a β_1 -TGF expresszióját. Korai carcinomában a β_1 -TGF-, vimentin- és EMT-markerek mRNS-szintje növekszik, míg az eradíciós kezelés után csökken, és az E-kadherin-expresszió növekszik. Az EMT gátlása a jövő rákellenes kezelésének egyik lehetséges útvonala.³

A gyomor mikrobiomjáról

Hagyományos ismereteink szerint a normális gyomorban kevés baktérium (10^2 – 10^4 telepképző egység/ml) található: 80%-ban nem tenyésztethetők. A HCl-szekré-

ció, a biliaris reflux és a gyomor motilitása az a három tényező, amely gátolja a baktériumok megtelepedését a gyomorban. A *H. pylori* kívül a gyomorból *Streptococcus*, *Neisseria*, *Veillonella*, *Lactobacillus* és *Clostridium* fajokat sikerült kitenyészteni, de ezek 65%-ban azonosak a szájjüregi flórával, nem telepednek meg a gyomorban és nem befolyásolják annak működését. A genetikai módszerek (*in situ* hibridizáció, 16S-rRNS gén kimutatása, klónozás és DNS-szekvenálás) függetlenek a tenyésztéstől, így segítségükkel az egészséges és kóros gyomornyálkahártyából több mint 1000 fajta baktériumot sikerült kimutatni: ezek a *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actionobacteria*, *Proteobacteria*, *Streptococcus*, *Prevotella*, *Neisseriae*, *Haemophilus*, *Veillonella*, *Rothia*, *Pasturellaceae* csoportokba sorolhatók, és együttesen alkotják a gyomor mikrobiomját. A mikrobiom dinamikusan változtatja összetételét külső tényezők hatására (táplálkozás, *H. pylori* jelenléte, gyógyszerek, gyulladásos folyamatok), valamint jelentős földrajzi változatosságot mutat.^{10, 11}

A *H. pylori* és a mikrobiom összefüggése csak részben ismert. Állatokban (mongol menyét) megfigyelték, hogy a *H. pylori* kolonizációja után a *Clostridium* és *Bifidobacterium* aránya csökken, a *Prevotella* és *Eubacterium* fajoké növekszik. Emberi gyomorban *H. pylori* hiányában a *Streptococcus* és *Prevotella* fajok dominálnak, míg *H. pylori* jelenlétében a *Proteobacteria*, *Spirochaeta*, *Acidobacterium* fajok felszaporodnak. Egyes *Lactobacillus*ok *in vitro* gátolják a *H. pylori* növekedését, a biopsziás mintákból izolált, savrezisztens *Lactobacillus reuteri* antimikrobiális aktivitású a *H. pylori*val szemben. A *Streptococcus mitis* elősegíti a *H. pylori* átalakulását spirálisból coccoid formába.¹⁰ Másrészt, a *H. pylori* által termelt ammónia és bikarbonát tápláléklak szolgál a mikrobiom többi tagjának. A mikrobiom hatását fejezi ki az is, hogy a probiotikus kezelés 5–10%-kal növeli a *H. pylori* eradikációjának arányát, és csökkenti a kezelés mellékhatásait.⁶

A mikrobiom kapcsolata a gyomorbetegségekkel csak részben ismert. Atrófiás gastritisben leírták a *Prevotella* és *Streptococcus* fajok felszaporodását és a mikrobák denzitása (az eloszlás sűrűsége) párhuzamos volt a szérumpepszinogén I/II arányával.^{10, 20} Gyomorrákos betegekben 16S-rRNS-szekvenálással kimutatták a *Lactobacillus*, *Streptococcus mitis*, *Prevotella* és *Veillonella* fajok túlsúlyát, szemben a krónikus gastritisben észlelt mikrobiommal, míg IM-ben a gyomorflóra összetétele átmeneti. Az elváltozások jelentősége még nem ismert, de tény, hogy 2016-ban a *H. pylori* már korántsem számít a gyomor egyedüli lakójának.²⁰

A *H. pylori* fertőzés extragastricus manifesztációi

Röviddel a baktérium felfedezése után kiderült, hogy szisztémás immunológiai választ vált ki, és feltételezték, hogy kapcsolatban lehet más betegségekkel. Némi malíciával az emberi betegségek két csoportra oszthatók: vannak, amelyeket a *H. pylori* fertőzés okoz, és

olyanok, amelyek ellen a fertőzés megvéd. Alább következnek két példa gasztroenterológusoknak.

Gyulladásos bélbetegségek (IBD)

A *H. pylori* fertőzés a gazdaszervezet T-helper-1 sejtjeinek stimulálása révén citokinek fokozott termelődéséhez vezet, amelyek a gyomron kívüli területekre vándorolva gátló hatást fejtenek ki egyes autoimmun folyamatokra. Görög metaanalízisben 33 dolgozatból 4400, Crohn-betegségben és colitis ulcerosában szenvedő beteg adatait értékelték: a *H. pylori* prevalenciája 26,5% volt IBD-ben és 44,7% a kontroll csoportban, jelezvén, hogy a fertőzés jelentősen csökkenti a bélbetegség relatív kockázatát (RR: 0,60, 95%-os konfidenciatartomány: 0,55–0,71). A *H. pylori* fertőzést gyermekkorban akvirálják, tehát évekkel-évtizedekkel megelőzi a gyulladásos bélbetegség kialakulását. Földrajzilag a két betegség prevalenciája fordítottan arányos: az IBD gyakoribb ott, ahol a *H. pylori* prevalenciája alacsony és fordítva. Ázsiában, néhány országban lakossági szinten végzik a *H. pylori* fertőzés eradikációját: ott az IBD gyakoriságának növekedését figyelték meg. A *H. pylori* protektív hatása a dendritikus sejtek túlszabályozása révén valósul meg, ezáltal a proinflammatorikus citokinek képződése csökken. A sulfasalazin, mesalazin, tiopurinok és a biológiai kezelés nem befolyásolják a *H. pylori* prevalenciáját.²³

Hepatitis C-vírus (HCV)

A hepatitis C-vírust (HCV) 6 évvel a *H. pylori* után, 1989-ben fedezték fel. Korábbi tanulmányokban feltételezték, hogy a *H. pylori* kockázati tényezője lehet a HCV okozta krónikus hepatitisnek, cirrhosisnak, sőt a hepatocellularis carcinomának is. 2016-ban 12 minőségi eset-kontroll tanulmányban 1449 HCV-fertőzött és 2377 kontroll esetben a *H. pylori* fertőzés esélyhányadosa 2,93-szor magasabb volt az első csoportban (67%, illetve 50%). A HCV PCR-módszerrel történő kimutatásával az esélyhányados 4,78, a szerológiai módszer esetében 2,89. Az alcsoport-analízis kimutatta, hogy a *H. pylori* pozitivitás esélyhányadosa 1,97 krónikus hepatitisben, 4,48 HCV okozta cirrhosisban és 5,45 hepatocellularis carcinomában, igazolva, hogy a májbetegség progressziójával párhuzamosan növekszik a *H. pylori* prevalenciája. Patológusok kimutatták, hogy a szövettani elváltozások súlyosabbak *H. pylori* + HCV asszociált májbetegségben, mint a csupán HCV okozta esetekben. Azt is észlelték, hogy a *H. pylori* eradikációja után a HCV-ellenes kezelésre (interferon-alfa + ribavirin) tartós választ adók aránya növekszik. *In vitro* a *H. pylori* az apoptózis fokozódását, a DNS-szintézis csökkenését és nukleinsav-töredekezést okoz. A szerzők következtetése, hogy a HCV okozta krónikus májbetegség progressziójának egyik fontos tényezője a *H. pylori* fertőzés, ezért annak szűrését javasolják a betegcsoportban.²⁸

Régi és új kezelések

A mindennapi gyakorlatban a különböző kezelésekkel nem lehet elérni a szakértők és konszenzusok által javasolt 90–95%-os eradiciós arányt. Ugyanakkor az utóbbi évtizedekben az új antibiotikumok kutatása és fejlesztése gazdasági-kereskedelmi okok miatt visszaszorult. Az egy helyben topogó eradicio javítására új típusú HCl-szekréció-gátló szereket próbáltak ki, régi és új antibiotikumokat építettek be a terápiás sémákba, új kombinációkat javasolva.

Vonaprazan

A prazanok új gyógyszer csoportot alkotnak, amelyet a protonpumpagátlók (PPI) elégtelensége hívott életre. A parietális sejtekben a K^+ -transzport gátlásával a PPI-knél erősebb savgátló hatást érnek el. A gyógyszer csoportot e folyóiratban és továbbképző tanfolyamon nemrég mutatták be.⁸ A *H. pylori* eradiciós kezelésében az első randomizált tanulmányban 650 beteget kezeltek. A vonaprazan 20 mg + amoxicillin 2 x 750

mg + clarithromycin 2 x 400 mg 7 napos adása 92,6%-os, a lansoprazol 30 mg adagban azonos antibiotikumokkal 75,9%-os eradiciót ért el: a 16%-os különbség meghaladta az előzetesen meghatározott 10%-os határt (non-inferiority margin). A vonaprazan csoportban hasmenés 12%-ban, ízérzékszavar 4%-ban, torokgyulladás 5,5%-ban lépett fel, 4%-ban transzamináz-emelkedést észleltek. Hatásossága és biztonságossága révén a szerzők a vonaprazant további „bevetésre” ajánlják a szekvenciális és négyes eradiciós kezelések keretében.¹⁸

Doxycyclin

A doxycyclint 1962-ben szintetizálták, mint a tetracyclin stabilabb változatát: mindkét antibiotikum szerepelt az 1990-ben a sydney-i világkongresszuson javasolt eradiciós kezelésben (kolloidális bizmut szubnitrát/szubsalicilát 4 x 120 mg, metronidazol 4 x 250 mg, tetracyclin 4 x 500 vagy doxycyclin 4 x 100 mg). Bár a 14 napos kezelés 80–90%-os eradiciót ért el, a protonpumpagátlók, az amoxicillin és főképp a clarithro-

2. táblázat. Régi és új eradiciós kezelések metaanalíziseinek eredményei

Év	Metaanalízis	Kontroll	Esetszám/ tanulmányok száma	Eradicatio (ITT ± 95% KT)	Kontroll csoport (ITT ± 95% KT)	Megjegyzés
2013	Moxifloxacin alapú hármas kezelés ³⁰	Standard hármas és négyes kezelés	1263/7	79,0% (75,76–82,7%)	68,3% (64,4–72,0%)	A moxifloxacin hatásosabb mint a standard első és második vonalbeli kezelések
2015	Antibiotikum-érzékenység alapján végzett kezelés ¹⁵	Empirikus	1958/7	83,4% (79,6–98,7%)	72,3% (68,4–77,2%)	A rezisztencia meghatározása első kezelésben jobb, második kezelésben azonos eredményekhez vezet
2015	Hibrid kezelés ⁹	Szekvenciális (1) és egyidejű négyes kezelés (2)	2516/8	88,5% (80,0–97,4%)	(1) 76,7% (71,5–81,4%) (2) 86,3% (83,2–89,4%)	A hibrid kezelés hatásosabb, mint a szekvenciális (1) és azonos eredményt ér el, mint a egyidejű négyes kezelés (2)
2016	Doxycyclin hármas és négyes kezelések ²¹	Standard hármas és négyes kezelések	1852/8	85,3% (83–94%)	72,4% (63,7–85,6%)	A doxycyclin hármas és négyes kombinációk jobbak, mint a standard kezelések
2016	Egyénre szabott kezelés ²	Standard empirikus kezelés	3512/13	90,3% (86,4–95,6%) (első kezelések)	76,1% (71,4–86,8%) (első kezelések)	Első kezelésként az egyénre szabott terápia hatásosabb, mint a standard kezelés, de második-harmadik kezelésben nem

mycin megjelenésével háttérbe szorult. A standard hármas kezelések hatásosságának világszerte észlelt csökkenése és az új antibiotikumok hiánya oda vezetett, hogy a doxycyclin hatásosságát újraértékeljék: a 2016-os izraeli metaanalízis eredményeit a 2. táblázatban tüntetjük fel, és annak alapján a doxycyclin ismételt adását javasolják a standard hármas és négyes, első és második vonalbeli kezeléseknél: természetesen mindezt további randomizált vizsgálatokkal kell alátámasztani.²¹ Hazai alkalmazási előírátában azonban a *H. pylori* fertőzés nem szerepel, így csak off label adható.

Moxifloxacin

A moxifloxacin negyedik generációs széles spektrumú kinolon. A vegyületet 1991-ben szabadalmaztatták, az Egyesült Államokban 1999-ben engedélyezték, eradiciós kezelésben 2007 óta alkalmazzák első, második és harmadik vonalbeli kezelésben, kettős, hármas, négyes kombinációban. A moxifloxacinrezisztencia kezdetben 6% volt, egy 2016-os olasz adat szerint ez már 37,5%-os, így követi a makrolidok és az előző kinolonok sorsát, ami a túlfogyasztás jele.⁵ Eradiciós eredményeiről az utolsó metaanalízis adatait a 2. táblázatban mutatjuk be: eszerint a moxifloxacin tartalmú hármas kezelések hatásosabbak, mint a standard vagy bizmutalapú négyes kezelések.³⁰ Széles spektruma és kedvező MIC-értéke révén olyan esetekben is hatásos volt, ahol a levofloxacin nem, bár mint minden gyógyszer-csoportnál, a keresztrezisztencia lehetséges, ezért érdemes tájékozódni az „antibiotikum-anamnézisérről”, azaz hogy szedett-e már a beteg kinolont. Előnye a napi egyszeri adagolás, hátránya a magas ár. Hazai adása csak off label lehetséges.

Hibrid kezelés

A hibrid kezelés 2 hetes: az első héten a szekvenciális kezelés (PPI + amoxicillin), a második héten egyidejű négyes kezelés (PPI + amoxicillin, metronidazol és clarithromycin) adása szükséges. 2011-ben vezették be és 99%-os eredményt értek el. A kezelés jobb, mint a standard hármas vagy a szekvenciális kezelés, és egyenértékű a 10 napos egyidejű négyes kezeléssel. Előnye, hogy hatásos a makrolid- és metronidazolrezisztens esetekben is. Elsősorban olyan területeken indokolt adása, ahol az antibiotikum-rezisztencia aránya magas (2. táblázat).⁹ Hazai adásáról, hatásosságáról nincs adat.

Egyénre szabott kezelés

A *H. pylori* esetében az egyénre szabott kezelés az antibiotikum-rezisztencia és a CYP192B genotípusnak a kezelés megkezdése előtti meghatározását jelenti.² Magyarországi alkalmazása a következő években kevésbé valószínű. Első vonalbeli kezeléseknél az egyénre szabott sémák jobbák, mint a standard kezelések,

hátrányuk a szükséges vizsgálatok korlátozott elérhetősége és magas ára. Meg kell jegyezni, hogy az antibiotikum-rezisztencia előzetes meghatározása csak az első eradiciós kezelés esetében növeli a sikeres kezeléseket arányát,¹⁵ a második kezeléseknél nem, holott az érvényes maastrichti konszenzusok a második-harmadik kezelés előtt javasolják a rezisztencia meghatározását.¹⁶

Az Európai *Helicobacter pylori* regiszter 2016-os adatai

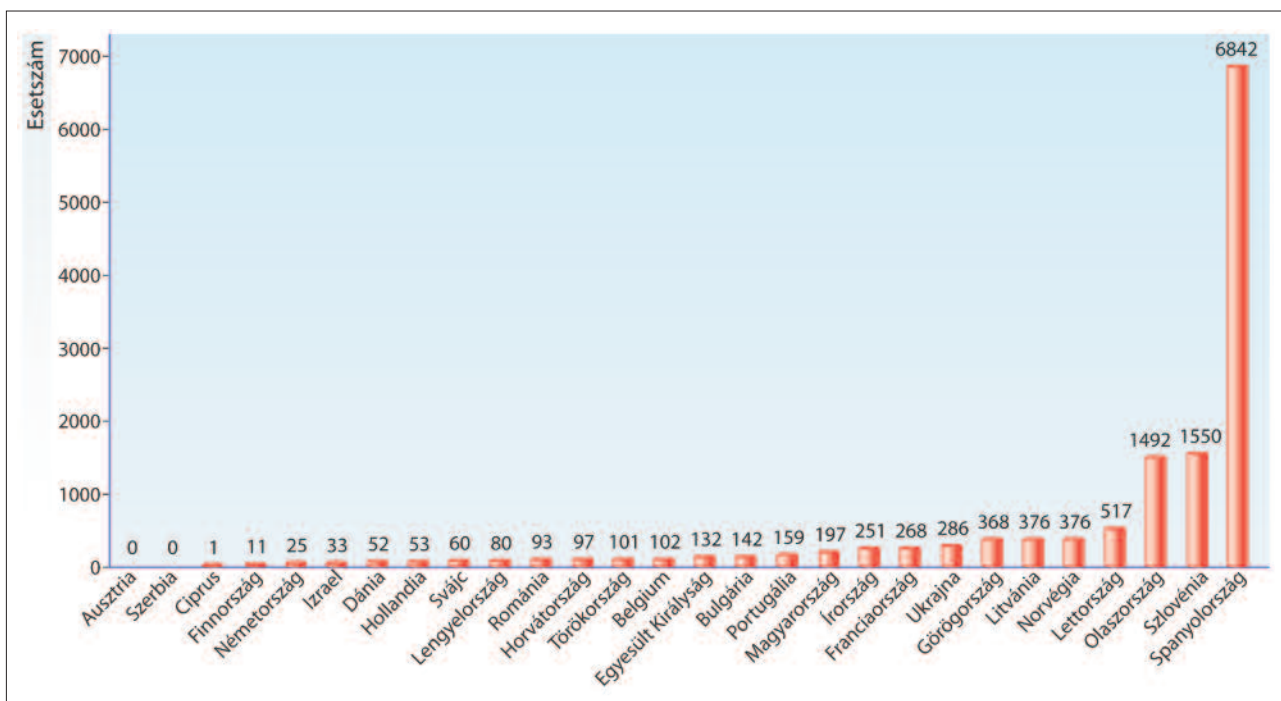
A való életben a randomizált kontrollált tanulmányok eredményeit nem lehet reprodukálni, ezért olyan módszereket kerestek, amelyek ezt áthidalják. Az utóbbi években az orvostudomány számos területén elterjedtek regiszterek: lelkes szakemberek a hazai gasztroenterológiában is működtetnek aktív regisztereket (pl. gyulladásos bélbetegségek, pancreasbetegségek, gastro-entero-pancreaticus endokrin tumorok). 2013-ban az European *Helicobacter* Study Group (EHSg) vezetőinek kezdeményezésére kidolgozták a páneurópai *Helicobacter pylori* regisztert. A hazai adatgyűjtést a szerző 2013-ban, az Egészségügyi Tudományos és Etikai Bizottság 40784/485/2013 számú engedélyével szervezte meg, és folytatja azóta is, bár az eredetileg felkért 10 hazai centrum közül csak három szolgáltatott adatot. Az eredményeket időszakosan feldolgozták, és jelentős fórumokon közzétették (United European Digestive Week, Digestive Disease Week, European *Helicobacter pylori* Workshop). A 3. táblázatban a 2016-os DDW San Diego-i kongresszusán közzétett adatokat mellékeljük.¹⁷

Az adatgyűjtésben kb. 15 000 beteg adatait összesítették. Az 1. ábrán az esetek országonkénti megoszlását mutatjuk be: látható, hogy Spanyolországból kimagaslóan sok esetet jelentettek, így az adathalmaz aszimmetrikus, nem tükrözi a teljes európai kezelési eredményeket. Magyarország 197 esettel a középmezőnyben helyezkedik el. Az eradiciós kezelések eredményei elmaradnak a nemzetközi ajánlásokban megfogalmazott értékektől. Az összes kezelési sémát tekintetbe véve, ITT alapon az eradiciós arány 74%, PP alapon 85%. A kezelés sikertelensége esetén csupán az esetek 27%-ában került sor második/harmadik stb. vonalbeli kezelésre. A többváltozós elemzés kimutatta, hogy az első kezelések hatását pozitívan befolyásolja a jó compliance (esélyhányados, odds ratio, OR = 9,8, 95%-os konfidenciataromány, KT: 7,1–14), esomperazol adása (OR: 1,6, 95% KT: 1,23–2,0), nem bizmutalapú egyidejű négyes kezelés (OR: 2,2, 95% KT: 1,8–2,7) és szekvenciális kezelés (OR: 1,6, 95% KT: 1,30–2,0). A gyenge eredményeket valószínűleg az okozza, hogy – a nemzetközi ajánlások ellenére – továbbra is az esetek többségében első kezelésként a standard hármas kezelést adják, ami a fertőzés perszisztenciáját és rezisztens *H. pylori* törzsek megjelenését okozza: e megállapítások hazánkra is érvényesek.

3. táblázat. A páneurópai *Helicobacter pylori* regiszter 2016-os adatai (módosítva McNicholl után)¹⁷

Terápiás séma	Esetszám	Eradicatio ITT (95% KT)	Esetszám	Eradicatio PP (95% KT)
Első kezelések				
Hármas kezelés (PPI + A + C vagy N)	5662	73% (66–81%)	4579	85% (80–87%)
Szekvenciális kezelés	1196	80% (78–82%)	1028	90% (88–92%)
Egyidejű négyes kezelés (PPI + 3 antibiotikum)	2175	88% (87–89%)	1916	92% (91–93%)
Bizmutalapú négyes kezelés	165	77% (71–83%)	134	94% (90–98%)
Levofloxacin alapú hármas kezelés	123	81% (74–88%)	113	85% (78–92%)
Második kezelések				
PPI + A + L 918	77% (74–80%)	810	85% (83–87%)	
PPI + A + L + bizmutalapú négyes kezelés	194	92% (88–96%)	184	92% (88–96%)
PPI + bizmut + T + N	142	76% (69–83%)	122	87% (81–93%)
PPI + A + Mx 122	88% (82–94%)	109	93% (88–98%)	

PPI: protonpumpagátlók; A: amoxicillin, C: clarithromycin; L = levofloxacin; Mx: moxifloxacin



1. ábra. A páneurópai *Helicobacter pylori* regiszter adatai országonkénti bontásban (2015. december 31.)

Addendum. A kézirat beküldése után jelent meg a Kanadai Gasztroenterológiai Társaság és egy nemzetközi munkacsoport által Torontóban kidolgozott konszenzus a felnőttkori *H. pylori* fertőzés kezeléséről.³¹ Felismerve a jelenlegi kezelések elégtelenségét, a konszenzus első vonalban a 14 napos egyidejű négyes – bizmut- vagy nem bizmutalapú – kezeléseket ajánlja. Második vonalban a bizmutalapú négyes vagy levoflo-

xacintartalmú hármas kezelést javasolják. Rifabutint csak három sikertelen kezelés után adhatók. A hármas kezelés (PPI + amoxicillin + clarithromycin) csak ott javasolt, ahol az antibiotikum-rezisztencia alacsony, és a kezelés eredményessége kiváló. Probiotikum rutinszerű adását nem ajánlják. A konszenzus felülírja a 2012-es maastricht-firenzei ajánlást: várjuk az európai választ.

[Fallone CA, Chiba N, van Zanten SV, Fischbach L, Gisbert JP, Hunt H, Jones N, Render C, Leontiadis GI, Moayyedi P, Marshall JK: The Toronto consensus for the treatment of *Helicobacter pylori* infection in adults. *Gastroenterology* 2016; pii: S0016-5085 (16)30108-1, doi: 10.1053/j.gastro.2016.04.006 (epub ahead of print)]

Irodalom

1. Buzás GM: History of epithelial-mesenchymal transition. *Clin Translational Med* 2014; **3**: 17.
2. Chen H, Dang Y, Zhou X, Liu B, Liu S, Zhang G: Tailored therapy versus empiric chosen treatment for *Helicobacter pylori* eradication. *Medicine (Baltimore)* 2016; **95**: 1-10.
3. Choi YJ, Kim N, Chang H, Lee HS, Park SM, Park JI, Shin CM, Kim JM, Kim JS, Lee DFH, Jung HC: *Helicobacter pylori*-induced epithelial-mesenchymal transition, a potential role of gastric cancer initiation and an emergence of stem cells. *Carcinogenesis* 2015; **36**: 553-563.
4. Correa P, Piazuelo MB: The gastric precancerous cascade. *J Dig Dis* 2012; **13**: 2-9.
5. Di Giulio M, Di Campli E, Di Bartolomeo S, Cataldi V, Marzio L, Grossi L, Ciccaglione AE, Nostro A, Cellini L: In vitro antimicrobial susceptibility of *Helicobacter pylori* to nine antibiotics currently used in Central Italy. *Scand J Gastroenterol* 2016; **51**: 263-259.
6. Gong Y, Li Y, Sun Q: Probiotics improve efficacy and tolerability of triple therapy to eradicate *Helicobacter pylori*: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Clin Exp Med* 2015; **8**: 6530-6543.
7. Greenburg G, Hay EDE: Epithelia suspended in collagen gels can lose polarity and express characteristics of migrating mesenchymal cells. *J Cell Biol* 1982; **95**: 333-339.
8. Herszényi L, Müllner K, Juhász M, Miheller P, Mihály KL, Tulassay Zs: A gyomorsav-elválasztás új megközelítése. *Magyar Belorv Arch* 2015; **68**: 323-326.
9. Hsu P-I, Lin, P-C, Graham DY: Hybrid therapy for *Helicobacter pylori* infection: a systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2015; **21**: 12954-12962.
10. Ianiro G, Molina-Infante J, Gasbarrini A: Gastric microbiota. *Helicobacter* 2015; **20** (suppl 1): 68-71.
11. Iisaza H, Ishihara S, Richardo T, Kanehiro Y, Yoshiyama H: Dysbiotic infection of the stomach. *World J Gastroenterol* 2015; **21**: 11450-11457.
12. Jung DH, Kim J-H, Lee C, Lee SK, Shin SK, Park JC, Chung HS, Kim H, Kim H, Park JJ, Joun YH, Park H: *Helicobacter pylori* eradication reduces the metachronous recurrence of gastric neoplasm by attenuating the precancerous process. *J Gastric Cancer* 2015; **15**: 246-255.
13. Lee YC, Chiang TH, Chou CK, Tu YK, Liao WC, Wu MS, Graham, DY: Association between *Helicobacter pylori* eradication and gastric cancer incidence: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2016, doi: 10.1053/j.gastro.2016.01.28.
14. Liu KSzH, Wong IOL, Leung WK: *Helicobacter pylori* associated gastric intestinal metaplasia: treatment and surveillance. *World J Gastroenterol* 2016; **22**: 1311-1320.
15. López-Góngora, Puig I, Calvet X, Villoria A, Baylinas M, Muñoz, Sanchez-Delgado, Suarez D, Gaercia.-Hernando V, Gisbert JP: Systematic review and meta-analysis: susceptibility-guided versus empirical antibiotic treatment for *Helicobacter pylori* infection. *J Antimicrob Chemother* 2015; **70**: 2447-2455.
16. Malfertheiner P, Mégraud F, O'Morain CA, Atherton J, Axon AT, Bazzoli F, Gensini GF, Gisbert JP, Graham DY, Rokkas T, El-Omar EM, Kuipers EJ: Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht IV/Florence Consensus Report. *Gut* 2012; **61**: 646-664.
17. McNicholl AG, Tepes B, Gasbarrini A, Alsa, AP, Vaira D, Bordon DS, Lerang F, Castro-Fernandez M, Bujanda L, Leja M, Vujasinovic M, Rokkas T, Kupcinkas L, Veijola L, Shvets O, Buzás GM, Machado JC, Boyanovas L, Axon A, Lamy V, Siomsek I, Katici M, Przytulski K, Bytzer P, Beglinger C, Capelle LG, Goldis A, Niv Y, Venerito M, Caldas M, Ramas M, Donday MG, Mégraud F, O'Morain CA, Gisbert JP: Pan-European Registry on *H. pylori* management (Hp-EuReg): Interim analysis of first- and second-line treatment. *Gastroenterology* 2016; **132**: supplement 1, Abstract No. 2432138.
18. Murakami K, Sakurai Y, Shiino M, Funao N, Nishimura A, Asaka M: Vonaprazon, a novel potassium-competitive acid blocker, as a component of first-line and second-line triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a phase III, randomized, double-blind study. *Gut* 2016, doi: 10.1136/gutjnl-2015-311304.
19. Nagy P, Johansson S, Molloy Bland M: Systematic review of time trends in the prevalence of *Helicobacter pylori* infection in China and the USA. *Gut Pathogens* 2016; **8**: doi: 10.1186/s13099-016-0091-7.
20. Nardone G, Compare D: The human gastric microbiota: is it time to rethink the pathogenesis of stomach diseases. *United European Gastroenterology Journal* 2015; **3**: 255-260.
21. Niv Y: Doxycycline in eradication therapy of *Helicobacter pylori* – a systematic review and meta-analysis. *Digestion* 2015; **93**: 167-173.
22. Ranjbar R, Khamesipour F, Jonaidi-Jafarri N, Rahimi E: *Helicobacter pylori* in bottled mineral water: genotyping and antimicrobial resistance properties. *BMC Microbiology*, 2016; 16:40, doi: 10.1186/s12866-016-0647-1.
23. Rokkas T, Gisbert JP, O'Morain CO: The association between *Helicobacter pylori* infection and inflammatory bowel disease based on meta-analysis. *United European Gastroenterology Journal* 2015; **3**: 539-550.
24. Rugge M, Genta RM, Graham DY, Di Mario F, Coelho LGV, Kim N, Malfertheiner P, Sugano K, Tsukanov V, Correa P: Chronicles of a cancer foretold: 35 years of gastric cancer risk assessment. *Gut* 2016, február 29 (open access online).
25. Saka A, Yagi K, Nimura S: OLGA- and OLGIM-based staging of gastritis using narrow-band imaging magnifying endoscopy. *Dig Endosc* 2015; **27**: 734-741.
26. Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, Graham DY, El-Omar EM, Miura S, Haruma K, Asaka M, Uemura BN, Malfertheiner P: Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut* 2015; **64**: 1-15.
27. Suzuki H, Warren R, Marshall BJ (szerk.): *Helicobacter pylori*, Springer, 2016.

28. **Wang J, Li, W-T, Zheng Yi-X, Zhao, SS, Li N, Huang Y, Zhou R-R, Huang Z-B, Fan X-G:** The association between *Helicobacter pylori* infection and chronic hepatitis C: a meta-analysis and trial sequential analysis. *Gastroenterol Res Pract* 2016, doi: 10.1155/2016/8780695.
29. **Watanabe M, Ito H, Hosono S, Oze I, Ashida C, Tahima K, Katoh H, Matsuo K, Tanaka H:** Declining trends in prevalence of *Helicobacter pylori* infection by birth-years in a Japanese population. *Cancer Science* 2015; **106**: 1738-1743.
30. **Zhang G, Zopu J, Liu F, Bao Z, Dong F, Huang Y, Yin S:** The efficacy of moxifloxacin-based triple therapy in treatment of *Helicobacter pylori* infection: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Braz J Med Biol Res* 2013; **46**: 607-613.

Levelezési cím: Dr. Buzás György Miklós
 Ferencvárosi Egészségügyi Szolgáltató KKNP Kft
 Gasztroenterológiai szakrendelés
 1095 Budapest, Mester utca 45.
 Tel. 06.1.4554571, Fax: 06-1-4554504
 e-mail: drbgym@gmail.com

A CINK SZEREPE MÁJBETEGSÉGEKBEN

Dr. Egresi Anna, Dr. Hagymási Krisztina, Dr. Lengyel Gabriella, Dr. Tulassay Zsolt

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

ÖSSZEFOGLALÁS: A mikroelemek fontos szerepet töltenek be az élő szervezet működésében. Közülük is a cink olyan esszenciális elem, amely nélkülözhetetlen számos biológiai folyamat során. Hiánya fontos szerepet játszhat számos megbetegedés kialakulásában és kórlefolyásában. A cink szerkezeti, katalizáló és szabályozó elem. Egyre több ismerettel rendelkezünk a cink élettani-kórélettani szerepéről, valamint a hiányával járó kórképekről. A cink részt vesz a homeosztázis fenntartásában, immunfolyamatok szabályozásában, az oxidatív stressz, a sejthalál, valamint az öregedés folyamatában. Számos krónikus betegségben leírták a cinkhiány szerepét, például atherosclerosisban, daganatos, neurológiai, valamint autoimmun betegségekből, illetve krónikus májbetegségekből is. Összefoglaló közleményünkben áttekintjük a cink élettani-kórélettani vonatkozásait, a cinkhiánnyal járó állapotokat, valamint a cink különböző kórereditű krónikus májbetegségek patomechanizmusában betöltött szerepét. Részletezzük a cinkpótlás kérdését is.

Kulcsszavak: cink, idült májbetegség, Wilson-kór

Egresi A, Hagymási K, Lengyel G, Tulassay Z: ROLE OF ZINC IN LIVER DISEASES

SUMMARY: The role of micronutrients is indisputable. Among them zinc is an essential element, which is essential for the function of the organisms. Zinc deficiency can play an important role in the development of many diseases and in the pathomechanism. The zinc is a catalysator, tile of structural components and control elements. More and more research results will be published about the pathophysiological role of zinc. Zinc is involved in the maintenance of homeostasis, the regulation of immune processes, oxidative stress, cell death, and aging processes. Zinc deficiency plays an important role in many chronic diseases, such as atherosclerosis, cancer, neurological and autoimmune diseases, and chronic liver diseases. In our review, we summaries the physiological and pathophysiological aspects of zinc, the various diseases associated with zinc deficiency, and the role of zinc in the pathogenesis in chronic liver diseases. The role of zinc supplementation will be discussed.

Keywords: zinc, chronic liver disease, Wilson disease

Magy Belorv Arch 2016; 69: 193–199.

A változatos biológiai hatású cink a sejt és a szervezet számos folyamatában vesz részt. Több mint 150 enzim kofaktora (dehidrogenázok, anhidrázok, polimerázok, dizmutázok, foszfatázok, peptidázok, kinázok, deaminázok).¹⁰ Szabályozza a fehérjék szerkezetét, a szignáltranszdukciót és a redoxhomeosztázist. A cink növekedési kofaktor is, fontos immunszabályozó és sejtvédő. Antioxidáns, antiapoptotikus és antiinflammatorikus hatása is ismert. Szabályozza a sejtciklust, részt vesz DNS-javító mechanizmusokban, valamint gátolja a daganatsejtek növekedését. Az idegi kapcsolatok ex-

citátoros szinapszisainak, illetve a stressz válaszreakcióknak fontos eleme.⁴⁷ A cink szerepe kiemelkedő a neurotranszmitterek, a növekedési hormon, a nemi hormonok, valamint a pajzsmirigyhormonok metabolismusában is.¹⁰ Ugyanakkor a cink prooxidáns tulajdonságát is leírták, nagyobb koncentrációban citotoxikus, valamint az oxidatív stressz is befolyásolja a cink-anyagcserét (1. ábra).²⁶

A cinkháztartás szoros szabályozás alatt áll. A táplálékkal bevitt cink döntő része a proximális vékonybélből szívódik fel, szabályozásában a hZIP (human

Rövidítések: AGA: American Gastroenterological Association; CRP: C-reaktív protein; DNS: dezoxiribonukleinsav; DM: diabetes mellitus; EASL: European Association for the Study of the Liver; ETC: elektrontranszport lánc; HBV: hepatitis B-vírus; HCV: hepatitis C-vírus; IL: interleukin; GGT: gamma-glutamin-transzferáz; GOT: glutamát-oxálacetát-transzferáz; GPT: glutamát-piruvát-transzferáz; GSH: glutation; MDA: malondialdehid; MMP: mátrix metalloproteináz; NAFLD: nem alkoholos zsírmáj; NASH: nem alkoholos steatohepatitis; RNS: ribonukleinsav; ROS: reaktív oxigénradikálok; SAM: S-adenozil-metionin; SOD: szuperoxid dizmutáz; TIMP: mátrix metalloproteináz szöveti gátló; TGF- β : transzformáló növekedési faktor- β ; TNF- α : tumornekrózis faktor- α .



1. ábra. Cink szerepe a szervezetben¹⁰

Zrt, Irt-like protein) és a hZnT (human zinc transporter) vesz részt.²⁷ Gyors turnover (átalakulás) után azonban kis plazmaszint (0,1%) jellemzi. Felszívódás után gyorsan eloszlik a szövetekben. A szervezet cinkkészletének 90%-a a vázizomrendszerben és a csontokban raktározódik, míg 5%-a a májban található.²⁵ A felnőtt szervezet átlagos cinktartalma 1,4–2,3 g.³ A cink az epével, a gyomor-bél traktuson keresztül, és a vizelettel egyaránt ürül.²⁵ A napi ajánlott cinkbevitel 15 mg/nap.³

A táplálékkal történő cinkbevitel elengedhetetlen a cinkháztartás fenntartásához. Alacsony cinktartalmú étrend növekedett cinkfelszívódással és -visszatartással jár.²⁵

A cinkmetabolizmus fő szerve a máj, amelyet számos idült májbetegség károsíthat, ugyanakkor cinkhiányos állapotok is megváltozott májsejtműködéssel és immunkárosodással járhatnak.¹¹ A cinkhiány gyakori előrehaladott májcirrhosisban (Child-Pugh score B vagy C, és MELD score ≥ 15), amely összefügg a betegség súlyosságával és a szövődmények kialakulásával, ezért a cinkszint meghatározása ajánlott ebben a betegcsoportban.⁴⁴ Alacsony cinkszintek nagyobb halálozási kockázatot jelentenek transzplantációs váró-

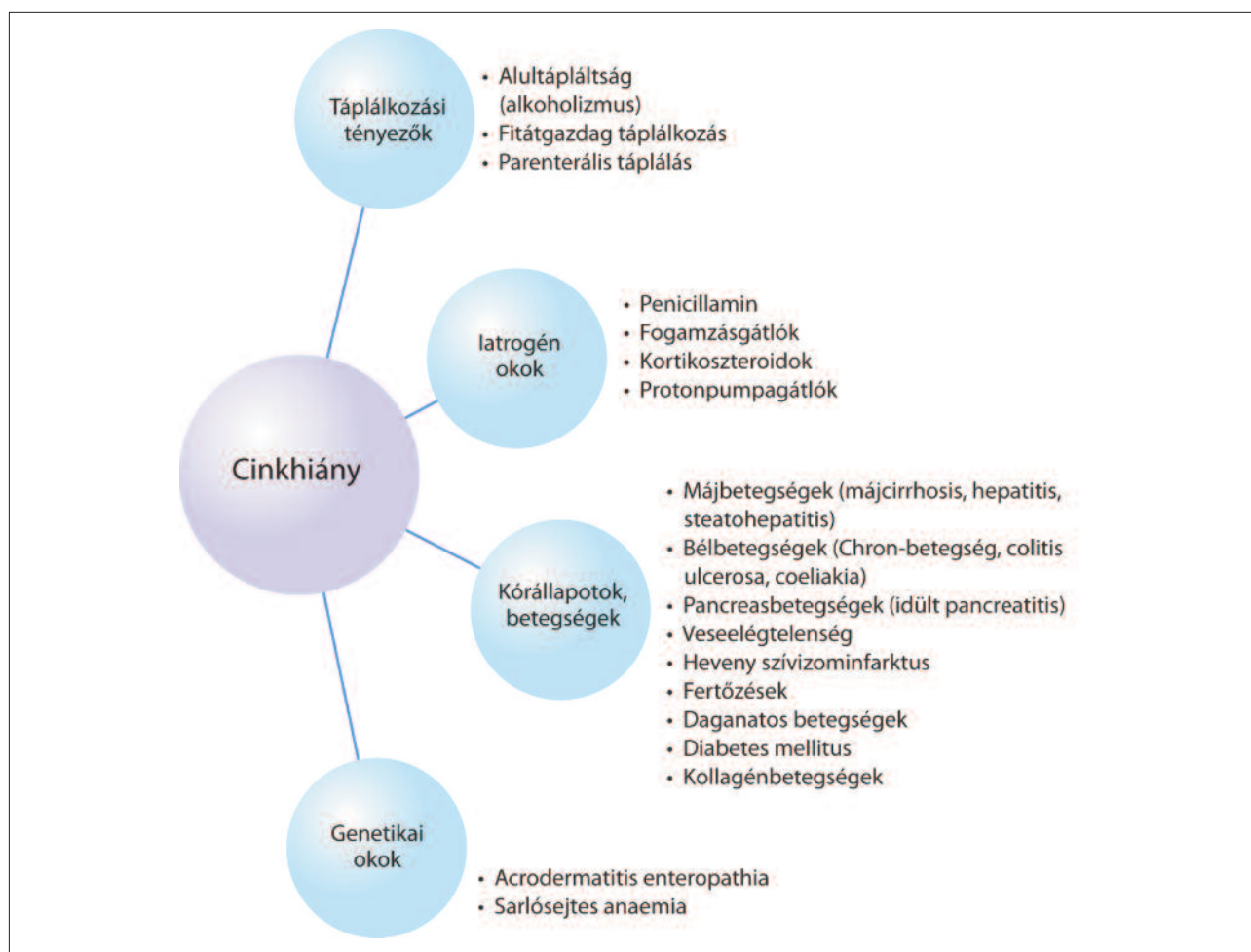
listán lévő végstádiumú májbeteggekben (MELD score = 15,0).⁹

Az idült májbetegségben szenvedők cinkpótlása jelenleg kutatások tárgya. Wilson-kórban ajánlott a terápia kiegészítése cinksókkal.³⁶ A cinkterápia ugyanakkor dózis- és időtartamfüggő. Hosszú időtartamú kezelés és nagy cinkdózisok cinkfelhalmozódást eredményezhetnek, és következményes immunkárosodáshoz vezethetnek.³

Cinkhiány

Cinkhiány számos táplálkozási tényező következtében kialakulhat (kis cinkbevitel, gabonafehérjék nagy fitátartalma, parenterális táplálás), valamint idült betegségek következménye is lehet (pl. felszívódási zavarok, Crohn-betegség, alkoholizmus, májcirrhosis, krónikus veseelégtelenség, sarlósejtes anaemia).⁴⁷ A penicillamin-, a fogamzásgátló-, a kortikoszteroid-kezelés, valamint a protonpumpagátlók hosszú távú alkalmazása is cinkhiányhoz vezethet (2. ábra).¹⁰

Cinkelégtelenség következtében a sejtek energiaháztartása szenved zavart, a mitokondriális légzési lánc komplex I, III és IV működése megváltozik. A mito-



2. ábra. A cinkhiány okai¹⁰

kondriumok membránpotenciálja csökken, és fokozott szabadgyök-termelődés jön létre.⁴⁹ A megnövekedett oxidatív stressz tovább rontja a sejtműködést. A cink oxidatív folyamatokban betöltött szabályozó szerepe évek óta ismert. Redoxaktív átmeneti fémek, mint a vas és a réz káros hatásait gátolja, megvédve a fehérjék szulfhidril csoportjait.³⁵

A cink mennyisége befolyásolja az antioxidáns védelmi mechanizmust is. A réz/cink szuperoxid dizmutáz (SOD1) szuperoxidgyök-fogó képessége ismert. SOD1 knockout (KO) egerekben nagyobb kollagénfelhalmozódást figyeltek meg a májban. A kollagén chaperon fehérje (HSP47), valamint mátrix metalloproteináz szöveti gátló (TIMP1) szintje szintén nagyobbak bizonyult a vad típusokhoz képest. A SOD1 működéséhez elengedhetetlen cink közvetve befolyásolja a májkárosodás során létrejövő kötőszövetes átépülés folyamatát is.⁴¹

Az immunrendszer működését szintén befolyásolja a cink. Cinkelégtelenség az adaptív immunrendszer károsodását eredményezheti, amely proinflammatorikus citokinek felszabadulásához vezethet.²⁷

A cinkhiány klinikai tünetei az ízérzés, a szaglás, az éjszakai látás zavara, a száraz bőr, a törékeny körmök, a krónikus sebgyógyulás, a fertőzésekre való fokozott fogékonyság, valamint a kisagyi működészavar.¹⁰ Összefüggést írtak le a kis T-sejt-szám, az érlemeszesedés, valamint a vérszegénység és a cinkhiány között is.³

Wilson-kór és a cink

A Wilson-kór a rézmetabolizmus zavarával járó genetikai háttérű betegség, amely számos szerv károsodásához vezet, amelyek közül leginkább a máj és az agy érintett. A kezelés nélkül halálos kimenetelű betegség korai diagnózissal és megfelelő terápiával jól egyensúlyban tartható.⁴ A májkárosodás tünetei változatosak lehetnek, a tünetmentességtől a megváltozott májműködési értékeken át, a fulmináns hepatitisen keresztül egészen a végstádiumú cirrhosisig.⁷

A szájon át történő cinkbevitel a bélhámsejtek metallotionein-termelését fokozza. Az endogén kelátor metallotionein a réz megkötésében játszik szerepet az

enterocytákban, megakadályozva a réz portalis kerin-gésbe jutását. A cink negatív rézgyensúlyt biztosít a réz csökkent felszívódása és megnövekedett kiválasztása által.⁴² A metallotionein intrahepaticus indukciója további előnyös májvédő hatást jelent. Emellett gátolja a lipidperoxidációs folyamatokat, valamint megnöveli a glutation mennyiségét a hepatocytákban, ezáltal csökkenti a májsejtkárosító oxidatív stresszt.⁴⁰ A cinkterápia megfelelő első vonalbeli kezelést jelent tünetmentes Wilson-kórban, illetve kiegészítő kezelési lehetőség kelátorral stabilizált állapotú betegeknél.⁴² Felnőttek részére az elemi cink ajánlott napi adagja 3 x 50 mg, gyermekeknek 75 mg/nap három részre osztva.⁴⁰ A cinkkezelés hatékonysága a 24 órás vizeletréz-ürítéssel követhető, amely megfelelő terápia esetén kevesebb mint 75 µg (1,2 µmol) 24 óra alatt.³⁹

A táplálkozás befolyásolhatja a cink felszívódását, ezért egy órával étkezés előtt vagy két órával étkezés után szükséges bevenni. A bélhámsejtek metallotioneinjének indukciója három héttel a cinkterápia megkezdése után éri el maximumát, tehát terápiaváltás esetén a kelátorkezelés csak ezen átmeneti idő után függeszthető fel. Kevés mellékhatásról számoltak be a cinkterápia kapcsán: gyomorirritáció, alkoholintolerancia, fejfájás, veritékezés, a laboratóriumi paraméterek átmeneti emelkedése (plazmalipáz, amiláz, alkalikus foszfatáz). Ritkán a fokozott rézeltávolítás miatt keletkező rézhány sideroblastos anaemiát okozhat.⁴⁰ A cink gátolja a leukocyták kemotaxisát, így immunszuppresszív hatását is leírták.³⁹

Az EASL és az AASLD irányelvek fenntartó kezelésként a csökkentett dózisú kelátképzőket vagy a cinket ajánlják. A cink első vonalbeli kezelésként is alkalmazható tünetmentes esetekben. A cink a penicillaminnal megegyező hatáserősségű, de a betegek számára jobban tolerálható szer.^{7, 39}

Alkoholos májbetegség

Alkoholos májbetegségről beszélünk, ha férfiaknál a napi alkoholbevitel a 20–40 g-ot, nőknél a 20 g-ot meghaladja.⁶ Az alkoholos májbetegséget alacsony cinkszint és csökkent metallotioneinkifejeződés jellemzi. Állatmodellekben a cinkpótlás megelőzi mind a heveny, mind az idült alkoholfogyasztás által okozott májkárosodást. Cinkkezelés csökkenti a P450 2E1 (CYP2E1), de növeli az alkoholdehidrogenáz aktivitását a májban. A cink az alkohol okozta oxidatív stresszt is mérsékli a glutation rendszeren keresztül, az antioxidáns-kapacitás növelésével. A cink gátolja a Fas/FasL által mediált apoptotikus útvonalat is, így az alkohol okozta májsejtelhalást csökkenti.¹⁸ A bélhám integritásának megővásával,⁵⁴ és a portalis endotoxaemia megelőzésével a cinkterápia csökkenti a hepaticus TNF- α -termelődést. Közvetlenül gátol jelátviteli utakat, amelyek az endotoxin által indukált TNF- α -termelődésben vesznek részt.¹⁸ Metallotionein transzgenikus egerekben, amelyekben a metallotionein fokozottan fe-

jeződik ki (overexpression), nagyobb cinkszinteket mértek, valamint az állatok ellenállóbbak voltak az alkohol okozta májkárosodással szemben. Metallotionein knock-out egerek azonban érzékenyebbek voltak az alkoholtoxicitásra.^{55, 56} A májsejt-regeneráció elősegítésében is részt vesz a cink. Cinkkezelés után a sejtproliferációban szerepet játszó fehérjék termelődésében részt vevő HNF-4 α transzkripciós faktor (hepatocyte nuclear factor-4 α) szintje megemelkedett.¹⁷

Kevés humán tanulmányról számoltak be eddig, de feltételezhető a cinkpótlás jótékony szerepe alkoholos májbetegségeknél. A cinkhiány mind állatmodellben, mind humán vizsgálatok eredményei alapján részt vesz a betegség kialakulásában, azonban klinikai alkalmazását illetően további vizsgálatok szükségesek.^{31, 52} Ugyanakkor EASLD és AASLD irányelvek ajánlják a cink-alultápláltság szűrését és esetlegesen az ásványi anyagok pótlását.^{6, 33}

Vírushepatitisek

A hepatitisvírus-fertőzések jelentős egészségügyi problémát jelentenek napjainkban. Világszerte 170 millióan szenvednek hepatitis C-vírus és 360 millióan idült HBV-fertőzésben.²⁹

Idült vírushepatitis betegekben kis cinkszintekről számolnak be.^{12, 30} Az idült HCV-fertőzöttek 40%-a cinkhiányos.¹⁰ A cink negatív szabályozó szerepet tölt be a hepatitis C-vírus szaporodásában, replikációjában. A cink emellett gátolja a Th17-sejtek működését a STAT3 aktivációjának csökkentése révén.^{38, 53} A cink a betegség előrehaladásában is szerepet játszik. Idült HCV-fertőzésben szenvedő betegekben a cinkhiány összefüggést mutatott az inzulinrezisztencia, a vasfelhalmozódás, illetve a lipidperoxidáció kialakulásával.¹³ A szövődmények kialakulását illetően is előrejelző (prediktív) értékű. A cinkszint csökkenő tendenciát mutatott a kötőszövetes átalakulás előrehaladásával (METAVIR score; F0-1: 71,3 $\pm$ 11,3, F2: 68,9 $\pm$ 11,7, F3: 66,3 $\pm$ 11,8, F4: 63,9 $\pm$ 15,0). Szintje szignifikánsan kisebb volt nyelőcső-varicositasban és nagy vérzéskockázatú betegekben.¹⁵ A cink nemcsak a megváltozott fémstátusz indikátora, hanem a terápia kiegészítésében és a terápiás válasz ellenőrzésében is szerepet játszik. Elágazó láncú aminosavak (branched chain amino acids, BCAA) és cinkpótlás (6,4 mg/nap BCAA és 10 mg/nap cink) csökkenti a kóros AFP-szintet.¹⁶ A cinkszint összefügg az interferon/ribavirin terápiára adott válasszal 1-es genotípusú HCV-fertőzöttekben. Feltételezik a cinkpótlás előnyös hatását a terápiás válasz felerősítésében.^{24, 30, 32} Egy tanulmányban azonban nem találtak szignifikáns különbséget a hármas terápiában (ribavirin, interferon, cink 150 mg/nap) részesülők és a cinkmentes kezelést kapó csoport között.⁵⁰ A cinkhiány idült hepatitis B-vírus fertőzésben is befolyásolhatja az interferonkezelést, illetve a HBV-fertőzés elleni immunizációt is.¹⁰

A cink a gyógyszerfejlesztés szempontjából is fon-

tos. Terápiás lehetőséget jelent egy ún. cinkujjfehérje mesterséges transzkripció faktor (ZFP-ATF), amely a hepatitis B-vírus enhancer 1-hez kötődik (Enh1). Ezáltal a HBV replikációja és expressziója csökken, toxikus károsodás nélkül.²³

NAFLD/NASH

A metabolikus szindróma részét képező nem alkoholos zsírmájbetegség előfordulása a nyugati országokban emelkedő tendenciát mutat. Az átlaglakosság (a vizsgálómódszertől is függően) 20–30%-a szenved NAFLD-ben.¹ A betegséget a májsejtekben történő lipid-felhalmozódás jellemzi. A kórfolyamatban steatosis, gyulladásos aktivitással szövődött steatohepatitis (NASH), majd következményesen cirrhosis alakulhat ki.⁴³

A NASH kialakulásában fontos szerepet játszanak táplálkozási tényezők. A többlet energia- és szénhidrát-bevitel, valamint a kevés fehérje-, többszörösen telítetlen zsírsav, illetve alacsony cinkfogyasztás növeli a NASH kialakulásának kockázatát.⁵¹ A NAFLD/NASH kialakulásában fontos szerepet játszik az oxidatív stressz. Mivel a cink számos jelátviteli utat befolyásol, antioxidáns enzimek részét képezi, valamint immunfolyamatokban vesz részt,⁴⁷ feltételezhető a kórfolyamatban betöltött szerepe is.

A gyomorfekélyek kezelésére alkalmazott polaprezinc (cink-karnozin kelát) antioxidáns, szuperoxidgyök-fogó, Fenton-reakciót és lipidperoxidációt gátló tulajdonsága miatt előnyös lehet a NASH terápiájában. Egérmodellben csökkentette különböző citokinek (TNF- α , TGF- β) termelődését, a lipidperoxidációt, valamint mátrix metalloproteinázok szöveti gátlóinak (TIMP-1) kifejeződését a májban. Ugyanakkor a steatosis nem befolyásolta. A klinikai gyakorlatban betöltött szerepének tisztázására további vizsgálatok szükségesek.⁴⁸

Gilbert-szindróma

Az enyhe indirekt bilirubinaemia leggyakoribb, hereditaer oka a Gilbert-szindróma.³⁷ Kis esetszáma vizsgálatban (n = 15) az egyszeri (40 mg) és az 1 hétig tartó (100 mg/nap) cink-szulfát-kezelés a konjugátatlan bilirubin szintjét szignifikánsan csökkentette a kontroll csoporthoz hasonlítva. Hatását feltételezhetően az epe-savak enterohepaticus körforgásának befolyásolása révén fejtette ki. Alkalmazhatóságának megítéléséhez azonban nagyobb esetszáma vizsgálatok szükségesek.²⁸

Cirrhosis és hepatocellularis carcinoma

A primer májrák a második daganatos halálok világszerte. Kialakulásában a májsugor nagy kockázatot jelent.³⁴ Idült májbetegségek gyakori szövődménye az elégtelen tápláltság.² Májcirrhosisban szenvedőknél kis cinkszintekről (≤ 65 $\mu\text{g/dl}$) számolnak be.^{19, 20} A

májzsugorban szenvedők 75%-a legalább átmenetileg cinkhiányban szenved.¹⁰ Kis dózisú, hosszú időtartamú cink-szulfát-pótlás (50 mg cink-szulfát/nap 90 napig) szignifikánsan csökkentette a Child-Pugh pontszámot a kontroll csoporthoz hasonlítva ($6,56 \pm 0,21$ -ről, $5,72 \pm 0,22$ -re). A cinkterápia szignifikánsan csökkentette a betegek rézszintjét, és javította a veseműködési értéket is.⁴⁵

Kis esetszáma vizsgálatban napi 150 mg cink-acetát-kezelés szignifikánsan csökkentette a vér ammóniaszintjét.¹⁹ A cinkhiány, valamint a hyperammonaemia és hepaticus encephalopathia közötti összefüggést is megerősítették, bár a cinkpótlás előnyei hepaticus encephalopathiában ellentmondásosak.¹⁰

A hepatectomia előtti szérumszint a túlélés független prognosztikus tényezője volt hepatocellularis carcinomában (hazard ratio 1,79). Kisebb cinkszint esetén kisebb volt a túlélési arány.¹⁴

Következtetések

A cink a szervezet számára nélkülözhetetlen mikroelemek egyike. Jelentős szerepet játszik számos biológiai működésben. Jelátviteli utak szabályozásában vesz részt, immunfolyamatokat módosít, és a redoxhomeosztázist is jelentősen befolyásolja.⁴⁷ Fontos enzimek, mint az alkohol-dehidrogenáz aktív centrumának része.²¹

Idült májbetegségek patomechanizmusában betöltött szerepe még kutatások tárgya, ugyanakkor előrehaladott májbetegségben kis cinkszintekről számolnak be. Napjainkban a nem invazív diagnosztikus markerek előtérbe kerülése a májbíopsziával szemben egyre jelentősebb.^{5, 8, 22, 46} A cink alkalmazhatósága valamely nem invazív pontrendszer részeként megfontolandó.

Nemzetközi irányelvek ajánlása szerint jelenleg a cinkpótlás egyedül a Wilson-kór terápiás protokolljának része. A krónikus májbetegségek következményeként fellépő malnutritio kezelésének részeként szóba jön az ásványi anyagok pótlása.

A cinkszint meghatározása nemcsak diagnosztikus értékű lehet, hanem befolyásolhatja terápiás döntések meghozatalát, szintje jellemezheti a betegség kimenetelét, esetlegesen a szövődmények kialakulását előre jelezheti.

Irodalom

1. **Bedogni G, Nobili V, Tiribelli C:** Epidemiology of fatty liver: an update. *World J Gastroenterol* 2014; **20**: 9050-9054.
2. **Bemeur C, Butterworth RF:** Nutrition in the management of cirrhosis and its neurological complications. *J Clin Exp Hepatol* 2014; **4**: 141-150.
3. **Chasapis CT, Loutsidou AC, Spiliopoulou CA, Stefanidou ME:** Zinc and human health: an update. *Arch Toxicol* 2012; **86**: 521-534.
4. **Dubbioso R, Ranucci G, Esposito M, Di Dato F, Topa A, Quarantelli M, Matarazzo M, Santoro L, Manganelli F,**

- Iorio R:** Subclinical neurological involvement does not develop if Wilson's disease is treated early. *Parkinsonism Relat Disord* 2016; **24**: 15-19.
5. **Dvorak K, Stritesky J, Petrtyl J, Vitek L, Sroubkova R, Lenicek M, Smid V, Haluzik M, Bruha R:** Use of non-invasive parameters of non-alcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in daily practice – an exploratory case-control study. *PLoS One* 2014; **9**: e111551.
 6. **EASL clinical practical guidelines: management of alcoholic liver disease.** *J Hepatol* 2012; **57**: 399-420.
 7. **EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson's disease.** *J Hepatol* 2012; **56**: 671-685.
 8. **Fitzpatrick E, Dhawan A:** Noninvasive biomarkers in non-alcoholic fatty liver disease: current status and a glimpse of the future. *World J Gastroenterol* 2014; **20**: 10851-10863.
 9. **Friedrich K, Baumann C, Brune M, Wannhoff A, Rupp C, Scholl SG, Antoni C, Dollinger M, Neumann-Haefelin C, Weiss KH, Stremmel W, Schemmer P, Gotthardt DN:** Association of serum zinc levels with liver function and survival in patients awaiting liver transplantation. *Langenbecks Arch Surg* 2015; **400**: 805-811.
 10. **Gröngreiff D:** Zinc and the liver. Dr. Falk, Magdeburg, Germany
 11. **Grüngreiff K, Reinhold D, Wedemeyer H:** The role of zinc in liver cirrhosis. *Ann Hepatol* 2016; **15**: 7-16.
 12. **Guo CH, Chen PC, Ko WS:** Status of essential trace minerals and oxidative stress in viral hepatitis C patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Int J Med Sci* 2013; **10**: 730-737.
 13. **Himoto T, Nomura T, Tani J, Miyoshi H, Morishita A, Yoneyama H, Haba R, Masugata H, Masaki T:** Exacerbation of insulin resistance and hepatic steatosis deriving from zinc deficiency in patients with HCV-related chronic liver disease. *Biol Trace Elem Res* 2015; **163**: 81-88.
 14. **Imai K, Beppu T, Yamao T, Okabe H, Hayashi H, Nitta H, Hashimoto D, Mima K, Nakagawa S, Sakamoto K, Chikamoto A, Ishiko T, Baba H:** Clinicopathological and prognostic significance of preoperative serum zinc status in patients with hepatocellular carcinoma after initial hepatectomy. *Ann Surg Oncol* 2014; **21**: 3817-3826.
 15. **Iwata K, Enomoto H, Nishiguchi S, Aizawa N, Sakai Y, Iwata Y, Tanaka H, Ikeda N, Takashima T, Saito M, et al:** Serum zinc value in patients with hepatitis virus-related chronic liver disease: association with the histological degree of liver fibrosis and with the severity of varices in compensated cirrhosis. *J Clin Biochem Nutr* 2014; **55**: 147-152.
 16. **Kawaguchi T, Nagao Y, Abe K, Imazeki F, Honda K, Yamasaki K, Miyanishi K, Taniguchi E, Kakuma T, Kato J, et al:** Effects of branched-chain amino acids and zinc-enriched nutrients on prognosticators in HCV-infected patients: a multicenter randomized controlled trial. *Mol Med Rep* 2015; **11**: 2159-2166.
 17. **Kang X, Song Z, McClain CJ, Kang YJ, Zhou Z:** Zinc supplementation enhances hepatic regeneration by preserving hepatocyte nuclear factor-4alpha in mice subjected to long-term ethanol administration. *Am J Pathol* 2008; **172**: 916-925.
 18. **Kang YJ, Zhou Z:** Zinc prevention and treatment of alcoholic liver disease. *Mol Aspects Med* 2005; **26**: 391-404.
 19. **Katayama K, Saito M, Kawaguchi T, Endo R, Sawara K, Nishiguchi S, Kato A, Kohgo H, Suzuki K, Sakaida I, et al:** Effect of zinc on liver cirrhosis with hyperammonemia: a preliminary randomized, placebo-controlled double-blind trial. *Nutrition* 2014; **30**: 1409-1414.
 20. **Kazi TG, Kolachi NF, Afridi HI, Kazi NG, Sirajuddin, Naemullah, Arain SS:** Effects of mineral supplementation on liver cirrhotic/cancer male patients. *Biol Trace Elem Res* 2012; **150**: 81-90.
 21. **Krezel A, Maret W:** The biological inorganic chemistry of zinc ions. *Arch Biochem Biophys* 2016 Apr 23; doi: 10.1016/j.abb.2016.04.010
 22. **Lee SS, Park SH, Kim HJ, Kim SY, Kim MY, Kim DY, Suh DJ, Kim KM, Bae MH, Lee JY, et al:** Non-invasive assessment of hepatic steatosis: prospective comparison of the accuracy of imaging examinations. *J Hepatol* 2010; **52**: 579-585.
 23. **Li Z, Luo W, Fu Y, Jiang Q, Liu J, Wu Z:** [Inhibition of HBV replication by constructing an artificial transcription factor]. *Xi Bao Yu Fen Zi Mian Yi Xue Za Zhi* 2015; **31**: 1322-1326, 1331.
 24. **Loguercio C, Federico A, Masarone M, Torella R, Blanco Cdel V, Persico M:** The impact of diet on liver fibrosis and on response to interferon therapy in patients with HCV-related chronic hepatitis. *Am J Gastroenterol* 2008; **103**: 3159-3166.
 25. **Mangray S, Zweit J, Puri P:** Zinc Deficiency in cirrhosis: Micronutrient for thought? *Dig Dis Sci* 2015; **60**: 2868-2870.
 26. **Maret W:** Zinc coordination environments in proteins as redox sensors and signal transducers. *Antioxid Redox Signal* 2006; **8**: 1419-1441.
 27. **Maywald M, Rink L:** Zinc homeostasis and immunosenescence. *J Trace Elem Med Biol* 2015; **29**: 24-30.
 28. **Mendez-Sanchez N, Martinez M, Gonzalez V, Roldan-Valadez E, Flores MA, Uribe M:** Zinc sulfate inhibits the enterohepatic cycling of unconjugated bilirubin in subjects with Gilbert's syndrome. *Ann Hepatol* 2002; **1**: 40-43.
 29. **Michielsen PP, Francque SM, van Dongen JL:** Viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. *World J Surg Oncol* 2005; **3**: 27.
 30. **Mohamed AA, Abbassi MM, Hamed WA, EzzEl-Arab MA, Aref AM:** Can zinc levels predict response to pegylated-interferon and ribavirin therapy in hepatitis C genotype 4 infected Egyptian patients? *Acta Gastroenterol Belg* 2014; **77**: 217-223.
 31. **Mohammad MK, Zhou Z, Cave M, Barve A, McClain CJ:** Zinc and liver disease. *Nutr Clin Pract* 2012; **27**: 8-20.
 32. **Murakami Y, Koyabu T, Kawashima A, Kakibuchi N, Kawakami T, Takaguchi K, Kita K, Okita M:** Zinc supplementation prevents the increase of transaminase in chronic hepatitis C patients during combination therapy with pegylated interferon alpha-2b and ribavirin. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* 2007; **53**: 213-218.
 33. **O'Shea RS, Dasarathy S, McCullough AJ:** Alcoholic liver disease. *Hepatology* 2010; **51**: 307-328.
 34. **Petrick JL, Braunlin M, Laversanne M, Valery P, Bray F, McGlynn KA:** International trends in liver cancer incidence, overall and by histologic subtype, 1978–2007. *Int J Cancer* 2016 May 31; doi: 10.1002/ijc.30211
 35. **Powell SR:** The antioxidant properties of zinc. *J Nutr* 2000; **130**: 1447s-1454s.
 36. **Ranucci G, Socha P, Iorio R:** Wilson disease: what is still unclear in pediatric patients? *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2014; **38**: 268-272.

37. **Rasool A, Sabir S, Ashlaq M, Farooq U, Khan MZ, Khan FY:** Gilbert's syndrome – a concealed adversity for physicians and surgeons. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 2015; **27**: 707-710.
38. **Reda R, Abbas AA, Mohammed M, El Fedawy SE, Ghareeb H, El Kabarity RH, Abo-Shady RA, Zakaria D:** The interplay between zinc, vitamin D and, IL-17 in patients with chronic hepatitis C liver disease. *J Immunol Res* 2015; **2015**: 846348.
39. **Roberts EA, Schilsky ML:** Diagnosis and treatment of Wilson disease: an update. *Hepatology* 2008; **47**: 2089-2111.
40. **Rodriguez-Castro KI, Hevia-Urrutia FJ, Sturniolo GC:** Wilson's disease: A review of what we have learned. *World J Hepatol* 2015; **7**: 2859-2870.
41. **Sakiyama H, Fujiwara N, Yoneoka Y, Yoshihara D, Eguchi H, Suzuki K:** Cu,Zn-SOD deficiency induces the accumulation of hepatic collagen. *Free Radic Res* 2016; **50**: 666-677.
42. **Santiago R, Gottrand F, Debray D, Bridoux L, Lachaux A, Morali A, Lapeyre D, Lamireau T:** Zinc therapy for Wilson disease in children in French pediatric centers. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2015; **61**: 613-618.
43. **Schnabl B, Czech B, Valletta D, Weiss TS, Kirovski G, Hellerbrand C:** Increased expression of zinc finger protein 267 in non-alcoholic fatty liver disease. *Int J Clin Exp Pathol* 2011; **4**: 661-666.
44. **Sengupta S, Wroblewski K, Aronsohn A, Reau N, Reddy KG, Jensen D, Te H:** Screening for Zinc deficiency in patients with cirrhosis: When should we start? *Dig Dis Sci* 2015; **60**: 3130-3135.
45. **Somi MH, Rezaeifar P, Ostad Rahimi A, Moshrefi B:** Effects of low dose zinc supplementation on biochemical markers in non-alcoholic cirrhosis: a randomized clinical trial. *Arch Iran Med* 2012; **15**: 472-476.
46. **Sowa JP, Atmaca O, Kahraman A, Schlattjan M, Lindner M, Sydor S, Scherbaum N, Lackner K, Gerken G, Heider D, et al:** Non-invasive separation of alcoholic and non-alcoholic liver disease with predictive modeling. *PLoS One* 2014; **9**: e101444.
47. **Stamoulis I, Kouraklis G, Theocharis S:** Zinc and the liver: an active interaction. *Dig Dis Sci* 2007; **52**: 1595-1612.
48. **Sugino H, Kumagai N, Watanabe S, Toda K, Takeuchi O, Tsunematsu S, Morinaga S, Tsuchimoto K:** Polaprezinc attenuates liver fibrosis in a mouse model of non-alcoholic steatohepatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; **23**: 1909-1916.
49. **Sun Q, Zhong W, Zhang W, Zhou Z:** Defect of mitochondrial respiratory chain is a mechanism of ROS overproduction in a rat model of alcoholic liver disease: role of zinc deficiency. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2016; **310**: G205-214.
50. **Suzuki H, Takagi H, Sohara N, Kanda D, Kakizaki S, Sato K, Mori M:** Triple therapy of interferon and ribavirin with zinc supplementation for patients with chronic hepatitis C: a randomized controlled clinical trial. *World J Gastroenterol* 2006; **12**: 1265-1269.
51. **Toshimitsu K, Matsuura B, Ohkubo I, Niiya T, Furukawa S, Hiasa Y, Kawamura M, Ebihara K, Onji M:** Dietary habits and nutrient intake in non-alcoholic steatohepatitis. *Nutrition* 2007; **23**: 46-52.
52. **Williams JA, Manley S, Ding WX:** New advances in molecular mechanisms and emerging therapeutic targets in alcoholic liver diseases. *World J Gastroenterol* 2014; **20**: 12908-12933.
53. **Yuasa K, Naganuma A, Sato K, Ikeda M, Kato N, Takagi H, Mori M:** Zinc is a negative regulator of hepatitis C virus RNA replication. *Liver Int* 2006; **26**: 1111-1118.
54. **Zhong W, Li Q, Sun Q, Zhang W, Zhang J, Sun X, Yin X, Zhang X, Zhou Z:** Preventing Gut Leakiness and Endotoxemia Contributes to the Protective Effect of Zinc on Alcohol-Induced Steatohepatitis in Rats. *J Nutr* 2015; **145**: 2690-2698.
55. **Zhou Z, Sun X, Lambert JC, Saari JT, Kang YJ:** Metallothionein-independent zinc protection from alcoholic liver injury. *Am J Pathol* 2002; **160**: 2267-2274.
56. **Zhou Z, Wang L, Song Z, Saari JT, McClain CJ, Kang YJ:** Zinc supplementation prevents alcoholic liver injury in mice through attenuation of oxidative stress. *Am J Pathol* 2005; **166**: 1681-1690.

Levelezési cím: Dr. Egresi Anna
 Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar, II. Belgyógyászati Klinika
 1088 Budapest, Szentkirályi u. 46.
 e-mail: anna_egresi@msn.com

AKUT HAS IDŐSKORBAN

Dr. Bene László

Péterfy Sándor utcai Kórház-Rendelőintézet és Baleseti Központ, I. Belgyógyászat

ÖSSZEFOGLALÁS: Az akut hasi katasztrófa gyors lefolyású, gyakran előzmény nélkül bekövetkező súlyos állapot. Időskorban számos tényező nehezíti a pontos diagnózist, és így az időben megkezdett kezelést. Az anamnesztikus adatok gyakran hiányosak, a kísérő betegségek, a rendszeresen szedett gyógyszerek befolyásolhatják a beteg állapotát. Az időfaktorra tekintettel kiemelten fontos a kellő tapasztalat vagy ennek hiányában a protokollok ismerete és pontos betartása.

Kulcsszavak: akut hasi katasztrófa, időskor

Bene L: ACUT ABDOMEN IN ELDERLY

SUMMARY: The acute abdominal catastrophe is a swiftly developing serious illness, often without preliminary signs. Various factors make the precise diagnosis and early on treatment difficult in the case of elderly patients. Anamnestic information is often incomplete; adequate information about concomitant illnesses and medication is vital, as these can influence the clinical progression of the patient. Due to the short examination times, it is especially important to have proper experience, or in lack of this, the understanding and use of protocol.

Keywords: acute abdominal catastrophe, elderly

Magy Belorv Arch 2016; 69: 200–203.

Az akut hasi katasztrófa 24–72 órán belül, különösebb előzmény nélkül kialakuló életveszélyes állapot. A diagnózisra és a veszély elhárítására rendelkezésre álló időkeret a gyors lefolyás miatt szűkös, így ezekben a helyzetekben felértékelődik a kellő tapasztalat és szakmai tudás. A betegek sebészeti és sürgősségi osztályra kerülnek leggyakrabban, így nem szerencsés, hogy a hazai gyakorlat, szakember hiányában, ezeket a feladatokat nemritkán tapasztalatlan, az adott szakterületen képzetlen kollégákra bízva. Gyors változás nem várható ebben a kérdésben sem, ezért az eligazodást, a gyors döntést megfelelő szakmai protokollok ismerete és használata segítheti. Nagyobb tanulmányok szerint a diagnosztikus pontosság geriátriai betegeknél, heveny hasi fájdalom esetén alacsony, 40–65%.⁸

A kor előrehaladásával számos, a közleményben részletezett körülményre kell figyelemmel lennünk, amelyek az amúgy sem egyszerű kórképek felismerését tovább nehezítik. Heveny hasi katasztrófát valamennyi hasüregi szerv elváltozása okozhat, ha az elér egy bizonyos súlyossági fokot.

Időskorról az irodalmi hivatkozások alapján 65 év felett beszélhetünk, miközben a biológiai állapot azonos életkorúaknál is nagyon különböző lehet. Az egyes szervek, szervrendszerek öregedése egyedi, nagy különbségek fordulhatnak elő.

A kor előrehaladásával a szövödmények előfordulása, a mortalitás, morbiditás nő. Heveny hasi fájdalom

esetén időskorban a sürgősségi ellátásra szorulóknak 50%-a kórházba kerül, 20–33%-uknál azonnali műtétre van szükség, kétszer olyan gyakran, mint fiatalokban. Az átlagos mortalitás magas, 2–13%; ha sürgős sebészeti beavatkozásra kerül sor, a mortalitás tovább nő, 15–34% a társbetegségekkel összefüggésben.¹

Az öregedéssel a szív- és érrendszer, valamint a légzőrendszer károsodik, a vesefunkciók romolhatnak, a folyadékterek megváltoznak. Csökken a reakcióképesség: változik az agyműködés, a vegetatív idegrendszer: míg fiatalokban a légzés terhelésre átlagosan 12-szeresre fokozódhat, addig ez időskorban mindössze hétszeres. Megváltozik a verejtékezés jellege, csökkenhet a mennyisége. Csökken az immunitás, gyengülnek a feltételes és feltétlen reflexek, petyhüdtébb a bőr és az izomzat. Jelentős lehet az involúció a csepleszben és a peritoneumban, ezért csökken a peritoneum érzékenysége és felszívó képessége, a bél perisztaltikája.

Időskorban a betegségek tünetei lefolyásuk későbbi szakában manifesztálódnak, gyakran nem típusosak. A tünetek, panaszok jelentkezése és az orvoshoz fordulás, kórházba kerülés között hosszabb idő telik el: az idős, gyakran egyedül élő betegnek nincs segítsége, fél a kórháztól, halálfelelme van és/vagy nem akarja otthagyni házasársát, háziállatát.

Gyakran nehéz vagy lehetetlen a kórelőzmény tisztázása a mentális funkciók csökkenése, dementia, hypacusis, beszédzavar miatt. A társbetegségek, rendszere-

sen szedett gyógyszerek nehezen azonosíthatók. Időskorban gyakoribb az opiátok, benzodiazepinek, altatók rendszeres használata. Az utóbbiak véletlen túladagolása intoxikációhoz vezethet, ami elfedheti a tüneteket, nehezíti a diagnózist.

A fizikális és laboratóriumi jelek is megtévesztőek lehetnek, erre az értékeléskor tekintettel kell lennünk. Súlyos bakteriális infekció ellenére nincs láz, leukocytosis! Megváltozhat a fájdalom érzékelése is a krónikusan alkalmazott fájdalomcsillapítók miatt.

Súlyos szepszisben láz helyett hypothermia tapasztalható, ami négyszer gyakoribb, mint fiatalokban, és kifejezetten rossz prognózisa utal. A has tapintásakor elmaradhat a lokális izomvédekezés, érzékenység. A tachycardia hátterében gyakrabban állhat szívbetegség, gyógyszerek, elmaradhat a verejtékezés.

A has fizikális vizsgálata a fájdalom punctum maximuma és jellege alapján sokat segíthet. Hirtelen kezdődő, heves felső hasi fájdalom jellemző szívizominfarktusra, epe- vagy veseköves rohamra, fekélyperforációra, ritkán aneurysmarupturára. Ugyancsak rapid kezdet jellemző pancreatitis, mesenterialis thrombosis esetén, itt a fájdalom inkább tartósan heves, nem görcsös jellegű. Diverticulitisben, akut cholecystitisben, cholangitisben, hepatitisben, appendicitisben, salpingitisben inkább állandó, fokozódó erősségű a fájdalom, míg vékonybél-elzáródásban, gyulladásos bélbetegségben az intermittáló, görcsös, egyre erősödő fájdalom a jellemző.

Akut hasi fájdalmat okozó kórképek időskorban

Ahogy azt az előzőekben részleteztük, a heveny hasi katasztrófák időskorban atípusos formában jelentkezhetnek, nézzük most ezt a gyakori kórképeknél.

Az akut cholecystitis a leggyakoribb ok az akut hasi fájdalom hátterében, a sürgősségi betegcsoportban kb. az esetek $\frac{1}{3}$ -át teszi ki. A betegeknek kb. csak a felében észlelhetők a típusos tünetek: jobb bordaív alatti állandó, intenzív fájdalom, fizikális vizsgálatkor érzékenység (Murphy-jel).

Retrospektív elemzés szerint 65 év felett a betegek kb. 60%-ánál nincs háti, 5%-ánál egyáltalán nincs fájdalom, 40%-uknál nincs hányinger, 50% láztalan, 40%-uknál normális a fehérvérsejtszám, 30%-uknál normálisak a májenzimértékek.

Az idős betegek felében szövődeményekkel terhelt a lefolyás: aszcendáló cholangitis, perforáció, epés peritonitis, epeköileus alakul ki.⁹

Az akut appendicitis általában is nehéz diagnózis, gyakori a tünetek alul- vagy túlértékelése. Időskorban gyakran generalizált, nem lokális, hosszabb ideje fennálló fájdalom, a belek distenziója, paralysis, rezisztencia jellemzi.

Retrospektív elemzés szerint a láz és a jobb alhasi fájdalom bizonyult független jelzőnek. Továbbra is kérdés a megfelelő diagnosztikus eszköz: a spirál-CT sem bizonyult jobbnak a laparoskopianál, és ez utób-

bi, bár kevés rizikóval jár, mégis csak invazív módszer, időskorban, társbetegségek esetén fokozottan kockázatos alkalmazni.^{2, 10}

A perforációk előfordulása gyakoribb, súlyosabb kimenetelű, egy retrospektív elemzés szerint a szövődemények háromszor gyakoribbak, mint nem perforált esetekben. A perforáció kockázati tényezői a férfi nem, hosszabb ideje fennálló fájdalom és láz, illetve az anorexia.⁶

Pancreatitisnél hasonlóak a tünetek, mint fiatalokban: konstans epigastriális fájdalom, hányinger, hányás. A szérumamiláz emelkedett (ötszörös emelkedés alatti értéknél fekélybetegség vagy ischaemiás eredet is felmerül).

Szerencsénkre a szérumamiláz és -lipáz specificitása, szenzitivitása magas, 75–95%.

Magas a mortalitás, 20–25%, több mint kétszerese, mint a fiatalokban (8–10%). Leggyakoribb okok: alkohol, epekövesség, hypertriglyceridaemia, infekció, gyógyszerek, de a hypothermia is járhat amylosaemiával.

A terápia mindig konzervatív, ha súlyos szövődmények miatt mégis műtetre kerül sor, a kimenetel jelentősen romlik.¹¹

A nem szteroid gyulladáscsökkentők elterjedt használata, a *Helicobacter pylori* pozitivitás időskorban hajlamosít gyomor- és nyombélfekély kialakulására, illetve perforációra. A heveny hasi fájdalom hátterében kb. 15%-ban állhat fekélybetegség. Időskorban gyakori a néma fekély, kb. 30%-ban hiányozhat a fájdalom, és az első tünet az akut has, a perforáció. Gyanú esetén CT-vizsgálat javasolt, natív hasi felvételen nincs mindig szabad levegő.⁸

Tekintettel arra, hogy az életkorral nő a diverticulosis előfordulási gyakorisága – a 90 év felettiek $\frac{2}{3}$ -a érintett (az teljes népességben kb. 5%) –, gyakori az akut hasi fájdalom hátterében. A sigmabél 90%-ban érintett, tipikus az ide lokalizálódó fájdalom, ami igen heves is lehet, a betegek 10–30%-ánál a diverticulosis diverticulitisszel jár. A diagnózis rendszerint klinikai, a CT perforáció, abscessus gyanúja esetén javasolt. Akut diverticulitisben, perforáció gyanúja esetén az endoszkópos és kontrasztanyagot röntgenvizsgálatot kerülni kell!

Vékonybél-elzáródást 50–70%-ban korábbi műtétek nyomán képződött adhéziók, 15–30%-ban sérv kizáródása okozzák. Ebben az esetben az esetleg hiányos anamnézis, bizonytalan fizikális jelek értékét a has megtekintése, műtéti hegek keresése kompenzálja.

Görcsös hasi fájdalom, meteorismus, hányinger, faeculens hányás jellemző.

A hallgatósági lelet típusos lehet, megváltozott bélhangok, loccsanás hallható, de a néma has, paralysis sem kizáró lelet, ez utóbbi általában a betegség előrehaladott állapotára jellemző. A hasfal tapintásakor védekezés, rezisztencia tapasztalható.

A rutinszerűen végzett natív hasi felvételen a belek distenziója, folyadéknyívó ábrázolódhat, az esetek közel

felében azonban nem diagnosztikus, ileus gyanúja esetén egyre inkább CT javasolt!

Speciális forma az epekő okozta ileus, kb. 20%-ban fordul elő 65 év felett: obstrukciós tünetek mellett az epeutakban megjelenő levegő hívja fel rá a figyelmet. Epekőileusban egyes közlések szerint 15% feletti a mortalitás!¹³

A vastagbél-elzáródás leggyakoribb oka sajnálatosan még mindig nemritkán a későn felismert carcinoma, ritkábban diverticulitis, sigmoid volvulus, adhéziók. A tünetek alattomosan, lassan alakulnak ki.

Vékonybélileushoz hasonló a klinikai kép: görcsök, faeculens hányás, rezisztencia. A fizikális vizsgálat során felmerült gyanút a natív hasi röntgenvizsgálat rendszerint nagy biztonsággal erősíti meg vagy zárja ki. A béllumen 9 cm-t meghaladó átmérője perforációveszélyt jelez. Adott esetben a CT-kolonográfia mérlegelendő.

A hasi aorta aneurysma rupturája 50% körüli mortalitással járó, súlyos kórkép. Reális esély a túlélésre szinte csak akkor van, ha a szakellátó helyen azonnal észlelik, felismerik, és a beteg rövid idő alatt műtetre kerül.

Idős, dohányos férfiakban gyakoribb, az anamnézisben gyakoriak a claudicatiós tünetek. Amerikában ezért a 65–75 év közötti dohányosokban szűrővizsgálattal célszerűen keresik.

Az aneurysma kevés, nem típusos panaszt okoz: hasi, háti fájdalom, claudicatio. Nem így a ruptura: súlyos hasi, háti, deréktáji fájdalom, hypotensio, shock, 25–50%-ban a hasban pulzáló terime tapintható.

Az akut mesenterialis ischaemia ritka, de nagy mortalitású kórkép, az akut hasi fájdalommal kórházi felvételre kerülők 1,0%-a, az összes felvett beteg 0,1%-a tartozik ebbe a csoportba.

A betegek 50%-a 45 évnél idősebb, arterioscleroticus, dohányos. A diagnosztika sok esetben különösen nehéz.

Fizikális eltérés nélkül jelentkező, nehezen lokalizálható hasi fájdalom, kezdetben hányinger, hányás, hasmenés (kb. 30%), később distensio, véres széklet (kb. 25%), perforáció, leukocytosis, amylasaemia, lak-

tátacidosis jellemzőek. A natív hasi röntgenfelvételen paralitikus ileus, a belek distensiója, folyadéknívók láthatók. Ha a klinikai jelek alapján alapos gyanú merül fel, CT-angiográfia javasolt, ez egyben terápia is lehet. A CT-n bélfal-megvastagodás, levegőbuborékok láthatók a bélfalban, illetve lokalizálható az arteria mesenterica superior thrombosisa.^{4, 12} A leggyakoribb okokat az 1. táblázat tartalmazza.

Az idős beteg vizsgálata

Az anamnézis gyakran nem tisztázható, bizonytalan, részleges. A tünetek nagyon hasonlóak lehetnek: hasi fájdalom, hányinger, hányás, rossz közérzet, hypotensio, shock, a kísérő betegségek tünetei.

Fizikális vizsgálatkor egyértelmű fizikális jel ritkán van: a defense musculaire, rezisztencia, megváltozott bélhangok, atonia, meteorismus nem specifikusak a betegségre, inkább az állapot súlyosságát jelzik. Ne feledkezzünk meg a rectalis vizsgálatról, a perifériás erek megtapintásáról, a vérnyomás, a pulzus és a testhőmérséklet rögzítéséről! Ezzel a gyorsan elvégezhető állapotfelméréssel tisztázható, sőt tisztázandó, hogy szükséges-e azonnal állapotstabilizálás, légzés-, keringéstámogatás, vagy folytathatjuk-e a kivizsgálást képalkotó vizsgálatokkal, endoszkópiával, egyéb szükséges konzíliumokkal.

A rutin laboratóriumi, EKG-, mellkas-röntgenvizsgálat, natív has felvétel az előzőekkel kiegészítve már sokat segítenek az iránydiagnózis megerősítésében vagy kizárásában (2. táblázat).

2. táblázat. Az akut has diagnózisát segítő rutinvizsgálatok

Szérumamiláz és -lipáz: pancreatitis, ulcusbetegség, perforáció, ischaemia
Elektrolitok: diabeteses ketoacidosis, mesenterialis ischaemia
Fehérvérszám (leukocytosis): infekció, intestinalis ischaemia, perforált ulcus
CRP: infekció
Májfunkció: cholecystitis, appendicitis
Hemokultúra: szepszis
Vesefunkció: kontrasztanyag adása, uraemia
Vizeletvizsgálat: húgyúti fertőzés
Astrup: uraemia, diabetes
Pulzoximetria: pneumonia, pulmonalis embolia
EKG: infarktus, embolia

1. táblázat. A leggyakrabban akut hasi fájdalmat okozó kórképek időskorban

A. mesenterica superior embolia (50%): szíveredetű (pitvarfibrilláció, infarktus, billentyűvegetáció)
A. mesenterica superior trombus (15–25%): krónikus ischaemia, vér-
alvadási zavar; anamnézisben postprandialis hasi tünetek, fo-
gyás, esetleg véres széklet
Nem occlusiv ischaemia (20%): alacsony perctérfogat, lassult áram-
lás (shock, szepszis, hypovolaemia, obstrukció, stranguláció, ér-
összehúzó szer mellékhatás)
Vena mesenterica thrombosis (5%): portalis hypertensio, intraabdo-
minalis trauma, szepszis, hiperkoaguláció, coagulopathia

A képalkotó vizsgálatok esetén a korábban szokványos rutin – mellkas-, natív hasi röntgenvizsgálat, majd szükség szerint hasi ultrahangvizsgálat – változni látszik. Számos közlemény igazolja, hogy a CT a legmegbízhatóbb a végső diagnózist illetően, és az időfaktor a sürgősségi diagnosztikában valóban életet menthet (3. táblázat)!

3. táblázat. Az akut has diagnózisát segítő képalkotó vizsgálatok

Nativ hasi röntgenfelvétel: perforáció (szabad levegő), obstrukció/volvulus (dilatált belek, folyadéknyók), hasi aorta aneurysma (meszes aorta), mesenterialis ischaemia (pneumatis intestinalis)

Hasi ultrahangvizsgálat: ágy mellett végezhető, cholecystitis, appendicitis, aortaaneurysma instabil állapotú betegnél

Mellkas-röntgenfelvétel: pneumonia, pulmonalis embolia, szabad levegő a rekesz alatt

Hasi CT: appendicitis, diverticulitis, obstrukció, pancreatitis, aortaaneurysma (stabil betegnél), ischaemia

Angiográfia: mesenterialis ischaemia

Lameris és mtsai 1101 akut hasi fájdalom miatt sürgősi ellátásra kerülő beteg adatainak retrospektív elemzését elvégezve azt találták, hogy a végső diagnózist és így a teendőket illetően messze a legpontosabb a CT-vizsgálat eredménye volt, míg egyéb diagnosztikus eszközök (más képalkotó vizsgálatok, laboratóriumi eredmények, klinikai kép) ettől jócskán elmaradtak. Hat hónapos után követés alapján a szakértői bizottság 661 esetet minősített sürgősnek, míg a CT 675-öt.⁷

Egy másik tanulmányban 104, 65 évnél idősebb beteg prospektív vizsgálatát végezték. A CT-vizsgálat eredménye 26%-uknál a felvételt, 12%-uknál a sebészeti beavatkozást, 50%-uknál a diagnózist változtatta meg. A CT-eredmény birtokában 72 felvett betegből 23-at elengedtek.³

Hustey és mtsai 337, 60 évnél idősebb beteg adatainak prospektív, multicentrikus vizsgálata során azt találták, hogy a betegek 57%-ában a CT perdöntő volt az urgens sebészeti vagy gyógyszeres kezelést illetően, ill. 85%-uk esertében a CT alapján operáltak.¹⁴

A CT mielőbbi alkalmazásának a diagnosztikus algoritmusban fontos gátja a nem megfelelő finanszírozás és a kellő számú, képzett radiológus szakember hiánya.

Összefoglaló megjegyzések

A heveny hasi katasztrófa időskorban nagy mortalitású, súlyos betegség. A tünetek gyakran nem típusosak. A kísérő betegségek a pontos diagnózist és a kezelést is befolyásolhatják. Az „agresszívebb”, gyorsabb diagnosztika a beteg életét mentheti meg. A jól alkalmazott diagnosztikus protokoll alapvetően befolyásolja a kór-kimenetelét.

Irodalom

1. Bugliosi TF, Meloy TD, Vukov LF: Acute abdominal pain in the elderly. *Ann Emerg Med* 1990; **19**: 1383-1386.
2. Dominguez EP, Sweeney JF, Choi YU: Diagnosis and management of diverticulitis and appendicitis. *Gastroenterol Clin North Am* 2006; **35**: 367-91.
3. Esses D, Birnbaum A, Bijur P, Shah S, Gleyzer A, Gallagher EJ: Ability of CT to alter decision making in elderly patients with acute abdominal pain. *Am J Emerg Med* 2004; **22**: 270-272.
4. Greenwald DA, Brandt LJ, Reinus JF: Ischemic bowel disease in the elderly. *Gastroenterol Clin North Am* 2001; **30**: 445-473.
5. Hilton D, Iman N, Burke GJ, Moore A, O'Mara G, Signorini D, Lyons D, Banerjee AK, Clinch D: Absence of abdominal pain in older persons with endoscopic ulcers: a prospective study. *Am J Gastroenterol* 2001; **96**: 380-384.
6. Hustey FM, Meldon SW, Banet GA, Gerson LW, Blanda M, Lewis LM: The use of abdominal computed tomography in older ED patients with acute abdominal pain. *Am J Emerg Med* 2005; **23**: 259-265.
7. Laméris W, van Randen A, van Es HW, van Heeswijk JP, van Ramshorst B, Bouma WH, ten Hove W, van Leeuwen MS, van Keulen EM, Dijkgraaf MG, Bossuyt PM, Boermeester MA, Stoker J; OPTIMA study group: Imaging strategies for detection of urgent conditions in patients with acute abdominal pain: diagnostic accuracy study. *BMJ* 2009; **338**: b2431).
8. Marco CA, Schoenfeld CN, Keyl PM, Menkes ED, Doehring MC: Abdominal pain in geriatric emergency patients: variables associated with adverse outcomes. *Acad Emerg Med* 1998; **12**: 1163-1168.
9. Parker LJ, Vukov LF, Wollan PC: Emergency department evaluation of geriatric patients with acute cholecystitis. *Acad Emerg Med* 1997; **4**: 51-55.
10. Rao PM, Rhea JT, Novelline RA, Mostafavi AA, McCabe CJ: Effect of computed tomography of the appendix on treatment of patients and use of hospital resources. *N Engl J Med* 1998; **338**: 141-146.
11. Ross SO, Forsmark CE: Pancreatic and biliary disorders in the elderly. *Gastroenterol Clin North Am* 2001; **30**: 531-545.
12. Ruotolo RA, Evans SR: Mesenteric ischemia in the elderly. *Clin Geriatr Med* 1999; **15**: 527-557.
13. Sanson TG, O'Keefe KP: Evaluation of abdominal pain in the elderly. *Emerg Med Clin North Am* 1996; **14**: 615-627.
14. Sirikurnpiboon S, Amornpornchareon S: Factors Associated with Perforated Appendicitis in Elderly Patients in a Tertiary Care Hospital. *Surg Res Pract* 2015; Epub 2015 Aug 24. doi: 10.1155/2015/847681

Levelezési cím: Dr. Bene László
Péterfy Sándor utcai Kórház-Rendelőintézet és Baleseti Központ, I. Belgyógyászat
1076 Budapest, Péterfy Sándor utca 8-20.
e-mail: bene.laszlo@peterfykh.hu

ADJUNK-E BÉTA-RECEPTOR-BLOKKOLÓT HYPERTONIÁBAN? AZ IRÁNYELVEK ÉS A GYAKORLAT ELLENTMONDÁSA

Dr. Szauder Ipoly

Kardiológiai Diagnosztikai Központ, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS: Az utóbbi években több ezer 24 órás ambuláns vérnyomásmonitor felvételeinek elemzésén alapuló tapasztalatunk is alátámasztja a Nemzetközi, az Amerikai és az Angol Hypertonia Társaság ajánlását, miszerint szövődménymentes hipertonia kezelésére a béta-receptor-blokkoló első választandó szerként nem ajánlható, nem eléggé hatékony, különösen monoterápiában. Csekély hatása van a perifériás mellett a centrális vérnyomásra is. Mellékhatásai miatt a betegek terápiahűsége igen csekély: csökkenti a fizikai erőnlétet, számos esetben okoz erektilis diszfunkciót, növelheti a diabetes kockázatát – a hypertoniás betegeknek életük végig kell gyógyszert szedniük. A szapora pulzus, tachycardia, palpitáció kezelésében helytelen gyakorlat a béta-receptor-blokkolóval történő – kevéssé hatékony – tüneti kezelés az ok (leggyakrabban hypertonia) felismerése és hatékony kezelése helyett. Csekély figyelmet kaptak a béta-receptor-blokkolók kedvezőtlen hatásai, valamint a fő hatásaként ismert negatív inotrópia, amelyről nincs elegendő közlés, nem tudunk eleget az évtizedekig tartó béta-receptor-blokkoló-kezelés kedvezőtlen kardiális hatásairól.

Kulcsszavak: hypertonia, béta-receptor-blokkolók

**Szauder I: SHOULD WE ADMINISTER BETA-BLOCKER IN HYPERTENSION?
THE CONTROVERSY BETWEEN GUIDELINES AND PRACTICE**

SUMMARY: The findings of thousands of our recent research based on 24 hour ambulatory blood pressure monitoring analysis support the guideline of American Society of Hypertension, International Society of Hypertension, Joint of National Committee, according to which beta-blocker is not recommended as the first choice medication to treat complication-free hypertension due to its poor effectiveness especially in monotherapy. Its effect on peripheral and central blood pressure is also limited. Owing to its complications the therapy-loyalty of patients is very low: it decreases physical fitness, it causes erectile dysfunction in several cases, it can increase the risk of diabetes, – patients with hypertension must take medicine till the end of their life. It is improper practice to treat the symptoms (high pulse-tachycardia, palpitation) with the less effective beta-blockers without detecting and treating the cause (most often hypertension). Little attention has been devoted to negative inotropy, which is known as the main effect of beta-blockers and about which we know very little, just as about the cardiac effect of decade-long beta-blocker treatment.

Keywords: hypertension, beta-blockers

Magy Belorv Arch 2016; 69: 204–210.

„A helyes orvosi gyakorlat, hogy az orvos időnként megkérdőjelezi ismereteit. Elsősorban azokat, amelyekben már hosszú ideje hisz, de azok idővel új ismeretanyaggal gyarapodtak. A helyes cselekvés gyakorlata akkor erősödhet, ha az új befogadását a tapasztalat már igazolta” írja dr. Sótónyi Péter (Magyar Belorvosi Archívum 2015; 68: 353.). Írásomban a fenti idézetnek megfelelően, hipertonológiai gyakorlatunk alapján megkérdőjelezem bizonyos irányelvek helyességét, gyakorlati megvalósulását. A kiindulás az a több éves megfigyelésünk volt, miszerint nagyforgalmú kardiológiai-hipertonológiai járóbeteg-rendeléseinkre az utóbbi években egyre többen érkeznek újkeletű, szövődménymentes hypertoniára vagy szapora pulzusra,

palpitációra adott kevéssé hatásos béta-receptor-blokkoló monoterápiával, az ok – leggyakrabban a hypertonia – felismerése és kezelése nélkül. Ez a betegek számára veszélyt jelent, hiszen a hypertonia felismerésének és kezelésének elmaradása leggyakrabban kardiális szövődmények kialakulásával járhat: hypertoniás szívbetegség alakulhat ki, amelyet csak megfelelő antihipertenzív kezeléssel lehet megelőzni. Tekintettel arra, hogy betegeink érdekében mérlegelnünk kell a rendelkezésre álló bizonyítékok teljes körét, így a hypertonia kezelésére adott béta-receptor-blokkolókról az eddig hangsúlyozott pozitívumok mellett a negatívumokat is tudnunk kell. Az alábbiakban a szakirodalom áttekintése után három különböző, nagyforgalmú

kardiológiai-hipertoniológiai szakrendelésünkről származó megfigyeléseinket több ezer beteg (naponta összesen 24 ABPM-készülék) adatai alapján összegeztük.

A hipertonia kezelése béta-receptor-blokkolóval másként jelenik meg az egyes szakmai irányelvekben: míg az Európai Kardiológus és Hypertonia Társaság (ESC, ESH) ajánlása első választandóként, monoterápiában is javasolja a béta-receptor-blokkolót,¹⁹ addig az Amerikai/Nemzetközi és az Angol Hypertonia Társaság (ASH/ISH, JNC8, NICE) ajánlásában a hipertonia kezelésére a béta-receptor-blokkoló első választandó szerként nem ajánlott, különösen monoterápiában, nem eléggé hatékony mivolta és kedvezőtlen mellékhatásai miatt.^{10, 12, 23} Mindkét oldal jelentős számú tanulmánnyal és metaanalízissel rendelkezik az irányelveiben foglalt igazának bizonyítására.^{1-3, 7-9, 12, 14, 15, 17-19, 21-23, 28, 29} Fontos kiemelni, hogy a Magyar Hypertonia Társaság 2015-ös ajánlásában nem foglal egyértelműen állást a béta-receptor-blokkolómonoterápia mellett: „Amennyiben béta-adrenerg-receptor-blokkolót alkalmazunk, akkor ezek közül előnyben részesítendőek ...”, ugyanakkor hivatkozik az ESH/ESC-2013 IIB ajánlására.¹⁶ Az irányelvek közötti ellentmondás, valamint az egyoldalúan az európai ajánlásokat figyelembe vevő hazai gyakorlat okát keresve a béta-receptor-blokkolók irodalmának áttekintésekor több olyan, a béta-receptor-blokkolók negatív hatásáról szóló közlemény olvasható, amelyek vélhetően nem értek el a magyar orvostársadalomhoz. A közlések és a gyógyszergyári szimpóziumok főként előnyeikről szólnak, ezért elsősorban a kedvezőtlen hatásokra fókuszálók a hipertonia béta-receptor-blokkoló kezelésével kapcsolatosan.

A béta-receptor-blokkolók hazai irodalmának áttekintése után, a magyarországi helyzet jellemzésére egy, a magyar orvosi szakirodalomban és a gyakorlatban is általánosnak tekinthető, jellegzetes álláspont következik. Egy gyógyszergyár által szponzorált web-szimpózium szaklapi összefoglalójában szerepel: „Az előadó felemlítette a NICE guideline-t, ami a hipertonia kezelésében a béta-blokkolók trónfosztását tartalmazza, majd számos vizsgálat segítségével mutatta be, hogy miért jelent ez szakmai tévedést.”¹⁶ Nem említi az ASH/ISH, JNC8 ajánlásokat, míg súlyos megállapításának igazolására csupán egyetlen kanadai metaanalízist idéz, amely javasolja fiataloknál az atenolol és nonatenonol antihipertenzív kezelést a kedvező kardiiovaszkuláris végpont csökkentése miatt.¹⁷ Alaposan áttekintve azonban megkérdőjelezhető a metaanalízis relevanciája. A bevont tanulmányokban különbözött az adagolás időpontja (1 vagy 2 alkalommal naponta). Az alapvérnyomások 146–195 Hgmm-es szisztolés tartományban voltak. Jól ismert, hogy más hatást ér el ugyanazon dózis 195 vagy 146 Hgmm-es szisztolés értéknél, különösen, ha különböző időpontokban adjuk – utalunk a gyógyszerek kronofarmakológiai hatására, amely a metaanalízisbe bevont tanulmányok elkészülé-

sének idején (90-es évek) még nem volt kellően ismert.²⁵ Kérdéses, miként lehetett a fiatal korra releváns következtetés levonni, ugyanis az analizált 23 tanulmányból csupán hatban vannak 40 év alattiak, amelyből nem tudni mennyi a fiatal. Több esetben a béta-receptor-blokkolót nem önállóan, hanem kombinálva adták, így nem lehet utóbbinak a külön hatását felmérni. Ugyanakkor mai tudásunk szerint a diuretikum–béta-receptor-blokkoló kombinációt kapókban a hatékony antihipertenzív és kemény végpontokat csökkentő ágens a diuretikum. Összegezve, a metaanalízisben feldolgozott tanulmányokban mutatkozó heterogenitás miatt a végpontok összehasonlítása kérdéses. Fentieken túlmenően a kanadai metaanalízisnek és a NICE „szakmai tévedésének” számos ellenérve található meg a szakirodalomban. Messerli és Lindholm metaanalízisében egyértelműen nem ajánlja antihipertenzív szerként – különösen első választandóként, vagy monoterápiában – a béta-receptor-blokkolót.^{18, 21} Cayley 91 561 fős randomizált kontrollált tanulmányok alapján állítja, hogy hypertóniában nem ajánlott első vonalbeli kezelésnek a béta-receptor-blokkoló: nem csökkenti a stroke előfordulását, kevésbé hatásos, beleértve a coronariabetegségek megelőzését is.⁷ Kékes szerint a béta-receptor-blokkolók monoterápiában csupán az esetek 40%-ában képesek a célvérnyomás elérésére.¹⁵ A béta-receptor-blokkoló ugyanis negatív kronotróp hatása következtében valamelyest növeli a verőterfogatot, amely a pulzustérfogat emelkedéséhez vagy kevésbé csökkenéséhez vezet, ez is magyarázza kevésbé hatásos antihipertenzív mivoltát.²² Fentiek alapján jogos kétségek merülhetnek fel, hogy a kanadai metaanalízis, valamint az ESC/ESH ajánlása megcáfolhatja-e ezeket, valamint az említetteken kívül még számos tanulmánnyal szolgáló ASH/ISH, JNC8, NICE ajánlását.^{10, 12, 23}

A jelenleg általánosnak tekinthető magyar gyakorlatot támogató kijelentés olvasható még az idézett előadás ismertetésében: „Az sem állja meg a helyét, hogy a fiatal hypertóniás betegek ne kapjanak béta-blokkolót, hiszen esetükben nagyon gyakran a fokozott szimpatikus aktivitás áll a háttérben, amit nagyon jól lehet ellensúlyozni béta-blokkolóval.” Ez tévedés, hiszen hipertonia betegségben mindig jelen van a sympathicotonia, mivel a betegségre (összetett módon) jellemző a szimpatikus idegrendszer részvétele, aktivitásának fokozódása. Az elfogadott kardiológiai álláspont szerint a fiatal, egészséges szívű embernek, a fokozott szimpatikus tónus ellensúlyozására nincs szüksége béta-receptor-blokkolóra, Kaplan szerint hatásuk soha nem volt megfelelően dokumentálva a fiatal hiperkinetikus keringésű egyéneknél.^{14, 20} A sympathicotonia mint önálló kórkép a vegetatív idegrendszer válaszreakciója, egyensúlyzavara – amelynek több potenciális mechanizmusa lehetséges – gyakran okoz vérnyomás-emelkedést, amely nem azonos a hipertonia betegséggel.²⁰ Ezek alapján, ha „csupán” sympathicotonia (enyhe vérnyomás-emelkedés, tachycardia) áll fenn,

akkor megszüntetésének eszköze elsősorban az életmódváltás: testtúlsúly csökkentés, kardiótréning, a stressztűrő képesség javítása pl. relaxációs gyakorlatokkal, pszichogén tréningekkel, ha ezek nem hatékonyak, akkor szedatívum.^{10, 20, 25, 26} Hypertóniában pedig a szív fokozott munkáját a perifériás ellenállás csökkentése révén, a vérnyomás normalizálása által lehet megszüntetni, így elmulasztva annak tüneteit (palpitáció, tachycardia). Erre a béta-receptor-blokkoló csak részben alkalmas, mivel negatív kronotróp hatása miatt emelkedik, vagy kevésbé csökken a pulzustér fogat.²² Palpitáció, szapora pulzus tüneteinek – mint más betegségek esetében is – először az okot kell feltárni (pl. hypertonia, mint leggyakoribb ok, de lehet hyperthyreosis, szorongás, vérképző rendszeri, anyagcsere-, endokrin betegség stb.). A sympathicotonia okának kiderítése után oki kezelés szükséges, nem pedig azt tünetileg elfedni a béta-receptor-blokkolóval.

Az előadóval és a hazai gyakorlattal ellentétben azért is kerülni kell a béta-receptor-blokkolót hypertóniában fiataloknál (különösen férfiaknál), mert csökkenti az izomerőt, a fizikai aktivitást és a nemi aktivitást, erektilis diszfunkciót okozhat. A szövődménymentes hypertonia béta-receptor-blokkoló kezelése ellen szól még, hogy csekély hatása van a perifériás vérnyomás mellett a centrális vérnyomásra. Újabb a kardiiovaszkuláris szövődmények előidézésében a centrális vérnyomásnak tulajdonítanak nagyobb jelentőséget, ezért a béta-receptor-blokkolóknak pseudoantihipertenzív hatást vélelmeznek. Az első generációs béta-receptor-blokkolók mellékhatásként növelhetik a diabetes kockázatát, amelyre a HbA_{1c}-szint emelkedése utalhat. Végtaghidegség, rossz álmok fordulhatnak elő.

Megjegyzendő, hogy a legújabb, harmadik generációs, úgynevezett vasodilatator típusú béta-receptor-blokkolók (nebivolol, carvedilol) a szisztémás vaszkuláris rezisztencia csökkentése révén is csökkentik a vérnyomást, ezért a szív teljesítménye nem csökken olyan mértékben, mint a „hagományos” béta-receptor-blok-

kolóknál. Ugyanakkor csekély vérnyomáscsökkentő hatással rendelkeznek, de a legfőbb hatás tekintetében nem térnek el régebbi társaiktól (negatív inotróp hatás), viszont kevesebb mellékhatás várható. Ezekkel a szerrel azonban nem történt még megfelelő, randomizált hypertonia tanulmány.^{8, 9, 13, 16, 19, 23, 25, 28}

Ambuláns vizsgálataink egyértelműen az angolszász álláspont mellett szólnak. Az utóbbi években több száz 24 órás ambuláns vérnyomás-monitoros (ABPM) elemzésünk is alátámasztja az ASH/ISH, JNC8, NICE ajánlását, miszerint hypertonia kezelésére a béta-receptor-blokkoló első választandó szerként nem ajánlható, nem eléggé hatékony, különösen monoterápiában, és mellékhatásai miatt a betegek terápiahűsége csekély. Az alábbiakban a monoterápiában adott béta-receptor-blokkolók nem kellő mértékű antihipertenzív hatására ABPM-mel alátámasztott vizsgálatainkból idézek néhány jellemző példát. Olyan szövődménymentes hypertóniásokat vettünk be, akik legalább egy hónapja, azonos dózissal, azonos időpontban adagolt béta-receptor-blokkoló monoterápiát kaptak (tekintettel arra, hogy a kombinált terápiaiknál nem lehet megállapítani, hogy az antihipertenzív hatásért mennyire felelős a béta-receptor-blokkoló), olyanokat, akiknél a béta-receptor-blokkoló szedése ellenére hypertóniás panaszok voltak: palpitáció, tachycardia, fejfájás, szédülés, az otthoni mérések alapján nem jól kontrollált hypertonia. Az otthoni vérnyomáscélértékeknél, valamint az ABPM-készülékek beállításánál az ESH/ESC 2013-as irányelvek vérnyomáscélértékeit vettük figyelembe.¹⁹

1. Betaxolol: 43 éves férfi, szapora pulzus miatt 5 éve 20 mg betaxolol, oki kivizsgálás nélkül. ED, végtaghidegség, alvászavar alakult ki. Nem tudott hypertóniáról. ABPM alapján enyhe hypertonia áll fenn. A béta-receptor-blokkoló elhagyásával a mellékhatások megszűntek (1. ábra).

2. Metoprolol: 44 éves férfi, hypertonia miatt 50 mg metoprolol monoterápia. Vérnyomása nem csök-



1. ábra. ABPM-felvétel. Betaxolol (20 mg) monoterápia

kent, fizikai gyengeség, végtaghidegség, alvászavar lépett fel. ABPM: nem megfelelően kontrollált nondipper típusú hypertonia. A béta-receptor-blokkoló elhagyásával a mellékhatások megszűntek (2. ábra).

3. Bisoprolol: 50 éves nő, mellkasi diszkomfort, fulladás, melegség, szapora szívverés miatt 5 mg bisoprolol monoterápia. Nem tudott hypertoniáról. ABPM: nondipper típusú hypertonia képe (3. ábra). 56 éves férfi 5 mg bisoprolol monoterápia szapora pulzus miatt, hypertonia nem volt ismert. ABPM: enyhe hypertonia áll fenn (4. ábra). 79 éves nő 5 mg bisoprolol monoterápia hypertonia kezelésére. ABPM alapján ez nem volt hatékony (5. ábra).

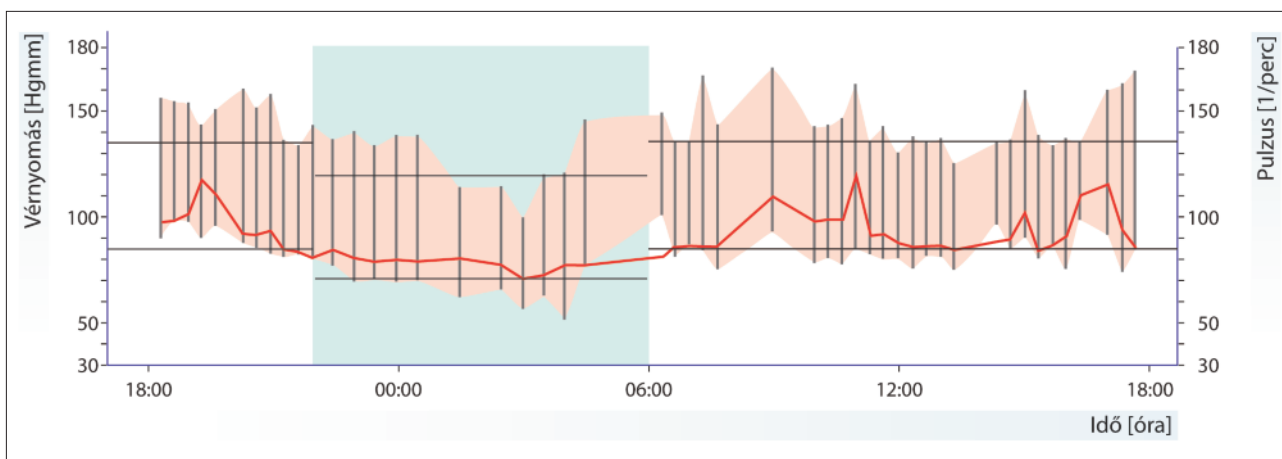
4. Nebivolol: 34 éves férfi, évek óta több vérnyomásmérési emelkedés, amelyet stresszel magyaráztak, 5 mg nebivolol monoterápia, amely mellett otthoni vérnyomása 166/100 Hgmm körüli volt. ABPM: dipper típusú hypertonia (6. ábra). 40 éves férfi szapora pulzus miatt 5 mg nebivolol monoterápia, hypertonia nem volt ismert. ABPM-mel jelentős nondipper típusú hypertonia (7. ábra).

5. Carvedilol: 64 éves férfi, évek óta 25 mg carvedilol antihipertenzívumként, ABPM alapján nem hatékonyan. Végtaghidegség, ED lépett fel, amely a carvedilol elhagyása után megszűnt (8. ábra).

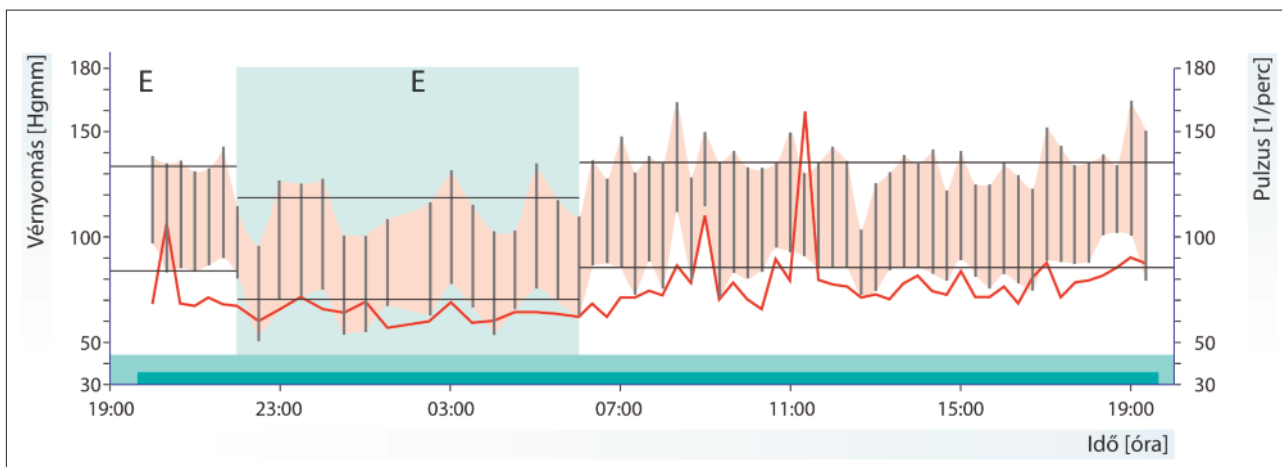
Megfigyeléseink szerint tehát a korszerű, ún. harmadik generációs béta-receptor-blokkolók (carvedilol, nebivolol) antihipertenzív hatása sem erősebb, bár mellékhatásuk valószínűleg kevesebb van. Ugyanakkor ezek tekintetében még nem rendelkezünk olyan nagyszámú tanulmánnyal, amelyek megfelelő releváns adatot szolgáltatathatnának.^{4, 6, 7, 12, 21–23, 24}

Végül, talán a legfontosabb, mindaddig nem kellőképpen tisztázott kérdés: bár jól ismert a béta-receptor-blokkolók fő hatásaként ismert negatív inotrópia, mégsem tudunk eleget az évtizedekig tartó béta-receptor-blokkoló kezelés joggal feltételezhető kedvezőtlen kardiális hatásairól, erről igen kevés tanulmány szól. Tekintve, hogy a hypertoniás betegeknek életük végig kell gyógyszert szedniük, nem tudni, hogy a béta-receptor-blokkoló mennyire okoz szívizom-károsodást.^{1, 2, 5, 8, 17, 18, 28, 29}

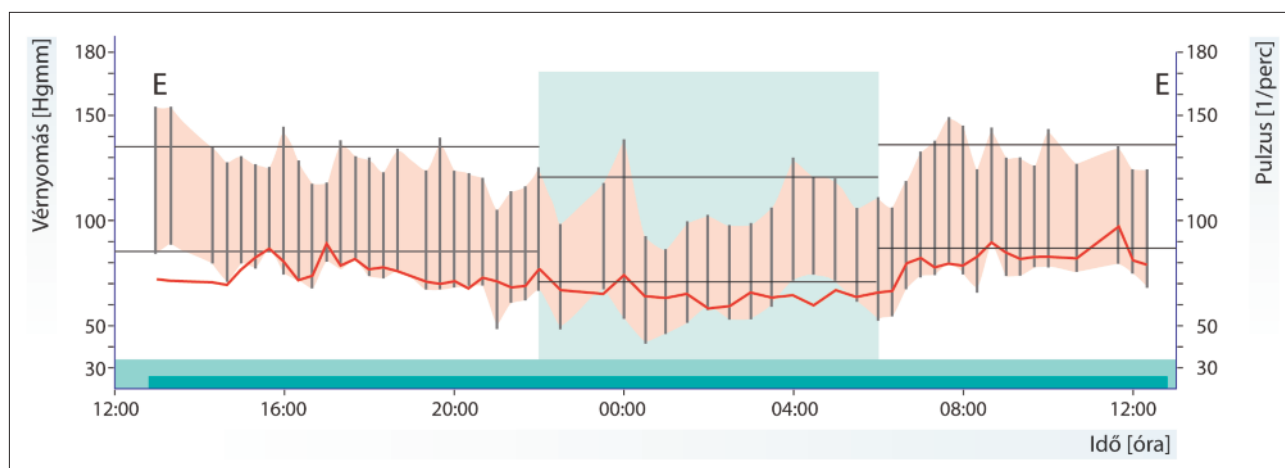
Hangsúlyozni kell ugyanakkor, hogy a fenti megál-



2. ábra. ABPM-felvétel. Metoprolol (50 mg) monoterápia



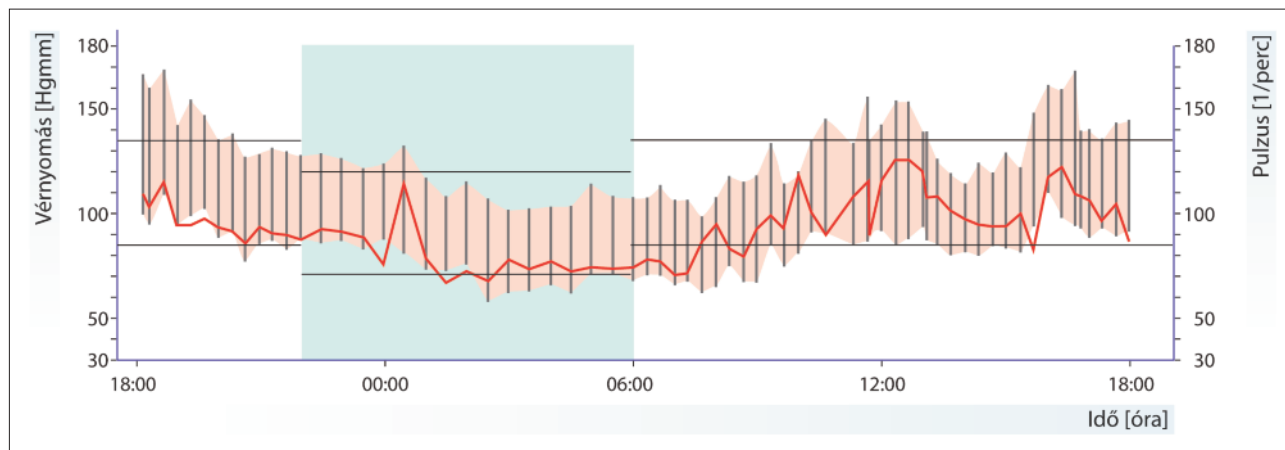
3. ábra. ABPM-felvétel. Bisoprolol (5 mg) monoterápia



4. ábra. ABPM-felvétel. Bisoprolol (5 mg) monoterápia



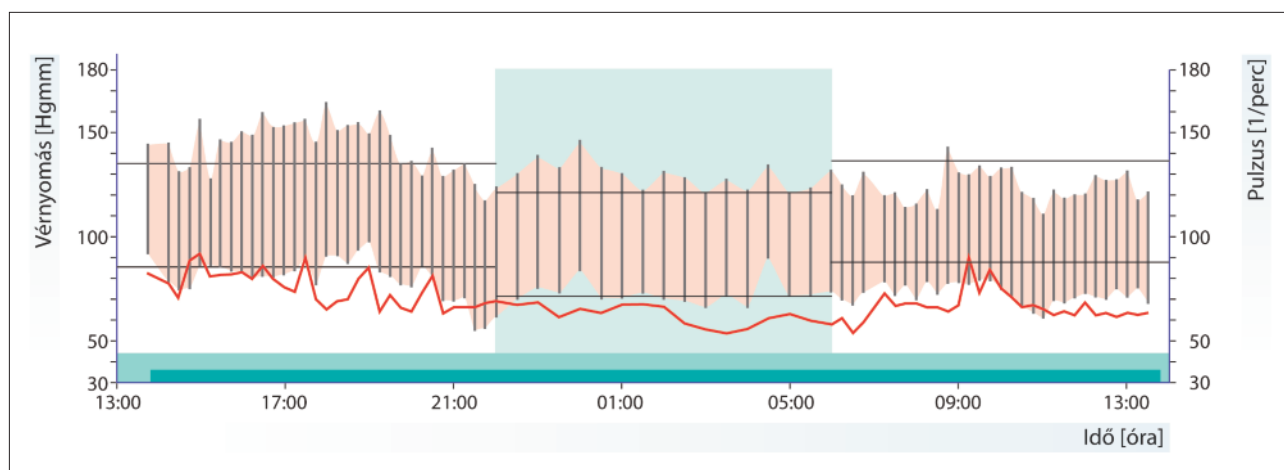
5. ábra. ABPM-felvétel. Bisoprolol (5 mg) monoterápia



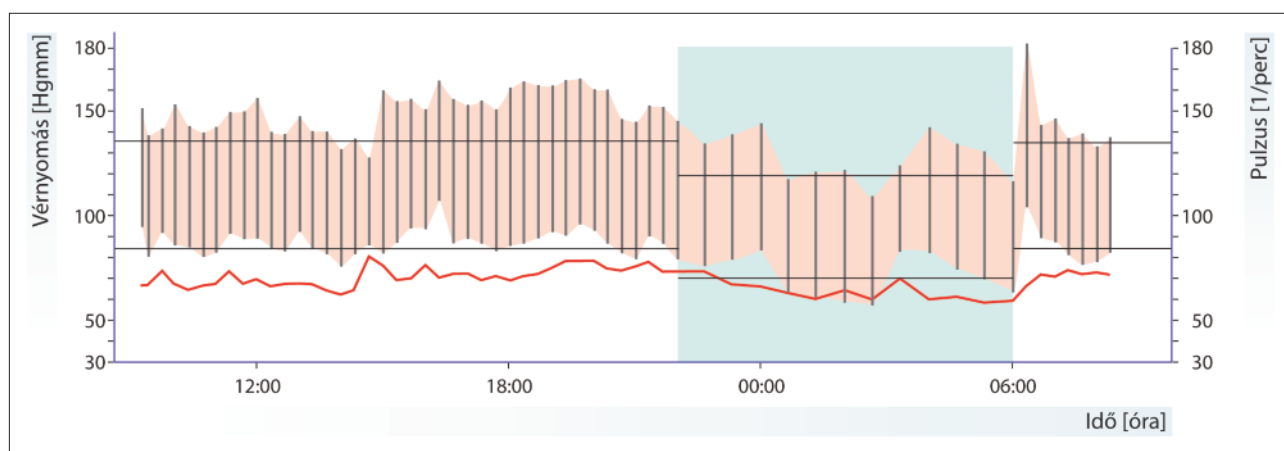
6. ábra. ABPM-felvétel. Nebivolol (5 mg) monoterápia

lapítások az újkeletű, szövődménymentes hypertóniára, első választandóként monoterápiában adott, valamint vegetatív diszfunkció, sympathicotonia okozta tachycardia, szapora pulzus, palpitáció tüneti kezelése-

ként alkalmazott béta-receptor-blokkolóterápiára vonatkoznak. A béta-receptor-blokkolók bizonyítottan kedvező hatásúak ischaemiás szívbetegségben, így a hypertóniához társuló ún. hypertóniás szívbetegség



7. ábra. ABPM-felvétel. Nebivolol (5 mg) monoterápia



8. ábra. ABPM-felvétel. Carvedilol (25 mg) monoterápia

bizonyos formáiban, szívelégtelenségben, bizonyos ritmuszavarokban, hyperthyreosisban. Különösen igaz ez a harmadik generációs béta-receptor-blokkolókra: carvedilol, nebivolol.^{8-10, 12, 19, 22, 28} Tekintettel azonban arra, hogy ezekben az esetekben mindig kombináció tagjaként, egyéb (hatékonyabb) antihipertenzív gyógyszerekkel együtt szerepelnek a béta-receptor-blokkolók, így antihipertenzív hatásuk nehezen mérhető fel.

Néhány általános megjegyzés

1. Érdemes kritikusan elgondolkodni az evidencián alapuló vizsgálatokon, társasági ajánlásokon, figyelembe véve az ellenvéleményeket is. A klinikai vizsgálatok számos hibalehetőséget rejtenek magukban, elsősorban az adatok megbízhatósága, reprodukálhatósága tekintetében. Téves értékelés is előfordulhat: a nem szignifikáns eredménynek legalább olyan szakmai tartalma lehet, mint a csupán statisztikai szignifikancia alapján adott vélemény. A nem jól átlátható, heterogén metaanalízisek statisztikai vizsgálata, a

post hoc analízisek relevanciája kérdéses. Ezek alapján, egyéb vizsgálatok, bizonyítékok figyelembevétele nélkül véleményünk egyoldalú, akár téves is lehet. Ezt elkerülendő célszerű minél több eredeti vizsgálatot figyelembe venni, valamint számos saját klinikai tapasztalatot is szerezni, és véleményünket ez alapján is alakítani. Megfigyelhető a gyakorlat szerepének leértékelődése, alábecsülése: mindig a hosszabb idejű gyakorlat dönti el a vizsgálat eredményének jóságát, gyakran elmarad a vizsgálat eredményeinek interpretálása a gyakorlati megfigyelések alapján.^{1, 2, 5, 11, 21, 29}

2. A „nil nocere” elv alapján érdemes mérlegelnünk, hogy nem ártunk-e a béta-receptor-blokkolóval.
3. Végezetül elgondolkodhatunk Messerli véleményén is: „Obviously, the myth of universal cardioprotection by beta-blockade, a seed initially planted by the pharmaceutical industry, is alive and doing well.”²¹ Vajon Európába is jutott ebből a veteményből?

Zárógondolat

Megfelelő szakmai tudással és sokéves gyakorlattal lehet eldönteni a vizsgálatok eredményeinek helyességét. Ezért kellene gyakorlati megfigyeléseinkre jobban támaszkodni a gyógyszerügyi szponzorált tanulmányok metaanalíziseinek kritikus elfogadása mellett.

Az orvostudomány tudásanyaga folyamatosan változik, ezért a kezelőorvos felelőssége igen nagy, hiszen a gyógyítás során az ő feladata mérlegelni a rendelkezésre álló bizonyítékok teljes körét, és ezek ismeretére alapozott, körültekintő diagnosztikus és/vagy terápiás döntést hoznia. Érdemes megfogadnunk Magyar Imre professzor örökérvényű tanítását: az embert mindig egészben tekintsük, a maga összetett mivoltában, oki gyógyítást végezzünk, és kerüljük az átgondolatlan, tüneti terápiákat.

Irodalom

1. **Bangalore S, Messerli FH, Kostis JB, Pepine CJ:** Cardio-vascular Protecting Using Beta- blockers: A Clinical Review of the Evidence. *JACC* 2007; **50**: 563-572.
2. **Bangalore S, Makani, H MD, Radford M, Thakur K, Toklu B, Katz SD, DiNicolantonio PJ, Devereaux PJ, Alexander KP, Wetterslev J, Messerli FH:** Clinical Outcomes with Beta-Blockers for Myocardial Infarction: A Meta-analysis of Randomized Trials. DOI:<http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2014.05.032>
3. **Beevers DG:** The end of β -blockers for uncomplicated hypertension? *Lancet* 2005; **366**: 1510-1512.
4. **Benczúr B:** A perifériás vérnyomáson túl – A centrális vérnyomás klinikai jelentősége. *Card Hung* 2016; **46**: 51-58.
5. **Bouri S, Shun-Shin MJ, Cole DG, Mayet J, Francis DP:** Meta Analysis of secure randomised controlled trials of beta-blockade to prevent perioperative death in non-cardiac surgery. *Heart* 2014; **100**: 456-464.
6. **Brázda E:** Túl a célértéken: fókuszban a kardiovaszkuláris rizikó kockázat csökkentése. *Card Hung* 2015; **45**: 239.
7. **Cayley WM:** Are beta blockers effective first- line treatments for hypertension? *Am Fam Physician* 2007; **76**: 1306-1308.
8. **De Caterina AR, Leone AM:** The role of beta-blockers as first-line therapy in hypertension. *Curr Atheroscler Rep.* 2011; **13**: 147-53. doi: 10.1007/s11883-010-0157
9. **diNicolantonio J J, Fares HF, Asfandiyar K, Niazi A K, Chatterjee S, O'Keefe J H:** β -Blockers in hypertension, diabetes, heart failure and acute myocardial infarction: a review of the literature. *Open Heart* 2015; **2**: doi:10.1136/openhrt-2014-000230
10. **Eckel RH, Jakicic JM, Ard JD, de Jesus JM, Houston Miller N, Hubbard VS:** 2013 AHA/ACC guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014; **129**: S76-99.
11. **Francis DP:** How easily can omission of patients, or selection amongst poorly reproducible measurements, create artificial correlations? *Methods for detection and implications for observational research design in cardiology.* *Int J Cardiol* 2013; **167**: 102-13. doi: 101016/j.ijcard.2011.12.018. Epub 2012 Jan 27
12. **James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb, Handler J:** 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA* 2014; **311**: 507-520.
13. **Járai Z:** Carvedilol szerepe az iszkémiás szívbetegség kezelésében. *Card Hung* 2016; **46**: 29-33.
14. **Kaplan NM:** Systematic hypertension: therapy. In Bonow RO, Mann LD, Zipes DP, Libby P (szerk.): *Braunwald's Heart disease*. 9th ed. Elsevier Saunders. 2012; 964.
15. **Kékes E:** Béta-blokkolók. In Farsang Cs (szerk.): *Hypertonia és kardiovaszkuláris prevenció kézikönyve*. Medintel, Budapest, 2013; 396.
16. **Kiss I:** A hypertoniabetegség ellátása. *A Magyar Hypertonia Társaság szakmai irányelve 2015.* *Hypert és Nephrol* 2015; **19** (Suppl 1): 1-38.
17. **Kuyper LM, Khan AN:** Atenolol vs Nonatenolol β -Blockers for the Treatment of Hypertension: A Meta-analysis. *Canad J Hypert* 2014; **30**: S47-S53.
18. **Lindholm LH, Calberg B, Samuelsson O:** Should B-blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta analysis. *Lancet* 2005; **366**: 1545-1553.
19. **Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M:** 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2013; **34**: 2159-219.
20. **Mancia G, Grassi G:** The autonomic nervous system and hypertension. *Circ Res* 2014; **114**: 1804-1814
21. **Messerli FH, Bangalore S, Jukius S:** Risk/Benefit Assessment of Beta-blockers and Diuretics Precludes Their Use for First-Line Therapy in Hypertension. *Circulation* 2008; **117**: 2706-2715.
22. **Messerli FH:** The LIFE study: the straw that should break the camels's back. <http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/24/6/487/>
23. **NICE:** Hypertension in adults: diagnosis and management. www.nice.org.uk/guidance/cg127/
24. **Szauder I:** Mikor ne adjunk béta-blokkolót hipertóniában? *Card Hung* 2016; **46**: 64-65.
25. **Ujhelyi G:** A hypertóniás szívbetegség gyógyszerterápiája. In: Szauder I. (szerk.): *A hypertóniás szívbetegség monográfiája*. Vox Medica, Budapest, 2011; 41-56.
26. **Szauder I:** A palpitáció diagnosztikus megközelítése. *Orvos-továbbképző Szemle* 2006; **2**: 63-64.
27. **Szauder I:** A hypertonia kronoterápiája – individualizált kezelés a cirkadián vérnyomásprofil ismeretében. *Hypertonia és Nephrologia* 2012; **16**: 10-15.
28. **Venkata C, Ram S:** Beta-Blockers in Hypertension. *Am J of Hypert* 2010; **12**: 1819-1825. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2010.08.023>
29. **Wiysonge CS, Bradley HA, Volmink J:** Beta-blockers for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; **11**: CD002003

Levelezési cím: Dr. Szauder Ipoly
Kardiológiai Diagnosztikai Központ
1015 Budapest, Ostrom u. 27.
ipolyszauder@freemail.hu

A RAMADÁN GYÓGYSZERÉSZETI VONATKOZÁSAI HAZÁNKBAN

Dr. Birinyi Péter

Mikszáth Gyógyszertár, 1088 Budapest, Mikszáth Kálmán tér 4.

ÖSSZEFOGLALÁS: *A Ramadan, az iszlám holdnaptár 9. hónapja, amely alatt a muszlimok napkeltétől napnyugtáig böjtölnek. Tartózkodniuk kell az evéstől, ivástól, dohányzástól, a nemi kapcsolattól, a gyógyszereszedéstől, beleértve a kúpok használatát, az inzulinkezelést, az infúziós terápiákat is. Magyarországon jelenleg közel ötvenezer muszlim él, ezért szükséges megvizsgálni a Ramadan esetleges gyógyszerészeti vonatkozásait. A böjt ideje alatt a gyógyszeres kezelésnek lehetőség szerint alkalmazkodnia kell a vallási előírásokhoz. Ez számos „intelligens gyógyszerformával”, illetve kedvező felezési idejű hatóanyaggal megoldható. Tudatosítani kell azonban a muszlim hívővel betegségének függvényében, hogy mikor vehet részt a Ramadan ünnepén, és melyek azok a tényezők, amikor a gyógyszeres terápia nem módosítható a böjtnek megfelelően. Ilyen esetben a jelentős egészségi kockázat miatt a böjtöt a beteg nem vállalhatja.*

Kulcsszavak: *Ramadan, böjt, gyógyszeres terápia, hosszú felezési idejű hatóanyag, nyújtott hatóanyag-leadású rendszerek*

Birinyi P: RAMADAN PHARMACEUTICAL ASPECTS OF OUR COUNTRY

SUMMARY: *Ramadan is the 9th month of the Islamic moon calendar, during that the Muslims fast from sun to sun. They must avoid food, drinking, smoking, love-life and taking medicine (even using cone, insulin treatment and infusion therapies). Nearly fifty thousand Muslims live in Hungary that fact makes necessary for us to focus on the probable pharmaceutical aspects of Ramadan. In the fast the pharmacotherapies should comply with the religious norms. It can be solved with several 'intelligent medicine forms' and long half-life drugs. Even so it would be useful for Muslim people to know which illness make them able to take part in the feast of Ramadan, and which troubles do not allow to suit pharmacotherapy to the fast. The high medical risks in this case preclude the patient from the fast.*

Keywords: *Ramadan, fast, pharmacotherapies, long half-life drug, sustained release systems*

Magy Belorv Arch 2016; 69: 211–214.

A Ramadan, perzsa kiejtés alapján ramazán az iszlám holdnaptár 9. hónapja, amely alatt a muszlimok napkeltétől napnyugtáig böjtölnek. A szó az arab eredetű „ramida” szóból származik, amely szárazságot, hőséget jelent. Ramadan hónapban arra emlékeznek, hogy Allah kinyilatkoztatta Mohamed prófétának az akaratát. A hagyomány szerint 610-ben e hónap 27. napján, a Qadr (Elrendelés) éjszakáján adta Allah a Koránt az égből Mohamed prófétának, aki a Híra hegyére vonult vissza elmélkedni és böjtölni. Ezt az éjszakát Ramadan hónap utolsó 10 napjának egyik páratlan számú éjszakája egyikeként azonosítják, ezért az utolsó tíz nap éjszakáin ajánlatos a mecsetben maradni, Koránt olvasni vagy részleteket tanulni belőle, önkéntes imákat végezni. Ezen az éjszakán a tettek felérnek annyival, mint a folyamatos jó cselekedet 1000 hónapon át. Az iszlám hit szerint ilyenkor a pokol kapui zárva, a démonok leláncolva vannak, így e hónap a nélkülözések ellenére a béke és a szellemi megtisztulás időszaka.

Mivel az iszlám naptár a Gergely-naptártól eltérően holdhónapokra osztja az évet, minden hónap az újhold napján kezdődik, így a muzulmán év több nappal rövidebb a kereszténynél. Az ünnep így folyamatosan vándorol, évről évre más időpontra, általában 11 nappal korábbra esik, mint az előző évben.

A böjt kezdetét hagyományosan úgy határozzák meg, hogy az előző, sabán hónap végén nagyhitű, megbízható emberek hiteles tanúk előtt igazolják, hogy a Holdat látni lehet. Ugyanezt az eljárást követik a böjti hónap végén is. Egy-egy felhős éjszaka vagy éles szemű muszlim így akár napokkal is meghosszabbíthatja vagy megrövidítheti a böjtöt. 2016-ban június 6. és július 5. között ünnepelték.

A hívőknek 30 napos böjtöt kell tartaniuk, amitől a test és lélek megtisztulását várják. Napkeltétől napnyugtáig tartózkodniuk kell az evéstől, ivástól, dohányzástól, a nemi kapcsolattól, a gyógyszereszedéstől, beleértve a kúpok használatát, az inzulinkezelést, az infúziós terápiákat is, kerülniük kell a dühöt, az erősz-

kot, az irigységet, a vágyat, a pletykát. Felmentést csak a 14 éven aluli gyermekek, az utazók, a várandós és szoptatós anyák, a csatában harcolók és a betegek kapnak. Mivel a böjt a nap járásától függ, északabbra fekvő országokban akár hajnali három órától este kilencig is érvényesek lehetnek a tilalmak. A böjt rendkívüli megpróbáltatás akkor, amikor a Ramadán a nyári hónapokra esik, hiszen ilyenkor a muzulmán országok éghajlati sajátosságai miatt általában amúgy is szinte elviselhetetlen a hőség, valamint az év más időszakaihoz képest lényegesen hosszabb a napkelte és a napnyugta közötti időtartam.

A Ramadán érkezését a hajnali órákban, még napfelkelte előtt a müezzin hosszú percekig tartó imával üdvözlí. A böjt alatti napi ötszöri ima (Fadzsr – hajnali ima, Dzuhr – déli ima, Aszr – délutáni ima, Magrib – Im napnyugtakor, Isa – éjszakai ima) még fontosabb, mint máskor. A hívők naponta ellátogatnak a mecsetbe, ahol a Koránt tanulmányozzák. A szudzsud vagy szadzsdah Allah dicsőítése a muszlimok napi imáiban, amelyet egy előírt testhelyzetben kell végezni. A szudzsud közben a homloknak, az orrnak, a kezeknek, a térdeknek és a lábujjainak is érintkezniük kell az imaszőnyeggel (sajada) vagy a földdel. Ezt a testhelyzetet a napi ötszöri ima közben többször, annak előírt részeinél fel kell venni. A ramadáni estéken az esti imát követően taravih imát végeznek, amely nyolc, húsz vagy harminckét rakából, azaz imaszakaszból áll. A böjt hónapjának fontos szociális szerepe is van. Napnyugta után csoportos étkezést, iftárt tartanak, ahova meghívják a családtagokat és a barátokat. A Ramadán végén hatalmas közösségi lakomát rendeznek, és szeretetük jeléül adakoznak a szegényeknek is. A ramadáni adakozás (arabul: zakat-ul-fitr vagy szadakat-ul-fitr) kötelező minden muszlim számára, aki legalább egy napi élelemmel bír.

A Ramadán minden muszlim számára kötelező, aki nem beteg vagy utazó, az iszlám öt alappilléreinek egyike a vallás, az ima, a zarándoklat és a szegényeknek adandó alamizna mellett. Ha valamilyen okból egy muszlim (pl. beteg vagy utazó) megszakítja a böjtölést, akkor böjttel kell pótolnia pontosan annyi napot, ahány napig nem böjtölt a Ramadánban.

Ezen túlmenően a Ramadánnak igen komoly nevelési célja is van. Ugyanis a böjt alatt a hívő muszlim erősíti önuralmát, akaratát és közelebb kerül megismerkedik a szegénység terhével. Ezért a Ramadán együttérzésre és békés együttélésre is nevel.

A muszlimok szerint a böjtölésnek komoly egészséggel kapcsolatos céljai is vannak: méregtelenítés, fogyás, emésztés javítása, puffadás és gázképződés csökkentése, teherbírás fokozása.^{3, 10}

Célkitűzés

Magyarországon jelenleg közel ötvenezer muszlim él, ezért szükséges megvizsgálni a Ramadán esetleges gyógyszerészeti vonatkozásait. A cél, hogy olyan gyógy-

szerészeti ajánlás készüljön a böjtölők kezelőorvosainak, amellyel a szükséges terápia a Ramadán alatt is fenntartható.

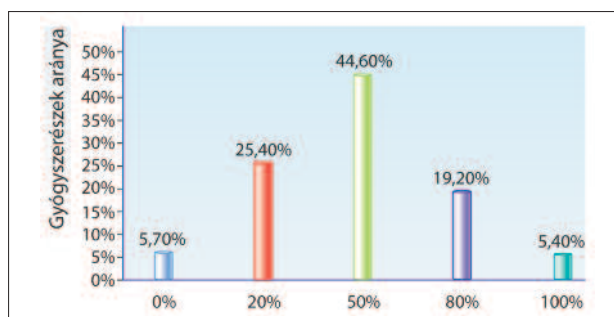
Eszközök, módszerek

A cél eléréséhez az Egyesült Arab Emírségek területén lévő Sharjah Egyetem Gyógyszerésztudományi Karán és az egyiptomi Kairói Egyetem Gyógyszerésztudományi Karán készült felmérést elemezték. A vizsgálat az Egyesült Arab Emírségekben történt, 130 gyógyszerész bevonásával, kórházakban és közforgalmú gyógyszerárakban.⁷

Eredmények

A megkérdezett gyógyszerészek közel fele (44,6%) nyilatkozott úgy, hogy a betegek 50%-ánál kellett a Ramadán idején a gyógyszeres terápiát módosítani. A gyógyszerészek 25,4%-a szerint a böjtölő muszlimok 20%-ánál változtattak a kezelésen, míg a patikusok 19,2%-a úgy nyilatkozott, hogy 80%-ban vált szükségessé új kezelési protokoll. A megkérdezettek közel 5%-a szerint egyáltalán nem volt, 5% szerint pedig mindenkinél szükséges volt a változtatás (1. ábra).⁷

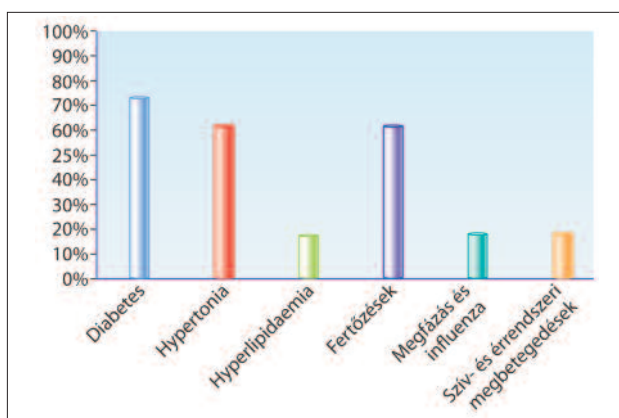
Ezen túlmenően megvizsgálták azt is, hogy melyek azok a kórképek, ahol a böjt időszakában a gyógyszeres terápiát módosítani kellett. A 2. ábrán látható módon elsődlegesen a cukorbetegség, a magas vérnyomás és a fertőzések kezelésének változtatása vált szükségessé. A hyperlipidaemia, a megfázás és a szívbetegségek esetén csekély számú betegnél kellett módosítani a már megszokott gyógyszerelést.⁷



1. ábra. A gyógyszerészek megoszlása annak alapján, hogy megítélésük szerint betegek mekkora hányadánál szükséges Ramadán alatt a terápia módosítása

Megbeszélés

Az Egyesült Arab Emírségek területén elvégzett kutatásokból egyértelműen látszik, hogy a gyógyszeres terápiákat úgy kell megválasztani, hogy azok a vallási előírások betartása mellett is követhetőek legyenek. Ezért a hívőnek a Ramadán alatt olyan gyógyszert célszerű szednie, amelynek hosszú felezési idejű ható-



2. ábra. A gyógyszeres terápiák változtatásának mértéke az egyes kórképekben Ramadán idején

anyaga van, vagy pedig nyújtott vagy késleltetett hatóanyag-leadású a gyógyszer.^{6,9}

A terápiavezetés célja a napi egyszeri vagy kétszeri bevétel napkelte előtt és/vagy napnyugta után, az iszlám előírásainak megfelelően.¹

Annak tudatában, hogy milyen arányban volt szükséges a gyógyszeres terápiák változtatása az egyes kórképekben (2. ábra), az alábbi ajánlásokat fogalmazhatjuk meg.

A cukorbetegnek a böjtölés alatt folyamatosan kell ellenőriznie a vércukrát. A ketoacidózis esetleges kialakulását reggelente vizeletteszttel kell ellenőrizni. A 2-es típusú, nem inzulindependens diabetes mellitus esetén nyújtott hatóanyag-leadású gyógyszerek alkalmazása előnyt jelent. Így például a Merckformin XR retard tabletta, amelyet naponta egyszer az esti étkezéssel (Ramadán esetén napnyugta után) kell bevenni. A szulfonilureaszármazékok használatát viszont a hypoglykaemia kialakulásának veszélye miatt kerülni kell. Ez a gyógyszercsoport ugyanis csak akkor adható, ha a beteg rendszeresen étkezik.^{2, 5, 8, 12}

A hypertonia terápiájának részét kell, hogy képezze a Ramadán alatt a vérnyomás folyamatos ellenőrzése, mert a folyadék megvonása jelentős vérnyomáscsökkenéssel járhat. A kezelés során a napi egyszeri adagolású készítményeket kell előnyben részesíteni. Célszerű ezért a hosszú felezési idejű hatóanyagokat választani (nebivolol, felodipin, indapamid, telmisartan), vagy pedig a nyújtott vagy késleltetett hatóanyag-leadású gyógyszerformákat használni. Utóbbi esetben a nulladrendű kinetikájú hatóanyag-leadású készítmények (Betaloc ZOK) célravezetőek lehetnek. E gyógyszereket naponta csak egyszer kell bevenni, és 24 órán keresztül egyenletes plazmakoncentráció-idő profilt és hatást biztosítanak, mert a kontrollált hatóanyag-leadású tabletta több száz pelletet tartalmaz. Minden egyes pellet polimer membrán bevonattal van ellátva, amely a hatóanyag-felszabadulás sebességét szabályozza.^{1, 4, 11}

A duzzadómátrix tabletták (Cardura XL) alkalmazása is előnyös lehet a böjt idején. A gyógyszerformá-

ban a hatóanyag egy fel nem szívódó burokban található, ez biztosítja a hatóanyag lassú kiáramlását. A folyamat befejeztével az üres burok a széklettel kiürül a szervezetből. E gyógyszerformának köszönhetően napi egyszeri adagolás (napkelte előtt vagy napnyugta után) mellett a vérnyomáscsökkentő hatás 24 órán át fennáll.⁴

A fertőzések kezelése céljából olyan antimikrobás gyógyszer alkalmazása előnyös, amelynek adagolása az alkalmazási előírat szerint naponta egyszeri vagy legfeljebb kétszeri bevételt ír elő (Augmentin Duo 875 mg/125 mg 14x, Ciprofloxacín 500 mg 10x, Klacid Uno 500 mg retard 7x). A kedvező dozírozás szempontjából (napi 1x) ideális lehet az igen hosszú felezési idővel rendelkező azitromicin (Sumamed). Ha ezt a hatóanyagot rendeljük, a Zmax 2 g retard granulátum a legcélravezetőbb a Ramadán ideje alatt. A retard granulátum ugyanis egy módosított hatóanyag-leadású gyógyszerforma, ami kizárólag egyszeri per os adagban teljes antibakteriális kezelést biztosít. Húgyúti fertőzések esetén a foszfomicin (Monural 3 g granulátum) alkalmazása optimális lehet. Egy tasak tartalmának bevétele egyszeri alkalommal, lehetőleg este lefekvés előtt (napnyugta után), a hólyag kiürülése után. Súlyosabb esetekben második tasak bevétele is javasolt 24 óra elteltével. A klinikai tünetek általában 2-3 nap után megszűnnek.^{1, 3, 7}

Összefoglalásként megállapíthatjuk, hogy a Ramadán ideje alatt a gyógyszeres kezelésnek lehetőségek szerint alkalmazkodnia kell a vallási előírásokhoz. Ez számos „intelligens gyógyszerformával”, illetve kedvező felezési idejű hatóanyaggal megoldható. Betegségének függvényében tudatosítani kell a muszlim hívóval, hogy mikor vehet részt a Ramadán ünnepén, és melyek azok a tényezők, amikor a gyógyszeres terápia nem módosítható a böjtnek megfelelően. Ilyen esetben a jelentős egészségi kockázat miatt a böjtöt a beteg nem vállalhatja.

Irodalom

- Aadil N, Houti IE, Moussamith S: Drug intake during Ramadan. *BMJ* 2014; **329**: 778-782.
- Akbani MF, Saleem M, Gabit WU, Ahmed M, Basit A, Malik RA: Fasting and Feasting Safely during Ramadan in the Patient with Diabetes. *Practical Diabetes Intern* 2005; **22**: 100-104.
- Aslam M, Wilson JV: Medicines, Health and the fast of Ramadan. *J Royal Soci Promotion Health* 1992; **112**: 135-136.
- Chamsi-Pasha H, Ahmed WH, Al-Shaibi KF: The Cardiac Patient during Ramadan and Hajj. *J Saudi Heart Association*, 2014; **26**: 212-215.
- Gaborit B, Dutour O, Ronsin O, Atlan C, Damon P, Ghar-salli R, Pradel V, Dadoun F, Dotour, A: (2011) Ramadan Fasting with Diabetes: An Interview Study of Inpatients' and General Practitioners' Attitudes in the South of France. *Diabetes & Metabolism* 2011; **37**: 395-402.
- Gay JP, Cherrah Y, Aadil N, Hassar M, Brazier JL, Ollag-

- nier M:** Influence of Ramadan on the pharmacokinetics of a SR preparation of theophylline and cortisol cycle. *J Interdiscipl Cycle Res* 1990; **21**: 190-192.
7. **Ibrahim OHM:** Pharmacist role in pharmaceutical care during Ramadan. *Pharmacology & Pharmacy* 2015; **6**: 589-599.
8. **Iraki L, Bogdan A, Hakkou F, Amrani N, Abkari A, Touitou Y:** Ramadan diet restrictions modify the circadian time structure in humans: A study on plasma gastrin, insulin, glucose, and calcium and on gastric pH. *JCEM* 1997; **82**: 1261-1273.
9. **Jarrar YB:** Pharmaceutical practice and selling of drugs during Ramadan. *Libyan J Med* 2011; **6**: 5775.
10. Ramadan Health Guide (2007)
11. **Report of a third WHO Consultative Group on the role of the pharmacist:** The role of the pharmacist in the health-care system-preparing the future pharmacist: Curricular Development 1997.
12. **Wilbur K, Al-Tawengi K, Remoden E:** (2014) Diabetes patient management by pharmacists during Ramadan. *BMC Health Services Research* 2014; **14**: 117.

Levelezési cím: Dr. Birinyi Péter
Mikszáth Gyógyszertár
1088 Budapest, Mikszáth Kálmán tér 4.
Telefon: 06 (1) 328-0911
e-mail: peter.birinyi@gmail.com

LÉTIGÉK

Barkos Bea és Simon Miklós kiállítása elé

Semmelweis Szalon, Budapest, 2016. május 19.

A legrégebbi magyar falu. Nem kisebb tollforgató, mint Juhász Gyula nevezte így a Szegedhez húzódó, a Tisza töltéséhez kucorodó falvat, írók, költők és festők ihletadó térségét, e majálisozó, nyájas kedélyű alföldi világ-közepe községet: Tápét. A tragikus véget ért forradalmár-festő, Heller Ödön éppúgy ide kerekedett ki eredeti magyar paraszti atmoszférákért, ahogyan a népies zsánerkép mestere, Nyilasy Sándor is – előbbi a



1. ábra. Mesevár

dolgos kétkeziek: szántóvetők, vízenjárók, pákászok-madarászok és gyékényesek konok és szilaj élni akarását, rögre kapaszkodó elszánását tekintette erőt adó példaképpen, utóbbi már inkább a polgárian magakellettő, városi léptékkal kacérkodó, idealizált parasztidillt mutatta meg országnak-világnak. Heller a bőgőbrummogásos, Juhász Gyula megénekelte Tápét, Nyilasy a falu vasárnapi, ünneplőben pipiskedő orcáját örököltte meg. De megfordult itt Bartók és Kodály is, Balázs Béla kíséretében; Móriczot Bálint Sándor ka-



2. ábra. Bolygók

lauzolta, Móra a lebőli ásatások segéderőitől szedte össze a Tápéi furfangosok anekdotaanyagát, Babits és Kosztolányi meg Juhász Gyula társaságában rándult ki a folyópartra, ahol, kicsivel lentebb az immár menthetetlen elpihenő komp állomáshelyétől, a Kárpátok és Erdélyország lelke olvad egybe Tisza és Maros szerelmes egyesülésének képében. A Radnót megígéző magyar faluba.

Arrafelé, ahol Atilla mondabeli nyughelyét vélték tudni a régi világbeli jólértésültek. Ahol csak nemrégiben bukkantak elő a falusi kamrákat megszégyenítőn



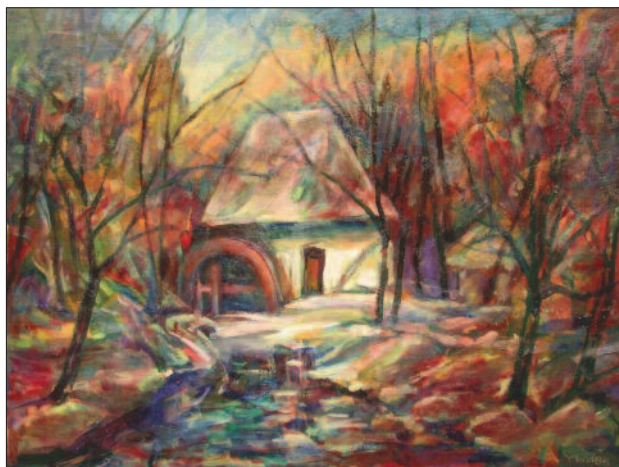
3. ábra. Dunakanyar



4. ábra. Csángóknál

bepucolt gótikus templomszögletnek mészfahéja alól középkori falfestészetünk megejtő csudái: Szent Anna és Joáchim, a Mi Urunk és az ő Szent Anyja – no meg az okos és a balga szüzek, bájos ráadásképpen. Ahol az Árpád-kori templomtoronyból mintha ma is a tatárt átböjtölt, törököt megugrasztó harangszavacska nyelvelne a pogányvörösen izzó, bronzveretű napkoronggal, alkonyórán.

Innét, a Tisza és a Maros találkahelyétől valók az itt kifüggesztett, varázslatos munkák, Barkos Bea és Simon Miklós festményei-zománcjai. És mert lelkükből éppen Tápén leledzettek, nem is csoda, ha mélyre eresztik gyökerük a két magyar folyó gazdag televényében. Kié-kié a maga módján. Miklós mintha a Maros mentén kerekedne útra, valahányszor erdélyi falvacskák rejtelmes hallgatásához; a Hargita fenséges őseréjéhez fordul ihlető látványért. A művész, akit származása egyenesen rákényszerített a maga útjának



5. ábra. Vízimalom



6. ábra. Zaostrog

kitaposására, hetedik évtizede faggatja kitartóan minden művészet legfőbb mesterét és kiapadhatatlan témaforrását: a látható világot. Tábláin az odakinti válik egy széparányú, kiegyensúlyozott létezés hálátelt és nyugodalmass képi lírájává. Ahogyan zománcait is a rend, az arány, a hierarchikus hangsúlyok és az elemi erejű, tiszta színek teszik menedékké a zűrzavartól, káosztól és érvetéstől fenyegetett világban. Bea folyama más forrásvidékről fakad elő, s vágat megzabolázhatatlan sodorban az ismeretlen, a tenger felé. Ahogy korábban, zománcsképein és -plasztikáin, immár festményein is ős-ösztönösségű, regebeli mód öntörvényű, lávaszerűen örvénylő, szavak és kontúrok bilincseit szétrobbantó szín-energiák, indulat-indák búvósködnének, lázadoznak, paráználkodnak boszorkányos nemtörődömséggel. Magma materek és magna Materek. Ha Simon Miklós létigéje a van, Barkos Beáé a lehet és a legyen. Miklós igenel, Bea igéz. Mindketten megigéznek.

Marton Árpád

„HONVÁGY EGY ÁLOM UTÁN UTÁN”

Áttekintés Döbrentei Kornél költészetéről



Ami először megérint Döbrentei Kornél költészetében, az verseinek párját ritkító dinamizmusa, hatalmas intenzitású, extenzív képeinek sodrása. Indázó, sokszorosán összetett versmondattai akárcsak a horror vacui poétikáját képviselnék: a megnevezés nem állhat pőrén, bővítmény nélkül, a képi kifejezés a teljesség érzékeltetésére irányul. Az alkotó kép-katedrálisai a monumentalitás vágyának engedve a mélyből a magasba törnek, ágazó-nyújtózó verbális felépítmények. Egyszerre van bennük jelen a sűrítés és a korlátokat nem ismerő tágasság. Látomásos, metaforikus alap karakterű poézisét szürreális elemekkel színezett lírai-groteszk hangoltság teszi egyénivé. A formai sokféleség mellett alapvetően a szabadvers gondolatritmusára, a hosszúvers poétikai hagyományára épülő alkotás-módja emlékek, érzelmi-hangulati elemek, látványok, látomások, vágyképek összetett kompozícióját szövegezteti meg. Képisége felnöveszt, kiterjeszt, átdimenzionál. Korai verseiben a kép mond el mindent: a vers azonos a képek kompozíciójával. „A látomás ketrencnyi kozmoszában” (*Nagyanyánk utolsó vászna előtt*) a trópus nem valami mögöttes jelentésre utal, hanem maga a jelentés: *fia* mindenség-egyberántó pillanata a csodának” (*Nagyanyánk utolsó vászna előtt*). A képzuhatok összekapcsolói a motívumok, a hangulatok, a megfélemltetések, a hasonlóságok, a logikai párhuzamok: a felfokozottságot, a látványösszetevők, a műveltségbeli tartalmak és a sorsesemények egybesűrítését szolgálják. Metaforái, képpé formálása nem hétköznapi látványvilágot mutat be, szokatlansága egyénivé formált művészi stilizáció eredménye. A versbe

foglalt tárgyakká, valóságelemeknek átlényegtetése, a látvány felkavaró látomássá emelése, szimbólumok alkotása fontos feladatot lát el, hiszen a versek a heterogén elemekből összeálló egységet kívánják megsejthetővé tenni. A groteszk-barokkos pompa, a szakrális áhítat, az életvágy, a szépség festése ellentételezve naturális ábrázolásokkal, a fizikai lét esendőségével, taszító voltával, paradoxonokba foglalva tör az időtlen lényegi érzékeltetésére. Ezt az alkotásmódot hű kritikusa, Szokolczay Lajos „mindenség-parafázisoknak” nevezi. A versek horizontális tágassága mögött az a szemlélet állhat, amely az elvont lényegit az időben történőnek látja, ezért megsejtetéséhez a beszédhez fordul, hogy aktusának idejében, folyamában megtörténhessen annak Igazsága. A kimondhatatlan lényeg ostroma a vers.

Döbrentei Kornél énközpontú költő. Jellemzően – s persze nem kizáróan – két, minden elemében összefüggő témát versel meg: saját és hazája sorsát, melyek kölcsönös felté-

telezettségi viszonyban állnak egymással. A sors mint a végleteket ötvöző monumentális kép jelenik meg a teljesség horizontján. A saját élet történelmi behatároltsága, külső erőszak eredményezte determináltsága, a sajátjának érzett, ethoszával azonosulni kész nemzetének balsorsa, az erkölcsi elvárásokhoz mérhető tökéletlensége, illetve a keresztény megváltástörténet misztikája közös jelentéssíkba illeszkedik.

Paradoxonokon, végleteknek való kiszolgáltatottságon át vezet a kimondás útja. Az intenzív vertikális mozgás, a sárból az égbe törés, a hatalmasság és könnyedség egybejárása, a himnikusság és ódai emelkedettség keserű-groteszk ellentételezése, a pompa és a rút anyagiság, az enyészet közös jelenléte a versben érzékelteti az egység, a teljesség, a harmónia megvalósíthatatlanságát, a kényszerű „félíg-létet”. Éppen a korlátok ellen magasodik fel a költemény, ledönteni akarván a kéretlen meghatározottságokat, az önkiteljesítés jegyében a nyelvi áradás eszközével tágasság, végtelenség teremtését óhajtva. Az élet kisszerűségével szemben nagy összeütközések, roppant küzdelmek színtere a vers: teremtett valóság, ahol a harc hőségnek és szenvedőjének egzisztenciális drámája méltóságot és értelmet kap. Az erős szubjektivitás és vallomásosság, a közösségi számonkérés és az önlefokozásig érő vizsgálat, a tetemre hívás végső soron a szent és a sátáni egymásnak feszülésében mint elvonatkoztatott végső létmagyarázatban, illetve a megtörhetetlenség, a soha meg nem adás morális imperatívuszában fogalmazza meg a remény elvét a tragikus földi élet fölöttes értelmét keresve.

Szerteágazó motívumkincsből szerveződik nyelvi valóságga a magányos létharc világa. A hétköznapi élet, a keresztény hit, az antik műveltség, az ősi magyar hit- és mondavilág, a magyar történelem számos alkotóeleme, természeti elemek, a flóra és fauna – parányitól az organikus televényig – szimbolikussá formázott létezője kap szerepet e költészetben, jellemzően egy keresztény, nemzeti elkötelezettségű polgári műveltség leképzéseként. Visszatérő jellegzetes nevek és igenevek: menny, Nap, tenger, kövek, vér, hó, fény, ég, elemi létezők, elvitorlázás, magasodás, eső, felhorszolt rózsza, szétnyíló öl, harc, vitorlák, árbócok, zászlók; az egyedi igésítés: máglyálló, csordállunk, pokolodik – melyekből a kifejezés rendkívüli energiái, szuggesztivitása egészen a haragig, az indulatos perlekedésig terjeszkedően táplálkoznak. A világirodalomból jól ismert kifejezéseket emel szimbólummá. Az „aranylás”, az emelkedettség, az ünnepélyesség, az ököl a küzdelem, a harc, a kard az öserő és remény, a drágakövek és gyémántok a tisztaság és nemesség, az anya az otthon, a befogadás, a törődés, a virágok, a növények és állatok a lét elementáris tisztaságának jelképei.

Az élet ideje meghatározóan a kiűzetése ebben a versvilágban. A gyermekkor otthonos, szereteteli környezetén túli valóság lefokozó, behatároló környezet. Fel-fel rémlik a nosztalgia – „egykor az Egész volt a birtokod, de mára fel sem ismered” (*Búcsú a tenger-től*) – a tengert mint teljességeképzetet segítségül hívva, ám a meghatározó tapasztalat az „átút a romlás mindenben” (*A sár taktikus hősei*) általános közérzete. A fokozott életvágy, a „mennyboltnyi szomj” (*Harmincadik születésnapomra*) beleütközik a felismerésbe: „tőlem mindent elvesz a történelem” (*Karácsony*, 1956). A gyermekkorhoz, a fiatalsághoz kapcsolódik a fiúáldozat képzetköre. Kettős eredője: egyrészt önkép, másrészt az élettörténet tragikus veszteségére, a költő kisfiának gyermekágyi elvesztésére utal. „Vérudvar méces a rózsza fölöttük –: sült emberhús szaga gyötri az orrunk / öklendve se tán, de előre fölettük / megannyi jövőbeli hősi halottunk” – olvasható a görög mitológiából, Kronosz tettéből kölcsön vett szemléltetés. A szenvedés racionalizálásáért, ésszel felfoghatóvá tételéért klasszikus magyarázathoz fordul; hasonlóan a múlt tapasztalata nyújt támaszt saját – származása okán, a diktatórikus Magyarországtól kapott rendszeridegenség bélyege miatt – társadalmi kiszorítottsága miatt is. Az áldozat szükségessége való beletörődés helyett azonban az elrendeléssel szembeni dacot, a lázadást választja. „Vállalva tusát, töretést fénylő daccal” – írja a *Válságos órán szemközt egy régi karddal* című opuszában, rögzítve elszántságát és csakazértis hitét: „s elhiszem: nem történelmi félárnyék a végzetem.” A fiúság misztériumával tágul még a kifejezés jelentésköre. A *Fekete advent* című, Antall József utolsó napjait feldolgozó versben a tiszta történelmi újrakezdés lehetősége villan fel a Feladat átadásában: „itt újratelemtéssel kezdődik minden feltámadás”. A fiú-

ság keresztényi értelmezése, az áldozatban elhozott, megváltás lehetőségét a haza kétségbe ejtő állapota teszi végletesen kiélezetté: „Látom a koporsókat, / magas ravatalon, bölcsőnek lökte fel őket a föld”. Az újrakezdés esélyének a kiharcolása a vállalás tétje.

„Elun minket a lét, amíg a sorsunkért engedelmesen sorban állunk” (Mondatok síron innen s túl) – ez az az alapállás, amely egy „lényeg-horzsoló létezés” lehetőségét keresi magatartásmintákat modellezve. Felmutatott létmodelljei közül az egyik az „újkori Jónások” végzete, az ígétlenül, reménytelenül való elnyeletés állapota, a másik a Magyar Jób-sors című versben fogalmazódik meg. A megszólított alany, „a folytonos attak-üzte” a végleteknek van kiszolgáltatva, s válasza a kényszeres bohóclét, a harlekini maszk, „kinek e siralomvölgyi reményfutamban ripacszkodva is hatalma van”. E helyen fogalmazódik meg a ronthatatlan végvár szereplehetősége is, a maga „önkellető” és „önutáló” ambivalenciájában, „mindig perben és haragban”, a kiállás elhivatottságában rögzítve a magatartásformát: „mert csak azért se tér ki, / attól, és ezért férfi a férfi”. A Döbrentei-féle látásmódnak eredendő sajátja, hogy a csúfat, a torzat, a nevetségest is felhasználja akár a legmagasztosabb tárgyú képi építkezésében is. Kiválóan mutatja ezt a szemléleti vonást a még az 1980-as években írt, *Amikor a szippantók megjönnek* című vers, amely a címadás dacára ars poetica-szerű, létösszegző darabnak tekinthető. Ember- és világképe nyers, kegyetlenül józan:

„És / a teremtés / kiadva gebinbe: nincsen menhely, / lerobbant, koszos kis műhely az ember, / ahol otthonos a borzadály, / készül benne a halál.” A többértelmű megtisztulás lehetősége ezekkel a kondíciókkal persze „szagos” és „maszatos”. A mindennapos megpróbáltatások és kudarcok miatt a rendszerváltozás utáni időszak műveiben egyre többször önti panaszát – a korábbi kikacsintást, a mégoly bizonytalan derűt mellőzve – keserű-groteszk vallomásokba a lírai alany. „Ünnepélyes rothadásról” (*A tó*), „fertőző feltámadásról” (*Celebrált idő*), gigantikus törpeségünkről (*Don Quijóték temetője*) számol be. „És mégis csak itt, kínsztatva kételytől: mint ganédombhoz a trágyaféreg, a feladathoz vajon felétek?” – teszi fel a kérdést az *Istentelen színjátékban*, s mintha csak nyomatékosítaná a kínszó gondot a kollektív önkép illúziótlansága: „Maradék, megnyomorított magyarok, preparált agyará vadkanok” (*Sorspannó*).

Döbrentei Kornél munkásságának legismertebb részei minden bizonnyal hazafias versei. A nemzeti sorsgondokat versbe emelő, a felvilágosodás korából eredő, majd a romantikában felerősödő hagyományvonal – jeles XX. századi elődök, Ady, József Attila, Illyés Gyula, Nagy László, Nagy Gáspár, Csoóri Sándor mintáját követve – korunkban nála él a leghangsúlyosabban tovább. Kölcsey Ferenc, Berzsenyi Dániel, Vörösmarty Mihály témakezelését mint mértékadó hagyatékot követve a haza helyzete, a nemzet erkölcsi-lelki-szellemi állapota magától értetődő közügy,

amellyel való foglalatosskódás „köteles jog”, no és „gyötrető muszáj”. A felvetés nem tűri a mellébeszélést, tétje végzetes, drámai fontosságú: élet-halál kérdése. Szemléleti öröksége a fennmaradást veszélyeztető, tragikus történelmi múlt, alapélménye a nemzeti magunkra maradottság:

„Nem üszkösödő vád van / a gyertyalobogásban, / kis ország nagy magánya / vacogva fészkel a lángba” (*Halottak napi vers*). A hányattatással, vesztéssel teli múlt egyrészről idegen ártó szándék következménye: „de nem, akkor sem, most se s ki tudja meddig / nem engedik, nem engedik, / a turulmadárnak betiltják az eget, / szárnyacsonkolva a sárban megreked, / ördögien kimódolt ármány: / hol hosszabb, hol rövidebb pályván / visszarántják” (*Rebellis türelem*) másrészről a magyarság vétkeinek és tehetetlenségének, gyengeségének a következménye. A költő közösségi számvető, számon kérő versei képezik az utóbbi évtizedek vers termésének gerincét. A nemzeti hibák bemutatása több oldalról árnyalt. „Meghunyszódó tehetetlenek, / hagytuk, sorsunkból kirekesszenek” (*Ez is a Dunánál*); osztályrészünk a belső árulás, az önveszejtő belenyugvás, a túlzott alázat, a balekség, a közöny. A belső vád, a kegyetlen önvizsgálat éles hangú, sistergő indulatú: „nincsen szembesülés, megrendülés, sem büntudat, / ily megátalkodottan, ily ostobán / tékozzoljuk el maradék egyharmad ország-jussunk, / és ha már nincsen hová fussunk, / mint ki jól végezte dolgát, eltakarodunk Szent Mihály lován” (*Hóvirág, a tisztaság strázsavirága*). Figyelmeztet a mindennapjainkra árnyékot vető történelmi közelmúltra, a rendszerváltozás felemás jellegére az egyik legismertebb művében, az *Átpingált márciusban*: „Uramisten, mennyi csapodár kokárda, / nemzeti színre játszik a régi gárda.” A nemzeti emlékezetvesztés és önfeladás különböző példáit és módzatait mutatja be verseiben a költő. Legsúlyosabb vádja a gyávaság és az önfeladás. Kikiált a poétikus szövegből a kérdés a mártír Tóth Ilona emlékét feldolgozó *Szoboravatás* című, oratorikus kompozícióból: „SZOBOR csak ott lehet üdén lüktető mementó, ahol lelket belé, teremtető Istentként, a nép lehel [...] ÉRDEMES VOLT ÉRTETEK?”

A harcra készség folytonos önsarkallást, megtartó példakeresést kíván. Ilyenek lehetnek a nemzeti-történelmi jelképek: a Korona, a Jogar, az Országalma, a Szent Jobb és a Turul; megtestesítheti a meg nem alkuvo kiállást az államférfi, Tisza István például, vagy felsorakoztathatók a „sudár tartású hölgyek”: édesanyák, egri nők, Zrínyi Ilonák, Karády, Szeleczky, Tóth Ilona. Kiemelt helye van a dicsőségláncban a személyes élet-tapasztalat részének, az 1956-os forradalom és szabadságharcnak. „Vác, Márianosztra, Gyűjtőfogház – kis magyar szabadság-turizmus” ábrázolja keserűen a Gérecz Attila emlékére írt *A Medveölő halála* című versében a magyar hősiesség perspektíváját. Megszólíttatnak ősapáink, Géza fejedelem és Szent István. Széchenyi István példájában azt a „fátumos önpárbajt” veszi észre, amely karakterisztikusan jellemző Döb-

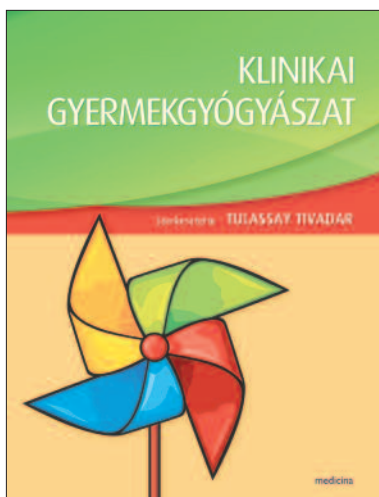
rentei Kornélra is. A legnagyobb magyar öngyilkosságában kifejeződik a halál, az áldozat termékenyítő volta is. De felmutatható követendő magatartás a kortárs Tökés László alakjában is: „fogó a túrés halálos jámborsága, / a hallgatás falát le kell bontani. / Elvégeztetett, ki kellett mondani” (*Elvégeztetett*). A Celebrált idő himnikus fohásza az apák, a II. világháború magyar áldozatainak kiengesztelődéséért szól. A kardélre állított sors végső bizalma az otthonosság vágyképeiben kap nyelvi formát: „honvágyam van / részegen és józan-félszegen, ügyesen lélegezve, életben maradván, / honvágyam van egy sohasem volt – lehetett Magyarország után” (*Honvágy egy álmom után*).

A hazára találás vallásos-metafizikai síkon is domináns témája Döbrentei poézisének. Isten – a „hatalmascsöndű valaki” – elrendelése ellentétes érzéseket kelt a költőben. Az elfogadás, a fejet hajtás és a perlekedés, a fejét folytonosan felütő vita ütköznek egymásnak. Egyrészről magáévá teszi a keresztény világmagyarázatot, vállalja a megpróbáltatásokat a bűn legyőzése, a megváltás bekövetkezése érdekében. Ugyanakkor elutasítja a túlzott alázatot, a fölsőbb rendelésbe való kritikátlan belenyugvást, az eleve elrendeltséget, a „halhatatlanság próbababájának” egzisztenciáját. A *Szent Margit lázadásában* önmagára vonatkoztatva is érvényesen teszi fel a kérdést: „Miért fogadtad el, törődöttél bele, / hogy a jelen idő csupán a szenvedés gyakorlótere?” Hiszen: „A lenti méltóság nélkül mit ér a fenti üdvösség?” A *Zsoltáros ultimátum* gondolati helyzete ez: „hidd, nélkülem Te is árvább leszel, / és, ha ezt megélve tudván tudod, / akkor kérek Tőled bocsánatot” – Istennek szüksége van a benne való hitre, sőt, a költő által szólalhat meg, ahogyan a Csoóri Sándorhoz írott köszöntőben, *A megkerülhetetlen életben* írja: „általad beszédessé lesz a hallgatag Isten”. Érezhetően elválik egymástól két idősíka a versekben. A történelmi idővel szemben a metafizikai értelemadás dimenziója – a szembeszegülés dacára – a lehetőséget hordozza magában: a praktikus létezésben elbizonytalanodott igazságok, értékek, magyarázatok visszanyerhetik értelmüket. Az örökös kételyre – „Szentlélek-láng emészt, vagy a kárhozat heve?” (*Magyaroknak való*) – követelt válasz esélye maga a vívódó hit.

A *Tartsd meg a sziklát* című verset választotta Döbrentei Kornél 2007-ben megjelent egybegyűjtött verseinek névadójául. A magyar Sziszifusz jelképes alakjának megteremtése önértelmező gesztus. Az örökös nekifeszülés életprogramja – ahogyan más helyen írja: a mókuskerek mint élettér fölé emelkedés – a tragikus elrendeltséggel szembeni méltóságot hivatott megjeleníteni. „A bűnhődésből már elég” – mondja ki általa a költő. „Benned bizonyosságot álmodik az Isten” – íme a sors végső reménye.

Papp Endre

Másodközlés. Megjelent a *Püski Kiadó* gondozásában. A Kiadó és a Szerző engedélyével.



Tulassay Tivadar (szerk.):

KLINIKAI GYERMEKGYÓGYÁSZAT

Medicina Könyvkiadó Zrt., Budapest, 2016

A XX. században megkezdődött, és a XXI. század elején már határozottan kirajzolódott a csecsemő- és gyermekgyógyászat klinikai gyakorlatában

bekövetkezett szemléletváltás. A Klinikai gyermekgyógyászat a tudományterület valamennyi témakörét felölelő, átfogó, korszerű elméleti és gyakorlati ismeretanyagot tartalmaz. A hangsúly a diagnosztika és a terápia gyakorlati kérdésein, a gyógyítás algoritmusán van. Az olvasó egységes szerkesztésű, jól áttekinthető könyvet vesz a kezébe. Az egyetemi hallgató, a szakorvosjelölt és a szakorvos célja elérésének szempontjai szerint rendezheti és tárolhatja el a megszerzett klinikai tudását.

A Klinikai gyermekgyógyászat szakmai minőségével teljességében lenyűgöző tudásbank. A szellemi alkotás szakterületének átfogó, elemző bemutatására azért sem vállalkozhattam, mert az rendkívül kockázatos elhatározás lett volna. Következésképpen ezért is döntöttem úgy, hogy azt a megoldást választom, hogy általános érvényű áttekintést adok arról, ami személyemben, az avatatlan olvasóban, összbenyomásként a könyvről megfogalmazódott.

Azt meg kell őszintén mondanom, hogy kezdetben ez nem volt egyszerű feladat. Mindenekelőtt a mondanivaló általam önkényesen megválasztott súlypontjainak bemutatása volt a célom. Azzal tisztában lehettem, hogy nálam sokkal nehezebb dolga lehetett a szerzőszerkesztőnek, Tulassay Tivadar professzornak. Személyének ugyanis a meghatározott ismeretanyagból nemcsak egyszerűen össze kellett válogatni az egyes fejezetek tartalmi mondanivalóját, hanem azt úgy is rendezni kellett, hogy azok szakmai és szellemi tartalma eljusson az olvasóhoz. A Klinikai gyermekgyógyászat egyetemi tankönyv és egyben tudományági kézikönyv is. A Klinikai gyermekgyógyászat azért is figyelemre méltó alkotás, mert következetesen tudta megvalósítani az ismeretek átadásának célkitűzéseit, ezért számíthat a kivételes érdeklődésre. A könyv tartalmának határozott szellemi üzenete, hogy a gyógyító orvosnak önállóan és tudatosan kell képviselni az orvos-beteg érdekazonosságát, de rendelkeznie kell saját szakterületének magas szintű tudásával és erkölcsi értékrendjével. A XXI. század elején változatlanul igaz az a körülmény, hogy az orvos polgári létének megszí-

lárdításában nélkülözhetetlen összetevő az egyetemi oktatás színvonala és a rendelkezésre álló írott tudásanyag szakmai minősége. Hazánk egyedüli, kimeríthetetlen és biztos erőforrása az emberi tudás. A jövő záloga csak az lehet.

Klinikai gyermekgyógyászat könyv hosszú ideje hiányzik az egyetemi oktatásból, úgy a graduális, mint a posztgraduális képzés szintjein. A könyvismertetés kapcsán szeretnék néhány gondolat erejéig szólni arról a szomorú tényről, hogy napjainkban erősödik azoknak a véleménye, akik úgy gondolják, hogy hazánk egy olyan kisméretű ország, ahol „úri luxus” egyetemi tankönyvek vagy kézikönyvek kiadását anyagilag támogatni. Azzal az indoklással teszik ezt, hogy már vannak kiváló minőségű, a legújabb ismereteket is magukba foglaló idegen nyelvű tankönyvek. Azokat ugyanis már kedvező árfekvésben lehet lefordíttatni. Erősítik ezt olyan megnyilvánulások is, amelyek a XXI. század elektronika-biotechnológia korszakában meghúzták a nemzetközi vészharangot, és a Gutenberg-galaxis végét jósolják. Ezek az aggályok „de facto” és „de jure” sem igazak. Magyarország a világ fejlett országai közé tartozik. Az európai szellemi értékek egészéhez folyamatosan és bőségesen hozzájárul, pl. a versenyképes, kiváló minőségű egyetemi tankönyvek kiadásával. A 2016-ban megjelent Klinikai gyermekgyógyászat, amely a kézikönyvek jellegzetességét is hordozza, rácsafolt arra, hogy a minőségi orvosi könyvek kiadása válságban lenne. A könyv szerkesztője, Tulassay Tivadar az olvasó köszöntésében – „Lectori salutem” – a következőket írja: „A (gyermekgyógyászat a) medicina nagy szakmái között speciális helyet foglal el, nincs még egy olyan diszciplína, amelyik a születés utáni periódustól a felnőtté válás korszakáig a növekedés és fejlődés, az élettani szabályozás sokszínűségét ilyen széles horizonton foglalja magába.” A Klinikai gyermekgyógyászat a korszerű klinikai gyakorlat bemutatására vállalkozott, és a maga teljességében annak eleget is tesz.

A Klinikai gyermekgyógyászat önmagában rendkívüli vállalkozás, mert nagy terjedelmű interdiszciplináris tudásanyagot és szellemi értéket ölel fel. A szerkesztő munkájának köszönhetően kiválóan sikerült a témakörök arányait megtalálni, majd azok összefüggéseit a klinikai gyakorlat rendszerében didaktikus egységbe foglalni. A számszerű adatok is jelzik az elvégzett munka kivételes terjedelmét. A szerzők és a fejezetek száma 180, illetve 35. A szerkesztő a fejezeteket a gyermekgyógyászat egyes területein belül nagy témakörökre – életkor, szervek, betegségek és társtudó-

mányok – bontotta. A szerkesztésből adódóan kézenfekvő volt az a választása, hogy azokat fejezetszerkesztőkre és azon belül társszerzőkre bízta. Szám szerint 30 fejezet társszerzős, 5 fejezet egyszerűs. A könyv oldalszáma is imponáló, 844. A 35., záró fejezet az Appendix. A részletes tárgymutató hasznosan segíti a tájékozódást. A fejezetek sorrendje: 1. Diagnosztika, 2. Növekedés, fejlődés, 3. Táplálás egészséges állapotban, 4. Táplálkozási zavarok, 5. Vitaminok és ásványi anyagok, 6. Folyadék-, elektrolit- és sav-bázis háztartás, 7. Az újszülöttkor és betegségei, neonatológia, 8. Hirtelen csecsemőhalál, 9. A csecsemő- és gyermekgyógyászati intenzív ellátás alapjai, 10. Genetika, 11. Örökletes anyagcsere-betegségek, 12. Immunológia, 13. Gyermekreumatológiai kórképek, 14. Allergiás betegségek, 15. Az idegrendszer betegségei, 16. Kardiológiai betegségek, 17. Az érrendszerrel összefüggő betegségek, 18. Fül-orr-gégészeti megbetegedések, 19. Pulmonológia, 20. Gasztroenterológia, 21. Hepatológia, 22. Endokrinológia, 23. Diabetes mellitus, 24. Obesitas és metabolikus szindróma, 25. A vese és húgyutak betegségei, 26. Hematológiai betegségek, 27. Malignus hematológiai és onkológiai megbetegedések, 28. Csontvelő-transzplantáció, 29. Fertőzőes betegségek, 30. A mozgásszervi betegségek és sérülések, 31. Gyermeksebészet, 32. Gyermek- és serdülőpszichiátria, 33. Szemészeti betegségek a csecsemő- és gyermekkorban, 34. Gyermekkori bőrbetegségek, 35. Appendix.

Külön kiemelésre kívánczik a rendkívül gazdag, magas színvonalú, témakörökre vonatkozó szemléltető anyag: táblázatok, grafikonok, fekete-fehér és színes képek. A dokumentáció az ismeretek befogadását kiválóan segíti. A könyv szerkesztése és tartalmának szakmai összeállítása nemcsak a gyermekgyógyásznak, hanem mindazoknak, akik e tudományterület és határterületei iránt érdeklődnek, biztosítja a hiteles szakmai tudásanyag megszerzését.

A XXI. században számtalan kihívás éri az egészségügy valamennyi szintjén működő elméleti és gyakorlati szakembereket. A technikai eszközök fejlődése felgyorsult. A felhasználók és a feladatok egymásra hatása, a korábbi paradigmák gyengülése, az egészségügynek a kereskedelembe történő erőteljes piaci bekapcsolódása új helyzeteket teremtett. Az információs technológiák központi kérdésként kezelik az emberi akció-interakció bonyolult összefüggéseit. A XX. században számos hagyományos gyógyítási felfogás módosulása vagy megszűnése következett be. Azokat többnyire újak váltották fel. A XXI. században az orvostudomány és abban a gyermekgyógyászat is az új utakhoz igazodva kívánja megtalálni a megváltozott cselekvési lehetőségeknek megfelelő helyes gyakorlati irányt. A szerzők széles együttműködése annak ékes bizonyítéka, hogy jogos örömünk lehet arra, hogy végre megszületett egy régóta joggal várt, országosan is elfogadott egyetemi tankönyv és kézikönyv. A szakmai anyag a tényekre és a bizonyítékokra alapozott

gyógyítás – az evidence based medicine – rendszerének elveire is épül. A tankönyv meggyőző példát szolgáltat arra is, hogy az erő a közösségben és az alkotó emberben rejlik. A társadalomnak napjainkban is változatlanul nagy szüksége van azokra. Abban biztos vagyok, és ebbéli reményemet szeretném is kifejezni, hogy az ilyen típusú könyvek általános értékeket hordoznak. Azokra ugyanis az jellemző, hogy „világítótoronyként” biztosíthatnak eligazodást úgy a klinikai gyermekgyógyászatban, mint az orvostudomány más szakterületeinek tengerén. Az egyes fejezetek nyelvezete egységes. A szövegezés irodalmi és olvasmányos. A szókincs gazdag, illeszkedik a magyar orvosi nyelv szabályaihoz. A szerzők meggyőző példáját szolgáltatják annak, hogy a magyar orvostudomány valójában nem létezik a magyar orvosi nyelv nélkül. Annak csodálatra méltó szókincsgazdagságával és választékosságával szembesülhet az olvasó.

A gyermekorvos – különleges minőségi helyzetéből adódóan – lelkiismerete sohasem lehet nyugalmi állapotban, mert betege érdekében klinikai gyakorlatában és kapcsolódó szellemi tevékenységében folyamatosan, ún. cselekvési állapotban van. Valószínűleg azért is, mert a rendelkezésére álló tapasztalatok összehangolása után tudásának és lelkiismeretének megfelelően hozza meg cselekvő, felelősségteljes szakmai döntését. Orvosi tevékenységéből annyi az orvostudományból való, amennyire azok a mindenkori legjobb bizonyítékokon és tapasztalatokon alapulnak. A többi a művészet. A művészet gyakorlásához sokszínű intuícióra, szeretetre és empátiára van szükség. A klinikai orvos személyiségéből ered, hogy a gyermekgyógyászat gyakorlata határozottan két pilléren áll. A tudáson és a művészen. Sajnos, a technika világában egyre határozottabban kezd gyakorlattá válni, hogy a két pillér közül kisebb súllyal tud támaszkodni a művészetre. A súlypont ezért erőteljesebben a tudományra helyeződik át. Valószínűleg ez rendjén is van. Az orvos-beteg bizalmi kapcsolat lényegéből fakadóan, de a gyermekgyógyászat sajátos helyzetéből adódóan is határozottan következik, hogy a gyógyítás gyakorlata sohasem szakadhat el művészi tartalmától. A klinikai orvos személyiségének ugyanúgy alkotóeleme az objektív orvostudományi ismeret, mint a szubjektív, nem a tárgyi körülményektől, hanem a személyiségtől függő lelki tartalom. A könyv egész szellemiségéből nyilvánvaló, hogy az orvoslás alépítménye az orvostudomány ismeretanyaga, de felépítményét a gondolati tartalom, az eszméi mondanivaló, a művészi gazdagság határozza meg. Mindkettőnek szerves egységben kell beépülni az orvosi gyakorlatba. A spirituális szellemi oldal jellemző alappillérei a megértésből származó együttérzés, az önzetlen jóakarat, a megértés, a beteg gyermek szellemi szempontból történő megközelítése, együttesen fontos részei a gyógyítás eredményességének.

A gyermekgyógyászat kreatív orvosi tevékenységét sajátos orvosi gondolkodás is jellemzi. A gyermekek megkülönböztetett védelemre szoruló sérülékeny em-

bercsoportot alkotnak. A különböző korú és ítélőképességgel rendelkező gyermekeket személyiségüknek és az érzelmi állapotuknak megfelelően fel kell készíteni a várható nehezebb pillanatokra is. A feladatnak megfelelni csak a jóakaratból megnyilvánuló, szeretetteljes közelítési móddal lehet. A gyermekgyógyászatban ez az orvosi gondolkodásban és cselekvésben megnyilvánuló gyógyítás művészete. A könyv az orvosi gondolkodás kiformálásához mesterei segédeszköz.

A gyermekgyógyászat művészete az orvos-beteg kapcsolatban is a bizalom megszerzésével kezdődik. Az őszinte bizalom ugyanis a legfontosabb forrása az eredményes és közös cselekvésnek. Az a gyógyítás hatékonyságához szükséges erőforrások fontos alkotórésze. A módszerének sokrétű gyakorlatáról is szól ez a könyv. Az olvasó azzal a határozott meggyőződéssel olvashatja a könyvet, hogy bizonyítottan érezheti, a szakmai ismeretek mellett szert kell tenni a bizalomépítés gyakorlatára.

A biztos klinikai tudás megszerzésének egyik kulcsa a helyes ítélő- és döntéshozatali képesség. A két tulajdonság egymásból következik. A helyes döntés fontos része a tapasztalás, amit többek között a szakmai kudarcokon keresztül is meg lehet szerezni. Azok teszik alkalmassá az orvost arra, hogy a dolgokat olyannak lássa, amilyenek azok a valóságban. A könyv sokszínű mondanivalója segítséget nyújthat ahhoz, hogy az olvasó ezeket a képességeket akár önerőből is birtokolhassa.

A szakmai tudás elsajátítása mellett az orvosi magatartás sajátos formáinak kimunkálása is úgy feladat, mint cél. A gyakorlatban a magabiztos felületesség nem elégséges, mert nem szavatolhatja a hatékony gyógyítást. A könyv egész szemléletvezetéséből határozottan kitűnik, hogy az orvos soha sem lehet elégedett a megszerzett ismeretanyaggal. A képzettség ugyanis illúzió marad, ha az nem a tudatos cselekvések sorának célszerű gyakorlatában alakult ki. A klinikai gyakorlatot folytató orvos napi munkájában valóban azt érezheti, hogy tudása akkor válik felelősséggé, ha az átvethető a klinikai cselekvésbe is. Az ismeretek gyarapodásával természetesen arányosan nő a tapasztalat, így egyre több használható fel abból a klinikai gyakorlatban. A múltban szerzett biztos ismeretanyag az új ismeretek befogadását nem akadályozhatja. Tulajdonképpen ez nem más, mint az orvos életén át tartó tanulásának kötelezettsége. A könyv ezt nem sugallja, hanem általános orvosi feladatként fogalmazza meg. Az orvos folyamatos kíváncsiságát a szakmai ismeretek megszerzésének lelkes érdeklődése tartja fenn. Minden bizonnyal ez az igazi forrás. Az orvostudományban a szeretetre, a tapasztalatra és az értelemre alapozott hit a gyógyítás egyik fontos eszköze. A tudás és a hit egy érem két oldala. A hit nem pótolja a cselekvést, mert létét kizárólagosan az bizonyítja. Az orvos hitét a cselekvés hozza létre és tartja fenn. A betegközpontú hit jelentős progresszív energiákat képes felszabadítani, ezért is lehet az orvosi hivatás haladásának irányítója. A Klinikai gyermekgyógyászat tartalmának

egész szellemisége a figyelmes olvasónak ezt a gondolatsort továbbítja. Abból az is következik, hogy az orvosi tudást meg lehet szerezni, át lehet adni, de a hitet és a bizalomépítést, az orvosi személyiség teljes körű kialakítását mindenkinek magának kell tudatosan felépíteni, tanulással, tapasztalással megszerezni és megformálni. Az magától értetődő, hogy minél mélyebb a tudás, annál mélyebb a beteggel szembeni szeretet és tisztelet, a valós szellemi tartalom is.

A Medicina Könyvkiadó Zrt. vállalkozásnak nagyságát önmagában az a tény is jelzi, hogy ilyen átfogó gyermekgyógyászati tan- és kézikönyv hazánkban, tudomásom szerint, eddig még nem jelent meg. A könyv rendkívül gazdag klinikai tényanyagot és ezzel korszerű ismereteket hordoz, jóval többet, mint az orvostanhallgatónak tudnia kell. Ezért is kitűnő kézikönyv. Biztos vagyok abban, hogy az olvasó hosszú ideig nem a könyvespolcán, hanem az asztalán fogja tartani a Klinikai gyermekgyógyászatot. Az elmélyült olvasó megismerheti a didaktikusan felépített diagnózis és terápia klinikai gyakorlatának helyes irányvonalát és algoritmusát. A könyv kiemelésre méltó tulajdonsága az is, hogy a széles körű klinikai ismeretek mellett magatartási, etikai, sőt esztétikai elvárásokat, tehát orvosi magatartásformákat is sugall az olvasó számára. Véleményem szerint ez nem más, mint az értelem körébe tartozó, spirituális gyakorlatra való határozott figyelemfelhívás. A könyv szerkesztési formája egyesíti az egyetemi tankönyv és a kézikönyv lényeges ismertetőjegyeit. A szerkesztés e kettőssége mintaszerű. Az alkotás további fontos célját abban is látom, hogy az olvasót ráébreszti a biztos alapú ismeretanyag megszerzésének jelentőségére. Az üzenet minden olvasó számára az is, hogy a klinikai gyakorlat útján a minőségi tapasztalatszerzést lerövidíteni nem lehet, ugyanis azon a meghatározott útvonalon végig kell menni, még akkor is, ha az hosszúnak, olykor nehéznek vagy göröngyösnek tűnik. Megalapozottan állíthatom, hogy ezzel a tankönyvvel a magyar gyermekgyógyászat a legigényesebb nemzetközi elvárásoknak is meg tudott felelni. Ki kell emelnem továbbá azt a tényt, hogy az egyes fejezetek gondolatmenete már feltételez egy határozott elméleti orvostudományi alapismeretet, bár azokat rövidebb formában az egyes témakörök is tartalmazzák.

A szerkesztés egységét valószínűleg a szerkesztő és a szerzők előre meghatározott alapelvekhez igazodó renddel szavatolták. Az irodalmi értékű szövegezés az olvasó számára határozottan megkönnyítheti a terjedelmes tudásanyag beépítését.

Az orvosi tevékenységgel szükségszerűen együtt járó kockázatot mindig a betegnek kell vállalnia. Bizonyos esetekben, mint kiskorúak, a jog ezt a felelősséget a közvetlen hozzátartozóra vagy a kijelölt gyámra utalhatja. A kockázat kérdéskomplexumán belül igen nagy jelentőségű a kockázat mérlegelésének, megértésének és a tájékoztatás utáni beleegyezésnek a kérdésköre. A klinikai gyermekgyógyászatban ez a kérdés úgy etikailag, mint jogilag nyilvánvalóan bo-

nyolultabb. Törő Károly, a magyar polgári jog nemzetközi hírnő tudósa, a gyermekgyógyászat gyakorlatában a kockázatvállalás tényét az egyik legösszetettebb feladatnak minősítette. Az átruházható kockázat megítélésének körében ugyanis fokozott lehet a gyermekgyógyászra háruló, cselekvéssel összefüggő, személyes pszichikai teher. A jogszabályokkal összefüggő gyakorlati kérdések, ugyan érintőlegesen, a szöveges részbe kerültek.

A könyvismertetés befejező részének általánosan elterjedt kérdése, hogy kinek ajánlható a Klinikai gyermekgyógyászat könyv. A válasz nem lehet más: minden orvosnak. Az írott alkotás a magyar gyermekgyógyász értelmiség kollektív szellemi alkotása. A magas színvonalú értelemkörbe tartozó tudástartalom mellett a tudományterület ismeretanyagának megszerzési útjait, gyakorlatának bölcs és vibráló értékrendjét a Klinikai gyermekgyógyászatnak a maga teljességében sikerült bemutatnia. Az eszmei mondanivaló birtoklását a szerzők az egyén, az olvasó számára nyitva tartják, azt eszmekörük belső útjaira bízják. Mindenkinek ugyanis végül magának kell megtalálnia a számára helyes szellemi és szakmai utat. A szubjektív és az objektív ismeretek birtoklását követően a további tudás- és személyiségépítés útjai már az egyénre szabott folyamatok.

A Medicina Könyvkiadó Zrt. valószínűleg eddigi legnagyobb vállalkozásainak egyike a Klinikai gyermekgyógyászat. Az alkotás különös figyelmet érdemel. A könyvnek valószínűleg megkülönböztetett elismerése lesz a magyar orvostársadalom egészében. Az tény, hogy a Klinikai gyermekgyógyászat vitathatatlanul mérföldkő orvosi könyvkiadásunk történetében. Olyan alapmű, amely egyszerre tankönyv és kézikönyv. Szó nélkül nem mehetünk el amellett sem, hogy

a magyar könyvkiadás, mint már olyan sokszor, ismételten bebizonyította, hogy képes kiváló minőségű szakkönyvek kiadására.

A Medicina Könyvkiadó Zrt. tehát újra magasra tette a mércét. A kivételes színvonalú könyv kiadásában annak vezetőjét, Farkasvölgyi Frigyesnét és munkatársait, valamint a Dürer Nyomda csapatát az életműszerű művészi kivitelezésért elismeréssel kell kiemelnünk. A Klinikai gyermekgyógyászat a fejlődéssel lépést tartó és a gyermekgyógyászat gyakorlatának műveléséhez irányt mutató, korszerű szellemi alkotás, amely a maga nemében megérdemli a „summa cum laude et opus magnus” minősítést. A tudományterület iránt érdeklődő olvasó valószínűleg várakozással és bizalommal veszi kezébe a könyvet, ez természetes. Véleményem szerint a mű ezért is elérte valódi célját, mert jó értelemben vett „szellemi csapdába” ejti az érdeklődő olvasót, és ezzel önálló gondolkodásra és tudásszerzésre kényszeríti.

1889. június 24-én Eötvös Loránd az MTA elnöki megnyitó beszédében kifejtette, hogy a tudós testület alapvető feladata a tudomány színvonalas művelése, eredményeinek gyakorlati felhasználása és széles körű terjesztése. Megállapítja, hogy „Legháttrább állunk a tudományos igényű egyetemi tankönyvek és kézikönyvek dolgában. A színvonalas magyar nyelvű kézikönyv ritka. Főként azok a szakkönyvek fontosak, amelyek hazánk tudományos gyakorlatára vonatkoznak.” A 127 évvel ezelőtt megfogalmazottak napjainkban sem veszítettek időszerűségükből, igazodó bizonyíték erre a 2016. július 8-án bemutatott Tulassay Tivadar szerkesztésében megjelent Klinikai gyermekgyógyászat.

Sótonyi Péter

KEDVES KOLLÉGA!

Felhívjuk figyelmét a Magyar Belgyógyász Társaság 46. Nagygyűlésére

**Budapest, Hotel Novotel Centrum
2016. november 17–19.**

Résztvevők:

Belgyógyászok, társszakmák képviselői, szakorvosjelöltek, háziorvosok, rezidensek, PhD-hallgatók, gyógyszer-előállító cégek.

Miért érdemes részt venni?

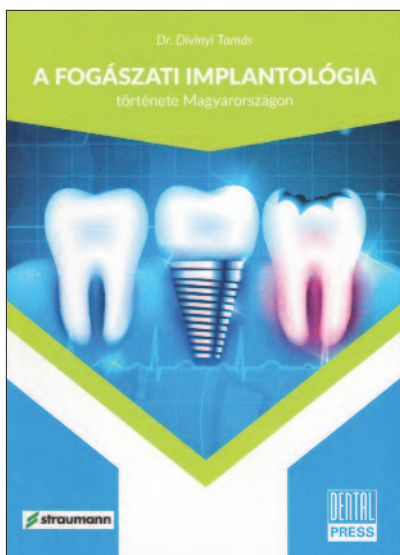
Kitűnő szakmai program, a szakterületek kiválóságai tartanak előadásokat, kreditpontok, interaktív esetmegbeszélések, szabad témájú előadások és poszterek, szimpóziumok, személyes találkozások stb.

A nagygyűlés programját és az előadás-kivonatokat a Magyar Belorvosi Archivum különszámában megkapják a résztvevők.

Jelentkezés és absztraktbeküldés:

<http://mbt46ngy.felabor.hu/absztrakt-bekuldes>

<http://mbt46ngy.felabor.hu/registracio>



Dr. Divinyi Tamás

A FOGÁSZATI IMPLANTOLÓGIA TÖRTÉNETE MAGYARORSZÁGON

Dentál Press, Budapest, 2016

Orvostörténeti csemegét tart a kezében az az olvasó, aki Divinyi Tamás professzor könyvét forgatja. Az implantológia 20. századi hőkszakának nem-

csak szemtanúja, de bátor vállalkozója volt a szerző, aki ebben a könyvében rögzítette a magyarországi fogászati implantológia kezdeti korszakát.

Bár a hiányzó, beteg, balesetekben elveszett szervek, érzékszervek, végtagok, fogak pótlására már évszázadok óta tettek erőfeszítéseket mind esztétikai, mind funkcionális okok miatt, a 20. század érett meg tudományos és technikai szinten arra, hogy valóban beépülve a szervezetbe működésképesen és tömegesen használni és alkalmazni tudjuk, csökkentve a beültetés okozta mellékhatásokat.

Több ezer éve kísérleteztek az emberek a fejen jól látható foghiányok pótlásával a legkülönbözőbb technikai megoldásokkal: idegen fogak vagy állati csontokból, fából, fémből, gyantából, műanyagból stb. készült pótlásokkal. Az 1960-as években azonban egy kiváló ortopéd professzor, dr. Per-Ingvar Branemark (1929–2014) új találmánya, eljárása után elindult az olyan jellegű fogászati pótlások története, amely a szervezetbe beültetve jól funkcionál.

Hazai fogászati implantológiai próbálkozások sporadikusan már voltak, de a nagy létszámú klinikai betegellátás korszaka az összes kezdeti gyerekbetegségével Divinyi Tamás nevéhez fűződik. Ifjú, tettere kész, fiatal orvosként idejét és energiáját a fogászati implantológiára fordította. Kipróbálta az implantátumok subperiostealis, enossealis formáit, de anyagát és módszereit tekintve is többféleképpen kísérletezett: a vitallium műgyökérű csavar-, a tű- és a diakorimplantátumokkal.

Természetesen akadtak támogatói és éles ellenzői is az újszerű módszereknek és beavatkozásoknak, hasonlóan bármilyen más szakmai új dolog bevezetésének nehézkes történetéhez – már-már magyar jellegzetességgé.

Logikus lépés volt az új, speciális szakmai társaság létrehívása amerikai-magyar szakember, dr. Haris András támogatásával, amely védelmet biztosított a támadások ellen. 1989-ben megalakult a Magyar Fogorvosok Egyesülete (MFE) Implantológiai Szekciója. A politikai és gazdasági helyzet következtében a nyugati technológiák és anyagok az 1990-es években már rendelkezésre álltak, azonban a hazai fejlesztésű és gyártmányú implantációs eszközök kutatása és gyártása is fejlődésnek indult.

Nemzetközi kapcsolatok épültek az implantológia témakörben, konferenciák, tanulmányutak, cikkek, eszmecserék emelték a hazai implantológia színvonalát, a szakemberek felkészülését, nemzetközi reputációjukat.

Uniplant munkacsoport alakult a Szájsebészeti Klinikán, amely a klinikai szaktudomány fejlődését és munkáját biztosította.

Divinyi Tamás nemcsak a szakmai történetet tárja elénk élvezetes stílusban könyvében, hanem egyéni szakmai életútjának lépéseiről is tájékoztatja az olvasót. Követhetjük egy tehetséges, szorgalmas, kitartó ifjú lankadatlan munkatempóját, szakmaszeretét és elhivatottságát mind a mai napig.

Könyve mérföldkő a hazai fogászat legújabb történetében, tanúi lehetünk egy új szakma születésének, egy huszadik század második felében frissen végzett fogorvos életútjának, szakmai beérésének, narratív eseményeinek.

Külön érdekessége a könyv születésének, hogy ahhoz hozzájárult a Magyar Orvostörténeti Társaság Fogászat-történeti köre, hiszen szelíd pressziójukra született meg ez a pótolhatatlan könyv.

Forrai Judit

A MAGYAR BELGYÓGYÁSZ TÁRSASÁG 46. NAGYGYŰLÉSE

Budapest, Hotel Novotel Centrum,
2016. november 17–19.

A fő témák programja

2016. NOVEMBER 17., CSÜTÖRTÖK

9.00–10.30 Emésztőrendszeri betegségek

Üléselnökök: Hersényi László,
Altörjay István

A stressz tápcsatornai vonatkozásai (20 perc)

Előadó: Altörjay István

A savfüggő kórképek aktuális kérdései
(20 perc)

Előadó: Hersényi László

A belgyógyász szerepe az IBD komplex
ellátásában (20 perc)

Előadó: Molnár Tamás

NASH: új népbetegség? (20 perc)

Előadó: Szalay Ferenc

Megbeszélés (10 perc)

11.00–12.30 Daganatos betegségek

Üléselnökök: Kocsis Judit, Tulassay Zsolt

Gyomordaganatok perioperatív kezelése
(20 perc)

Előadó: Kocsis Judit

A májrák kialakulásának újabb szempontjai
(20 perc)

Előadó: Lengyel Gabriella

A vastagbélrák megelőző állapotainak
felismerése és kezelése (20 perc)

Előadó: Rácz István

Colorectalis daganatok kezelése (20 perc)

Előadó: Gráf László

Megbeszélés (10 perc)

2016. NOVEMBER 18., PÉNTEK

9.00–10.30 Anyagsere-betegségek és szívgyógyászat

Üléselnökök: Forster Tamás, Wittmann István

A cukorbetegség epidemiológiája
az OEP adatbázisa alapján (20 perc)

Előadó: Jermendy György, Kempler Péter

Az érszövődmények és a mortalitás a hazai
cukorbeteg-populációban az OEP adatbázisa
alapján (20 perc)

Előadó: Wittmann István, Kempler Péter,
Rokszin György, Abonyi-Tóth Zsolt,
Kiss Zoltán, Jermendy György

Lipidterápia és jelentősége 2016 (20 perc)

Előadó: Karádi István

A biomarkerek jelentősége
szívelégtelenségben (20 perc)

Előadó: Forster Tamás

11.00–12.00 Quo vadis medicina Elnöki szimpózium

Diagnózis tollal, ecsettel ... művésztitkok
nyomában

Előadó: Berta Gyula

Directio psychiatriae neuroscientia est

Előadó: Janka Zoltán

14.00–15.00 Pajzsmirigybetegségek aktuális kérdései Szatellita szimpózium – Gemtech

Üléselnök: Lakatos Péter

Amit a pajzsmirigy tumorokról tudni kell
(15 perc)

Előadó: Mezősi Emese

Különböző gyógyszerek pajzsmirigyre kifejtett
mellékhatásai (15 perc)

Előadó: Valkusz Zsuzsanna

Pajzsmirigy és várandósság (15 perc)

Előadó: Nagy Endre

Megbeszélés (15 perc)

2016. NOVEMBER 19., SZOMBAT

9.00–11.00. A belgyógyászat aktuális kérdései I.

Autoimmunitás közönséges kevert
immunhiányban (20 perc)
Előadó: Zeher Margit

Immunoonkológia napjainkban (20 perc)
Előadó: Dank Magdolna

Új szemlélet a csonttritkulás ellátásában
fókuszban a csonttörés veszélye (20 perc)
Előadó: Horváth Csaba

„Az apatogén autoantitestek jelenléte téves
laboratóriumi eredményhez vezethet” (20 perc)
Előadó: Toldy Erzsébet

Szemléletváltás a gyulladásos ízületi
betegségek kezelésében (20 perc)
Előadó: Poór Gyula

11.20–13.20. A belgyógyászat aktuális kérdései II.

„Nil nocere!” „tévedni emberi dolog” (20 perc)
Előadó: Belicza Éva

„Coeliakia 2016” (20 perc)
Előadó: Bajor Judit

Egységes belgyógyászat – utópia vagy realitás?
(20 perc)
Előadó: Simon Kornél

Laboratóriumi medicina a 21. században:
kihívások és lehetőségek (20 perc)
Előadó: Kovács L. Gábor

A gyógyítás válsága
Előadó: Szathmári Miklós

14.00–16.00 Családorvosi szekció

Üléselnökök: Kalabay László, Rurik Imre

Obstruktív alvási apnoe szindróma (OSAS)
jelentősége napjainkban
Alvásfüggő légzészavarok diagnosztikája
és terápiája az alvásközpontban
Előadó: Szakács Zoltán

Obstruktív alvási apnoe (OSA) és hypertonia –
újdonások
Előadó: Alföldi Sándor

Keresd az OSAS-t azoknál, akik vezetnek – és
azok között is, akik nem! OSAS – a szekunder
hypertonia leggyakoribb oka – előszűrés
ABPM segítségével
Előadó: Ádám Ágnes, Csatlós Dalma

A családorvosok és rezidensek alvási apnoéval
kapcsolatos ismeretei és attitűdjei
Előadó: Torzsa Péter, Ádám Ágnes,
Csatlós Dalma, Eöry Ajándok,
Dr. Hargittay Csenge, László Andrea,
Maga Péterné Szűcs Alexandra,
Márkus Bernadett, Nemcsik János,
Szakács Zoltán, Kalabay László

Metabolikus betegségek a családorvoslásban
A nagy cardiovascularis rizikójú betegek
alapellátási gondozása, problémák,
lehetőségek
Előadó: Jancsó Zoltán

A diabéteszes betegek alapellátási gondozása,
problémák, lehetőségek
Előadó: Rinfel József

A gyermek- és serdülőkor elhízás a felnőttkori
kardiometabolikus betegségek komplett
rizikótényezője
Előadó: Ilyés István

Az elhízás jelentősége az alapellátásban,
tények, problémák, lehetőségek
Előadó: Rurik Imre

A MAGYAR BELGYÓGYÁSZ TÁRSASÁG 46. NAGYGYŰLÉSE 2016. ELŐZETES PROGRAM

NOVEMBER 27., CSÜTÖRTÖK		NOVEMBER 28., PÉNTEK	NOVEMBER 29., SZOMBAT	
8.00–9.00 Posztterek elhelyezése		8.00–9.00 Posztterek elhelyezése	8.00–8.15 Posztterek elhelyezése	
8.50 MEGNYITÓ 9.00–10.30 Emésztőrendszeri betegségek <i>(Hersényi L., Altorjay I.)</i> 10.30–11.00 Szünet 11.00–12.30 Daganatos betegségek <i>(Kocsis J., Tulassay Zs.)</i>	① 9.00–10.30 Szívgyógyászat <i>(Wittmann I., Forster T.)</i> 10.30–11.00 Szünet 11.00–12.00 Quo vadis medicina? <i>(Elnöki szimpózium)</i> <i>(Berta Gyula, Janka Zoltán)</i>	① 8.15–9.00 Élő videóközvetítés poszttermegbeszélések 9.00–11.00 A belgyógyászat aktuális kérdései I. <i>(Zelher M., Horváth Cs., Poór Gy., Toldy E., Dank M.)</i> 11.00–11.20 Szünet 11.20–13.20 A belgyógyászat aktuális kérdései II. <i>(Belicza E., Simon K., Bajor J., Kovács L. G., Szathmári M.)</i>	①	
	12.00–13.00 Szatellita szimpózium (Pfizer)			
	KÁVÉSZÜNET – EBÉDSZÜNET – KIÁLLÍTÁSOK MEGTEKINTÉSE 13.00–14.00			
14.00–15.00 Szatellita szimpózium	①	14.00–15.00 Szatellita szimpózium (Gemtec) Pajzsmirigy <i>(Lakatos P.)</i>	① 14.00–16.00 Családorvosi szekció ülése <i>(Kalabay L. Rurik I.)</i>	
15.00–16.00 Szatellita szimpózium	①	15.00–15.45 Interaktív esetmegbeszélések	① 16.00–16.30 Tesztírás PhD-hallgatók részére	
16.00–16.30 Szünet	15.45–16.45 Közgyűlés, kitüntetések átadása		16.30 Elnöki zárás	
	16.15–16.30 Szünet			
16.30–18.00 Előadások Hematológia, Onkológia Posztterek Hematológia, Onkológia, Immunológia	① 16.30–18.00 Előadások Kardiológia, Hipertónia, Nefrológia Posztterek Kardiológia Hipertónia Gastroenterológia I.	① 16.30–18.00 Előadások Endokrinológia, Diabetológia Posztterek Genetika, Endokrinológia, Diabetológia	① Zsolnay terem ② Rákóczi terem	
16.30–18.00 Előadások Kardiológia, Hipertónia, Nefrológia Posztterek Kardiológia Hipertónia Gastroenterológia I.	② 16.30–18.00 Előadások Gastroenterológia Hepatológia Posztterek Gastroenterológia II. Hepatológia, Infektológia, Egyéb			

MAGYAR BELORVOSI ARCHÍVUM

Tájékoztató a szerzőknek

A Magyar Belorvosi Archívum (MBA) szerkesztősége elsősorban klinikai vonatkozású eredeti munkákat vár. Összefoglaló irodalmi referátum, szerkesztési közlemény megjelentetésére csak szerkesztőségi felkérés alapján kerül sor. Szívesen adunk helyet a belgyógyászat és határterületeinek működését elősegítő írásoknak, *módszertani leveleknek*. Várunk időszzerű, új tudományos eredményekre vonatkozó és a klinikai gyakorlathoz szorosan kapcsolódó *kérdéseket és válaszokat*, kritikai írásokat a „*Levél a szerkesztőhöz*” rovat számára, folyóiratunkra vonatkozó észrevételeket, javaslatokat, *társasági híradásokat*, tervezett rendezvények előrejelzését, kongresszusi beszámolókat, kollégiumok határozatait, *könyvismertetőket és szakmatörténeti 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 előadáskivonat vagy PhD értekezés formájában),
- a kézirat benyújtását valamennyi szerző jóváhagyta,
- a dolgozat nem sérti a Helsinkii Deklaráció (1975, revízió 2008) előírásait,
- a humán vizsgálatok az illetékes etikai bizottság jóváhagyásával történtek,
- a laboratóriumi állatkísérleteket a vonatkozó szabályzatok szerint végezték.

Szerzőség

Szerző az, aki egy adott munkához alkotó módon járult hozzá, beleértve a tervezést, kivitelezést, ellenőrzést, 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 – készülni az átdolgozott, kiegészített közlemény, 3. közlésre történő elfogadásáról, 4. a kiadó küldi el a tördelt változatot, melyben a nyomdai hibák korrekciója 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 alkalmazzuk, lényeges, hogy **az adott kifejezés 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. cytoplasma, caryoplasma, gastrum, gastricus, pharyngealis).
- **A magyar helyesírás szerint**, fonetikusán javasoljuk általában írni: a társtudományok szakkifejezéseit (kémia, fizika – pl. szén-dioxid, aggregáció), enzimeket (foszforiláz), tudományágakat (hematológia), vizsgálóeszközöket és vizsgálólétesítményeket (elektrokardiográfia), biopszia, komputertomográf, gyakori, a köznyelvben is használatos orvosi kifejezéseket (diagnózis, terápia, krónikus, patológia).

Technikai követelmények

A kéziratokat a szokásos A/4-es lapon kérjük kettes sortávolsággal gépelt (1 sorban 60 leütés, egy oldalon 30 sor), két példányban beküldeni. A nyomtatott példányokon kívül a kéziratot elektronikus úton (e-mail: szatmik@bel1.sote.hu) vagy CD-n is (a szövegszerkesztő program megjelölésével) be kell küldeni. Kéziratot nem küldünk vissza.

Eredeti munka megírásakor célszerű a következő tagolást követni: *Bevezetés* (célkitűzés, rövid hivatkozás az irodalmi előzményekre), *Betegek és módszerek*, *Eredmények*, *Megbeszélés* (következtetés). A kézirat összterjedelme ne haladja meg a 10–12, szabvány szerint gépelt oldalt.

Illusztrációk

Az ábrákat, táblázatokat kérjük (a hátlapon) számozva, a szerző nevével jelölve mellékelni. A rajzolt ábrák egyszerű vázlata is elégséges a pontos számadatok közlésével és az ábra szövegbeli elhelyezésének pontos megjelölésével.

Ábratípusok:

- **Vonalas ábra, diagram:** a szerző vázlata vagy kívánsága alapján a kiadó által megbízott grafikus rajzolja meg. A szerző az ellenőrzött ábrát aláírásával fogadja el.
- **Fénykép:** 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 odatarozó tárgyak stb.) Kérjük, hogy ne a Word dokumentumba helyezve vagy PowerPointban elkészítve adják le az ábrákat, mert ezek gyenge felbontásuk miatt nyomdai felhasználásra alkalmatlanok!
- **Röntgenfelvétel:** digitális formában kérjük.

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

Az arab sorszámokkal jelölt ábra és táblázat szövege, a kulcsszavak, a köszönetnyilvánítás, az irodalomjegyzék külön-külön lapon szerepeljen.

Összefoglalás

Kérjük a kézirathoz magyar és angol nyelvű, csak a tényszerű adatokat közlő, a dolgozat lényegének megértését lehetővé tevő, 15–20 sor terjedelmű összefoglalást mellékelni (3. szemelty használva) külön lapon. Az angol nyelvű összefoglalásban (Summary) a szerzők neve és a 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, a dolgozat címével együtt, valamennyi szerző nevét felsorolva, 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: 62-69. Available from: <http://www.annals.org/cgi/reprint/145/1/62.pdf>

Az irodalomjegyzéket az első szerző vezetékneve szerint abécésorrendben és sorszámozva kérjük, és a szövegben a cikkekre számmal történjen hivatkozás.

Az irodalmi hivatkozások átlagos száma a legszínvonalasabb orvosi folyóiratokban általában <30.

Curriculum vitae

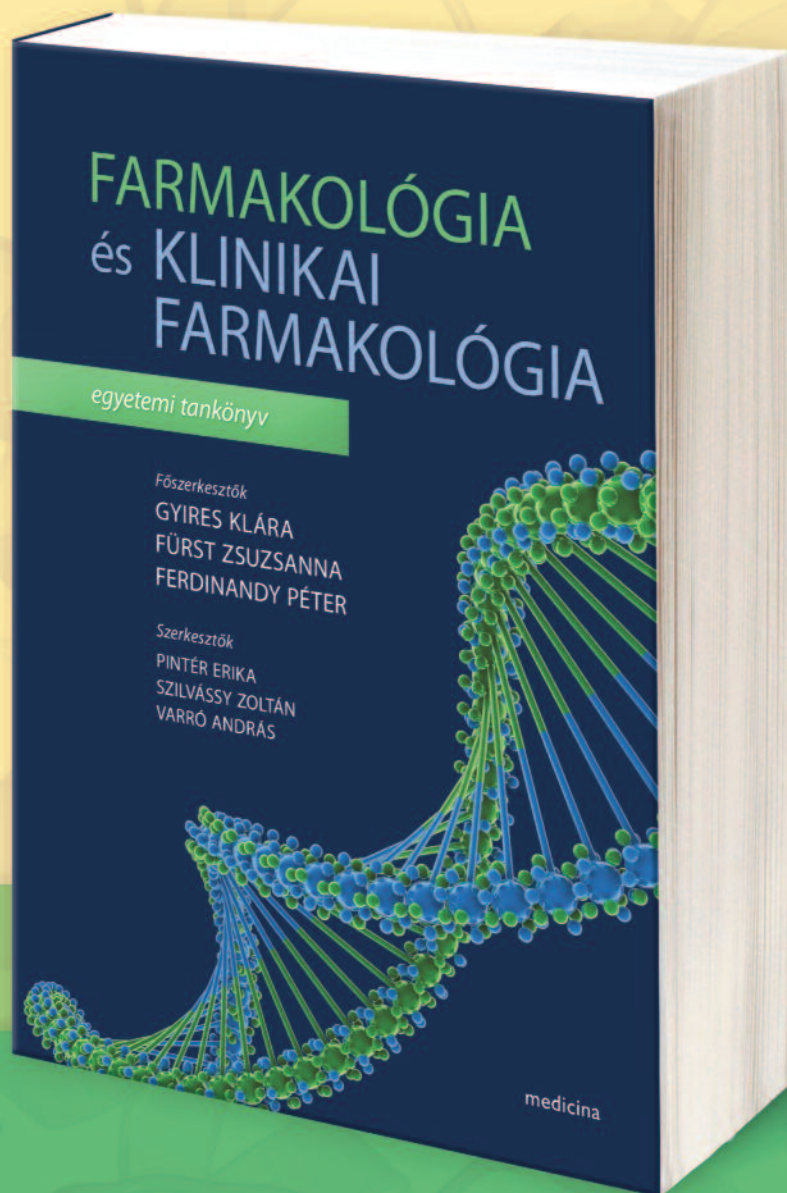
A közlésre elfogadott közlemény első szerzőjétől várunk nagyon tömör, legfeljebb 350 leütés (karakter) terjedelmű életrajzt (munkahely, beosztás, tudományos fokozat, fő tudományos érdeklődési terület) harmadik személyben fogalmazva. A kézirat végén kérjük az első szerző munkahelyi címét, telefon- és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

gyógyászat

A *Farmakológia és klinikai farmakológia* kötet már címében is jelzi egy új szemlélet, és az annak megfelelő új tartalom megjelenését elődeihez képest.

Az elmúlt évek alatt számos új vegyületet, új kémiai és biológiai entitást fedeztek fel. A megújulást szükségessé tette a molekuláris gyógyszer-célpontok elterjedése, a transzportfehérjék, a szignáltranszdukciót befolyásoló szerek jelentőségének újraértelmezése, a biológiai hatóanyagok megjelenése, a gén- és sejtherápia térhódítása, a farmakogenetika és a személyre szabott orvoslás új irányvonalainak megjelenése. A fejezetekhez prominens hazai klinikus szakemberek által írott klinikai/terápiás alfejezetek kapcsolódnak. Ezzel a szerkesztők közelebb hozzák az olvasót a gyógyszeres terápia gyakorlati alkalmazásának módszertanához is.

A kiadványhoz kapcsolódó honlapon a kötetben szereplő képleteket on line megtekintheti minden érdeklődő: <http://www.farmakologia-kepletek.hu>



medicina

Ára: 17 900 Ft
Terjedelem: 1080 oldal
Méret: 202x285 mm

Medicina Könyvkiadó Zrt.

1072 Budapest, Rákóczi út 16.
tel.: 36(1)312-2650

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

a Medicina Könyvkiadó ajánlata

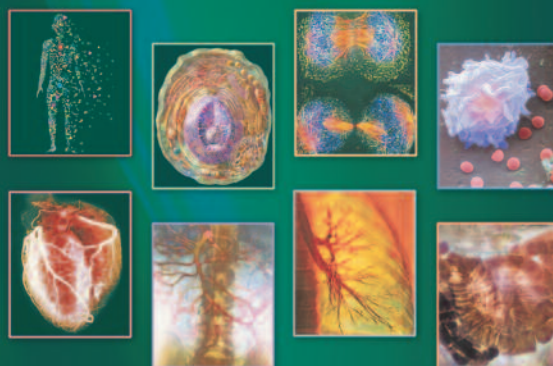
„Per crucem
ad lucem.”

A BELGYÓGYÁSZAT ALAPJAI 2.

SZERKESZTETTE
TULASSAY ZSOLT

A BELGYÓGYÁSZAT ALAPJAI 1.

SZERKESZTETTE
TULASSAY ZSOLT



medicina



medicina

1-2. kötet
Ára: 26 000 Ft
Terjedelme: 2390 oldal
Mérete: 202x285 mm



Medicina Könyvkiadó Zrt.
1072 Budapest, Rákóczi út 16.
tel.: 36(1)312-2650

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